



**INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES: FACTORES DE RIESGO E
INFLUENCIA DE LA COLONIZACIÓN RECTAL BACTERIANA**

***Nosocomial infection in Neonatal Intensive Care Unit: risk
factors and influence of rectal colonization.***



Autora: Irene Baquedano Lobera

Tutores: Segundo Rite Gracia y Pilar Samper Villagrasa

Trabajo Fin de Máster

*Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y
el Desarrollo.*



Universidad Zaragoza



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES: FACTORES DE RIESGO E INFLUENCIA DE LA COLONIZACIÓN RECTAL BACTERIANA

*'Nosocomial infection in Neonatal Intensive Care Unit: risk factors and
influence of rectal colonization'*

Autora: Irene Baquedano Lobera DNI: 76924537-W

Tutores: Segundo Rite Gracia DNI: 29109271-B

Pilar Samper Villagrasa DNI: 17851169-H

Centro: Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza

Resumen: INTRODUCCIÓN: La sepsis nosocomial es una importante causa de morbimortalidad neonatal, especialmente en los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), por lo que supone un reto a nivel preventivo, diagnóstico y terapéutico en las UCIN. OBJETIVOS: Evaluar la utilidad del cribado infeccioso de los pacientes ingresados en la UCIN mediante frotis rectal como predictor de sepsis nosocomial, así como otros factores de riesgo de colonización y/o bacteriemia. METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo descriptivo y analítico de los factores de riesgo y características de la infección de todos los pacientes ingresados en la UCIN a lo largo del año 2016, sometidos a cribado epidemiológico con frotis rectales semanales. RESULTADOS: El 32.7% de los pacientes presentaron colonización rectal a lo largo del ingreso, aumentando al 53.9% al estudiar el subgrupo de RNMBP. Los patógenos más frecuentemente aislados fueron *Klebsiella* (52.8%, de los cuales el 97.4% eran Kp-BLEE), y *Pseudomonas* (29.2%, siendo el 4.7% MDR). La tasa de incidencia de sepsis nosocomial fue del 8.2%, aumentando a 15.7% en el subgrupo de RNMBP, y siendo los gérmenes más frecuentes *Staphylococcus*, *Serratia* y *Klebsiella*. El frotis rectal mostró un valor predictivo negativo del 97.3%, con una sensibilidad del 77.8% y una especificidad del 71.3%. En el análisis multivariante mediante regresión logística se observó que el peso al nacimiento, los días de ingreso en UCIN, el índice CRIB al ingreso, la duración del catéter central y los días de ventilación mecánica invasiva suponen factores de riesgo independientes para el desarrollo de bacteriemia. CONCLUSIONES: el frotis rectal constituye una medida segura y eficaz para la anticipación, control infeccioso y manejo clínico en las UCIN.

Palabras clave: sepsis nosocomial, colonización rectal, infección, neonato, prematuridad.

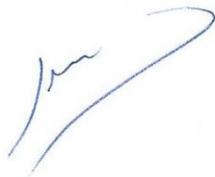
Abstract: BACKGROUND: Nosocomial sepsis is an important cause of neonatal morbimortality, specially among VLBW newborns. Therefore it continues to be a preventive, diagnostic and therapeutic challenge in the NICUs. OBJECTIVES: Evaluate the usefulness of rectal swab for infectious screening as nosocomial sepsis risk predictor in NICU patients, as well as other risk factors for colonization and/or bacteriemia. METHODS: Descriptive and analytic retrospective study of risk factors and infectious characterization among all patients admitted to the NICU throughout 2016, who were taken weekly rectal swabs for infectious screening. RESULTS: 32.7% of all patients were colonized throughout the stay, reaching 53.92% when selecting the VLBW group. The most frequently isolated germs were *Klebsiella* (52.8%, from which 97.4% were Kp-BLEE), and *Pseudomonas* (29.2%, being 4.7% MDR). The incidence rate for nosocomial sepsis was 8.2%, increasing up to 15.7% among VLBW patients, and being the most common microorganisms *Staphylococcus*, *Serratia* and *Klebsiella*. The negative predictive value for rectal swab was 97.3%, with 77.8% sensitivity and 71.3% specificity. Multivariant analysis with logistic regression showed that birth weight, length of stay in the NICU, CRIB index at admission, days of central catheter, and duration of invasive ventilation are independent risk factors for the development of nosocomial sepsis. CONCLUSIONS: Rectal swab is a safe and useful tool for anticipation, infectious control and clinical management in the NICUs.

Keywords: nosocomial sepsis, rectal colonization, infection, newborn, prematurity.

En las últimas dos décadas hemos vivido un descenso notable de la mortalidad neonatal, especialmente entre aquellos recién nacidos más extremadamente inmaduros. El mejor conocimiento de la fisiopatología neonatal unido a los avances técnicos experimentados en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha contribuido de forma evidente a la mejor evolución de los recién nacidos críticos. Sin embargo, la mayor supervivencia ha puesto de manifiesto uno de los problemas más preocupantes en la actualidad dentro de los cuidados intensivos neonatales como son las infecciones nosocomiales. Este problema es mucho más grave entre los recién nacidos más inmaduros, especialmente aquellos con un peso al nacimiento menor de 1500 gramos, es decir recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP). Según datos de la Sociedad Española de Neonatología, en los últimos años aproximadamente un 20% de los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) del registro SEN1500 han presentado al menos un episodio de infección nosocomial.

En la actualidad, establecer medidas que traten de prevenir la aparición de episodios de infección nosocomial en los recién nacidos ingresados en las unidades de cuidados intensivos neonatales debe convertirse en una prioridad. Para ello, es importante conocer los factores de riesgo de desarrollo de infección nosocomial, en ocasiones específicos para cada centro, de cara a poder implementar medidas de mejora. En esta línea se sitúa el trabajo desarrollado por la Dra. Irene Baquedano Lobera que ha analizado durante un año completo los factores implicados en el riesgo de infección nosocomial en una UCI de Neonatología como la del Hospital Universitario Miguel Servet con más de 200 ingresos / año y 80 RNMBP / año. En el presente trabajo se analiza además la utilidad del cribado epidemiológico mediante la realización de frotis rectal semanal en un intento de establecer medidas de aislamiento ante la detección de colonización por bacterias multirresistentes y probablemente anticiparnos a la infección nosocomial.

El presente trabajo cumple con los requisitos necesarios para su presentación como trabajo fin de máster y abre una línea de investigación muy interesante y de gran aplicabilidad clínica para las unidades de Neonatología.



Fdo. Segundo Rite Gracia

Tutor TFM.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	6
1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION	9
3. OBJETIVOS	14
3.1. Objetivo general	14
3.2. Objetivos específicos	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS	14
4.1. Diseño del estudio	14
4.1.1. Criterios de inclusión	14
4.1.2. Muestra	14
4.2. Recogida de datos	15
4.3. Análisis estadístico	16
4.3.1. Análisis descriptivo	17
4.3.2. Análisis bivariado	17
4.3.3. Análisis multivariante mediante regresión logística	17
4.4. Aspectos éticos	17
5. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS	18
6. RESULTADOS	18
6.1. Análisis descriptivo	18
6.2. Análisis bivariado	22
6.2.1. Factores de riesgo de colonización rectal	22
6.2.2. Factores de riesgo de bacteriemia y sepsis nosocomial	26
6.2.3. Análisis bivariado del subgrupo de RNMBP	29
6.2.3.1. Factores de riesgo de colonización rectal en RNMBP	29
6.2.3.2. Factores de riesgo de bacteriemia en RNMBP	33

6.3.	Análisis multivariante	37
6.3.1.	Análisis multivariante de la muestra global	37
6.3.2.	Análisis multivariante del subgrupo de RNMBP	37
7.	DISCUSIÓN	38
7.1.	Factores de riesgo de colonización rectal	38
7.2.	Factores de riesgo de septicemia	39
7.3.	Patógenos implicados	40
7.4.	Resistencias antibióticas	41
7.5.	Medidas de prevención y control de la infección nosocomial en la UCIN	42
8.	CONCLUSIONES	45
9.	BIBLIOGRAFÍA	46

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

CEICA: Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

CRIB: Clinical Risk Index for Babies

DBP: Displasia broncopulmonar

DT: desviación típica

EB: exceso de base

ECN: enterocolitis necrotizante

EG: edad gestacional

FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

IOT: intubación orotraqueal

Kp-BLEE: *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido

MBL: lectina de unión a manosa

MDR: multirresistente

NICU: Neonatal intensive care unit

OR: odds ratio

P: nivel de significación estadística

PRN: peso de recién nacido

RNMBP: recién nacidos de muy bajo peso

RNPT: recién nacido pretérmino

RR: riesgo relativo

SARM: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

SIL: Sistema informático del laboratorio

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

VLBW: very low birth weight

VMI: Ventilación mecánica invasiva

VMNI: ventilación mecánica no invasiva

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal supone la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), especialmente en los recién nacidos pretérmino (RNPT) y/o con muy bajo peso al nacimiento (RNMBP, menores de 1500 gramos), ya que suponen un grupo más inmaduro y vulnerable a todos los problemas que pueden presentar, incluyendo los cuadros infecciosos. Por ello, la sepsis neonatal despierta una creciente preocupación en las UCIN, ya que las tasas de incidencia declaradas continúan siendo elevadas a pesar de las estrategias de mejora implementadas en la calidad de la asistencia neonatal (1).

Son muy numerosos los factores que se han asociado a un incremento del riesgo de desarrollar infección nosocomial, tales como factores de riesgo individuales prenatales (sexo, patología materna, tratamientos prenatales), factores de riesgo perinatales (edad gestacional, tipo de parto, necesidad de reanimación, peso al nacimiento, etc.), parámetros al ingreso en la UCIN (temperatura, hematocrito, parámetros de infección, etc.), y factores de riesgo evolutivos durante el ingreso (duración de catéteres venosos centrales, técnicas invasivas, necesidad de soporte respiratorio, intervenciones quirúrgicas, tratamiento recibido, etc.) (2). Además, el uso de antibioterapia de amplio espectro favorece la selección de cepas resistentes, las cuales se asocian con una morbimortalidad aún mayor. La colonización por ciertos microorganismos, especialmente por aquéllos que han desarrollado resistencias antibióticas, se ha relacionado con la aparición de brotes infecciosos en las UCIN (3).

Por todo ello, la detección precoz de la sepsis neonatal y la administración de antibioterapia empírica adecuada son factores muy importantes en su evolución.

Se define sepsis como el aislamiento de una bacteria patógena en un hemocultivo de un paciente con signos y síntomas clínicos de infección (4). En el recién nacido existen dos tipos de sepsis:

- La sepsis precoz o temprana ocurre en las primeras 72 horas de vida. Habitualmente se debe a una transmisión vertical, por lo que está mayormente relacionada con los factores de riesgo maternos (fiebre materna periparto, positividad del cultivo vagino-rectal, corioamnionitis). Los patógenos más habituales son aquéllos que están presentes en el canal de parto, como *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*.

- La sepsis tardía (también denominada sepsis nosocomial) aparece a partir de las primeras 72 horas de vida. Se puede adquirir por transmisión vertical, comenzando con una colonización que desemboca en infección; o por transmisión horizontal por el contacto con el personal sanitario o reservorios ambientales. La transmisión horizontal constituye el factor más importante para el desarrollo de la sepsis tardía, estando fuertemente relacionada con los procedimientos realizados en las UCIN. Por ello, las estrategias y medidas encaminadas a minimizar dicha transmisión horizontal constituyen un objetivo fundamental de las UCIN a nivel mundial. Los patógenos más frecuentes son los *estafilococos coagulasa negativos* (48%), otros grampositivos (22%), gramnegativos (18%) y hongos (12%); aunque estos porcentajes varían en cada país y en función del nivel de desarrollo.

Los RNPT, especialmente los menores de 1500 gramos al nacimiento presentan importantes factores de riesgo que los hacen pacientes más vulnerables para desarrollar infecciones nosocomiales. Algunos de los factores de riesgo responsables de dicha susceptibilidad son:

- Situación de inmunosupresión por presentar niveles bajos de inmunoglobulina G materna por la pérdida de transferencia transplacentaria que ocurre en el tercer trimestre, además, la opsonización y función del complemento está disminuida.
- La barrera epitelial de sus mucosas es inmadura, delgada, delicada y frágil, por lo que aporta menos protección.
- Estos pacientes suelen permanecer hospitalizados en la UCIN de forma prolongada, precisando numerosos procedimientos invasivos a lo largo de su ingreso (catéter vascular central, ventilación mecánica, intervenciones quirúrgicas y nutrición parenteral), que a su vez suponen un riesgo adicional para el desarrollo de sepsis nosocomial.

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El progreso médico ha incrementado considerablemente la supervivencia de los RNPT y de los recién nacidos con diversas enfermedades de base.

El Hospital Universitario Materno Infantil Miguel Servet de Zaragoza (HUMS) es un hospital materno infantil de tercer nivel localizado en la ciudad de Zaragoza, capital de Aragón, España.

Aragón es una Comunidad Autónoma con una natalidad de unos 11500 nacimientos anuales, de los cuales algo menos de la mitad tienen lugar en el HUMS

(4200 aproximadamente) (*Figura 1*). La Unidad de Neonatología del HUMS cuenta con una UCIN con 14 cunas que es la UCIN de referencia para gran parte de la población autonómica. Los últimos años se ha observado un descenso de las tasas de natalidad, sin embargo, acompañado de un aumento de nacimientos de RNMBP (*Figura 2*). Esto conlleva una elevación muy importante de la tasa relativa de RNMBP. Además, la mortalidad de estos pacientes con peso al nacimiento menor de 1500 gramos ha disminuido drásticamente (*Figura 3*), con lo que aumenta de forma secundaria la morbilidad asociada a la prematuridad.

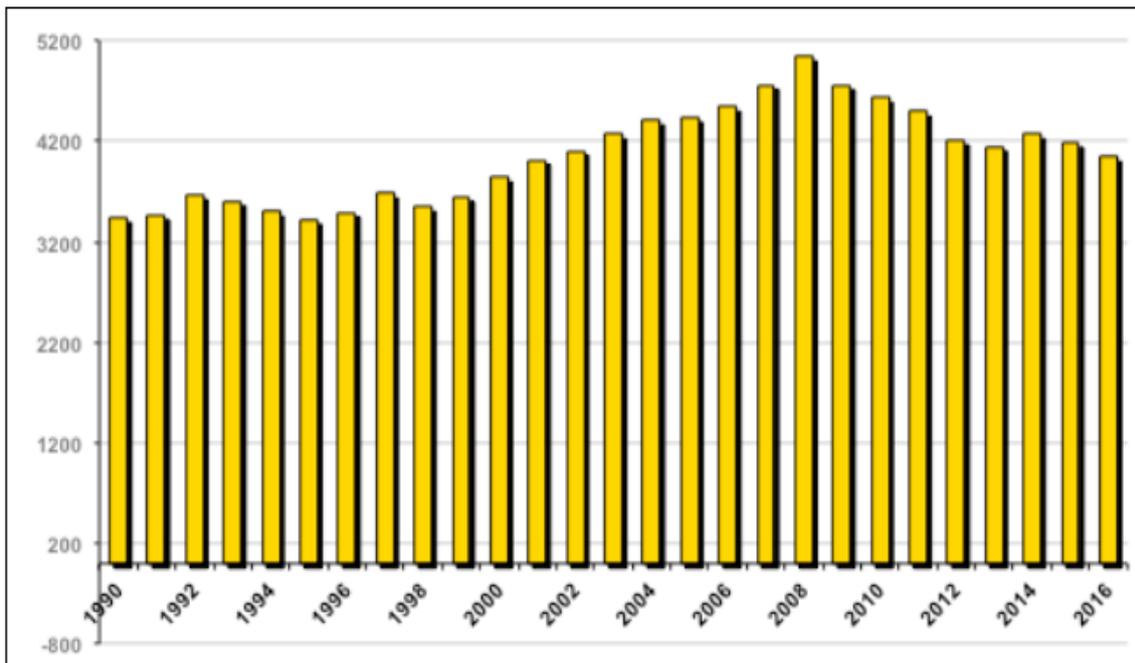


Figura 1. Evolución del número de nacimientos en el Hospital Miguel Servet (1990-2015). Fuente: Base de datos de la Sección de Neonatología – Hospital Universitario Miguel Servet.

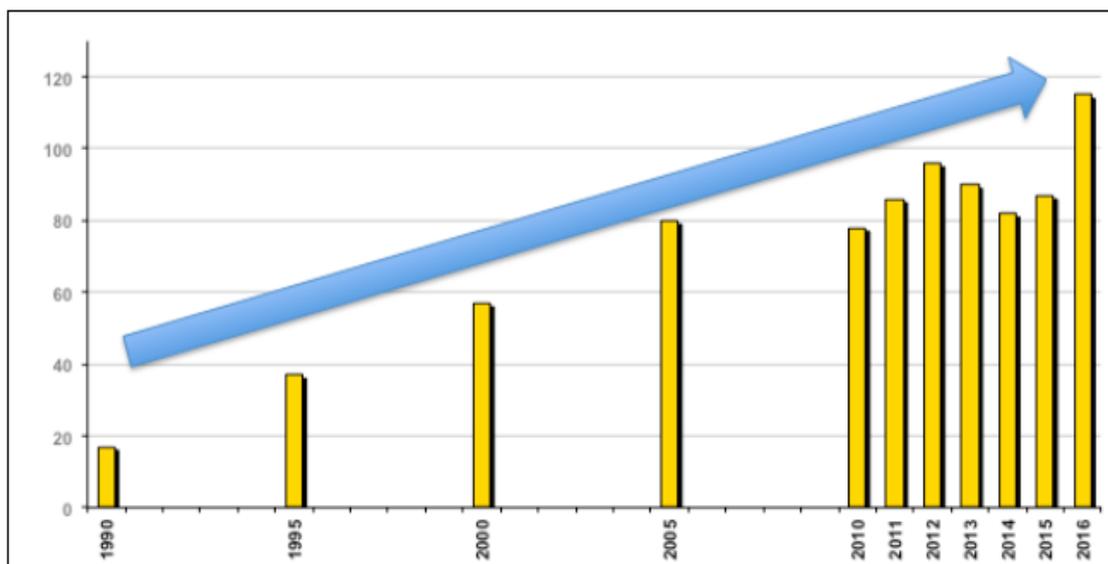


Figura 2. Número de recién nacidos con peso menor de 1500 gramos al nacimiento en el Hospital Miguel Servet. Fuente: Base de datos de la Sección de Neonatología – Hospital Universitario Miguel Servet.

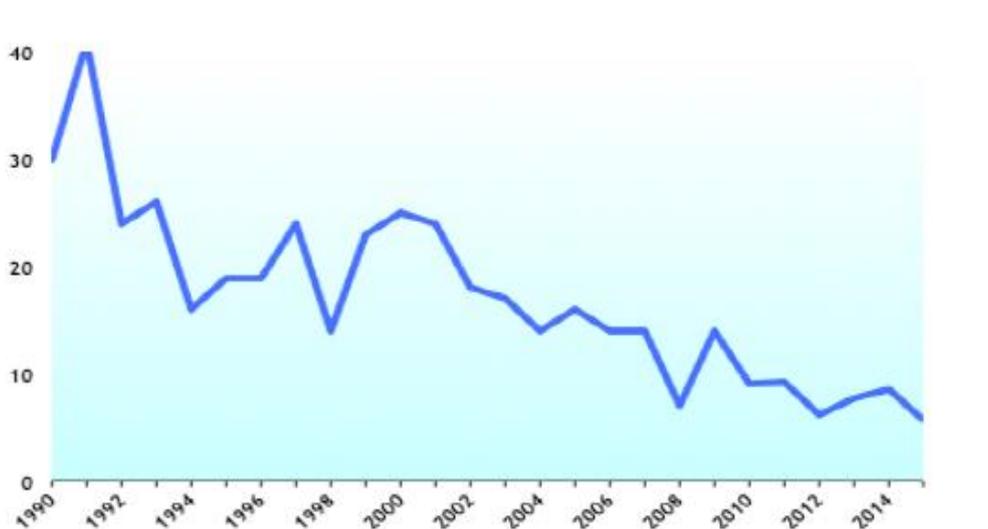


Figura 3. Mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso (menores de 1500 gramos) en el Hospital Miguel Servet (%), 1990-2015. Fuente: Base de datos de la Sección de Neonatología – Hospital Universitario Miguel Servet.

Estos pacientes requieren hospitalizaciones prolongadas en la UCIN donde son sometidos a múltiples procedimientos invasivos, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales. Se han descrito numerosos factores de riesgo asociados al desarrollo de infección nosocomial en los pacientes ingresados en UCIN, sin embargo, no está claramente establecida la fuerza de dicha asociación, ni cuáles podrían ser las medidas más eficientes para disminuir las tasas de infección nosocomial.

Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que el uso de antimicrobianos de amplio espectro, como las cefalosporinas de tercera generación, es el principal factor que contribuye a la aparición y selección de cepas multirresistentes (5), las cuales se asocian con una mayor morbilidad; y como consecuencia con un mayor coste sanitario. En concreto, el patógeno *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido (Kp-BLEE) se ha relacionado con la aparición de brotes en las UCIN (6) (7), siendo frecuente aislar *Klebsiella pneumoniae* hasta en el 7% de los pacientes de las UCIN, de los cuales el 67% de los casos corresponden a Kp-BLEE (8). Sin embargo, se ha descrito que en el contexto de un brote se puede aislar Kp-BLEE hasta en el 32% de los pacientes ingresados en la UCIN (9).

Por ello, la detección rápida de resistencias y su caracterización es una prioridad en los laboratorios de microbiología clínica, ya que ayuda a establecer el tratamiento antibiótico adecuado e instaurar las medidas de aislamiento pertinentes para evitar su diseminación a otros pacientes. Su detección no siempre es fácil, puesto que depende de la expresión fenotípica, la cual a su vez se encuentra condicionada por la cantidad de enzima producida y la presencia o ausencia de otros mecanismos de resistencia.

El desarrollo de infección nosocomial en la población neonatal, en especial en RNPT extremos y/o RNMBP, incrementa de forma notable la mortalidad y las secuelas en los supervivientes. Se ha descrito que la colonización rectal puede constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sepsis, ya que se ha demostrado que el estado de portador es más frecuente en los pacientes hospitalizados, y que la tasa de colonización está directamente relacionada con la duración de la estancia hospitalaria (10).

En el metaanálisis de Li et al. (11), se revisaron un total de 14 estudios, que englobaban 746 casos y 1257 controles. Se observó relación estadísticamente significativa de trece factores de riesgo con el desarrollo de infección y/o colonización por patógenos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en las UCIN. Los factores de riesgo con los que se observó asociación fueron el peso al nacimiento (PRN), la edad gestacional (EG), el nacimiento por cesárea (con una odds ratio, OR = 1.76), la nutrición parenteral (OR = 7.51), la duración del ingreso, la ventilación mecánica invasiva (VMI) (OR = 4.8), el uso de catéter venoso central (OR = 2.85), el uso de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) (OR = 5.0), la intubación orotraqueal (IOT) (OR = 2.82), la presencia de malformaciones (OR = 2.89), la utilización de antibioterapia previa (OR = 6.72), la administración previa de ampicilina/gentamicina (OR = 2.31), y el uso de cefalosporinas (OR = 6.0).

Se han descrito numerosos brotes de infección nosocomial producidos por patógenos multirresistentes (Kp-BLEE entre otros) en las UCIN. Los pacientes colonizados que se encuentran asintomáticos pueden constituir el principal reservorio. La transmisión ocurre de forma horizontal entre los pacientes a través del contacto con el personal sanitario. Además, el material contaminado que se emplea para el cuidado de los pacientes también se ha implicado en la transmisión (7). Los brotes producidos por Kp-BLEE se caracterizan por altas tasas de ataque y un gran número de pacientes colonizados. Los neonatos con mayor riesgo de colonización son aquellos con estancia prolongada en la unidad, baja EG y bajo PRN (12) (5).

En la revisión de Stapleton et al. (12) de 75 brotes en UCIN producidos por *Enterobacterias* productoras de BLEE, obtienen 1185 pacientes colonizados y 860 casos de infección, produciéndose un total de 139 fallecimientos. Los microorganismos predominantes fueron *Klebsiella spp* como responsable del 69% de los casos, *Enterobacter spp* en un 13%, *Escherichia Coli* en un 11%, *Salmonella spp* del 4% y *Serratia marcescens* del 3%.

Durante un brote prolongado, se debe realizar una exhaustiva investigación con el fin de buscar reservorios adicionales en pacientes colonizados, en el personal sanitario, pudiendo ser necesaria la toma de muestras ambientales. A pesar de que la investigación epidemiológica no suele lograr detectar el origen concreto del brote, en algunos casos sí llega a esclarecerse (13), siendo el origen identificado más frecuente el caso índice (15%), material / ambiente (11%), y personal sanitario (11%) (*Figura 4*).

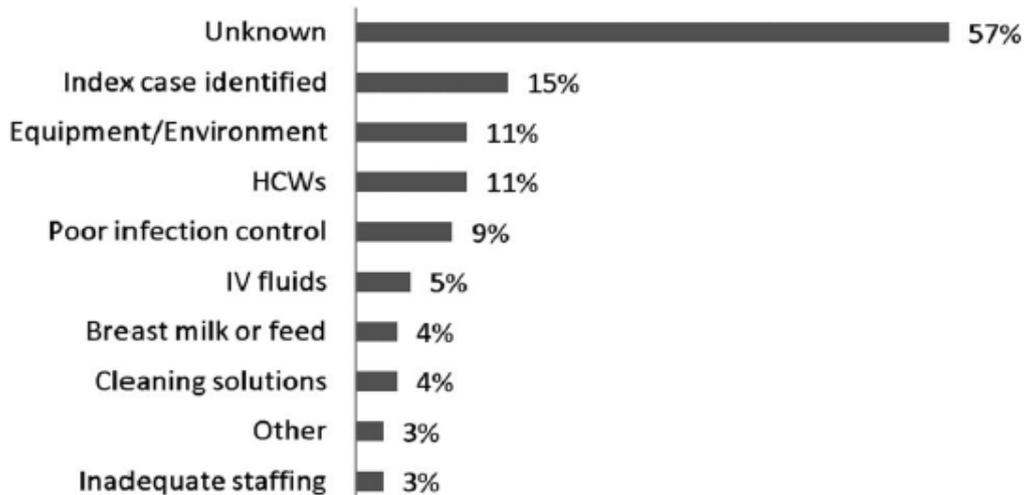


Figura 4. Frecuencia de origen del brote informado. HCWs: trabajadores sanitarios. IV: intravenoso. Tomada de: Stapleton et al (12).

Es por esto que la realización de forma sistemática de controles epidemiológicos (frotis rectales) puede ser una medida eficaz para la detección precoz y prevención de la sepsis nosocomial en esta población (14).

Además, resulta imprescindible el desarrollo, implantación y adecuado cumplimiento de estrategias para controlar la infección nosocomial, puesto que estos patógenos son capaces de sobrevivir en las superficies y, temporalmente, en las manos de los trabajadores sanitarios, lo que facilita su transmisión horizontal entre los pacientes ingresados en la unidad, favoreciendo la aparición de brotes. Estas medidas incluyen, además de la posibilidad de la realización del frotis rectal arriba mencionado, una efectiva higiene de manos y estrictas precauciones de contacto en el manejo de los pacientes (15).

La sepsis nosocomial, en especial en la población más vulnerable que constituyen el subgrupo de los RNMBP, supone un problema de salud de tal magnitud que actualmente disponemos de un sistema de vigilancia mundial de sepsis nosocomial en los RNMBP llamado NEO-KISS (16). Este sistema, en el que la UCIN del HUMS participa, recoge información de muy numerosas UCIN distribuidas por toda la geografía, con la utilidad de poder estudiar y analizar la incidencia, patrones y modificaciones de la misma, y servir de base para elaborar propuestas de mejora y proyectos encaminados a disminuir y controlar dicho problema.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Evaluar la probabilidad de desarrollar sepsis nosocomial en función de la colonización rectal de los pacientes ingresados en la UCIN, con el fin de confirmar si el control epidemiológico con la realización de frotis rectales constituye un buen factor predictor de posible sepsis, y, por tanto, su utilidad y repercusión en la práctica clínica.

3.2. Objetivos específicos

- Estudiar otros posibles factores de riesgo para el desarrollo de infección, así como posibles factores de riesgo de colonización rectal, y analizar la intensidad de su asociación.
- Analizar si la presencia de dichos factores de riesgo puede modificar la capacidad predictiva de riesgo de sepsis nosocomial del cribado mediante frotis rectal.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo descriptivo y posteriormente analítico mediante la revisión de historias clínicas de recién nacidos ingresados en la UCIN del HUMS, a los que se ha recogido de forma rutinaria frotis rectal para control epidemiológico. El periodo de estudio fue del 1 de enero al 31 de diciembre de 2016.

4.1.1. Criterios de Inclusión

Recién nacidos ingresados en la UCIN del HUMS con fecha de ingreso comprendida entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016.

4.1.2. Muestra

Toda la población de recién nacidos ingresados en la UCIN del HUMS durante el periodo de estudio (año 2016).

4.2. Recogida de datos

Se ha diseñado una base de datos en Excel para su procesamiento posterior con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 21.0 para Mac. Los datos se han recogido de manera retrospectiva desde la base de datos generada por el programa informático Neosoft y del sistema informático del laboratorio de microbiología (SIL). Se han revisado los informes de alta y la historia clínica de los pacientes incluidos, obteniéndose todas las variables enumeradas a continuación:

- Nacimiento:
 - Sexo (masculino/femenino)
 - Edad gestacional (semanas)
 - Corioamnionitis materna (aplicando los criterios de Gibbs (17), que incluye fiebre $>37.8^{\circ}\text{C}$ y dos o más de los siguientes: taquicardia materna >100 latidos por minuto, taquicardia fetal >160 latidos por minuto, amniorrea maloliente, dolor en fondo uterino, leucocitosis materna $>15.000/\text{mm}^3$).
 - Uso de esteroides prenatales (no/pauta parcial/pauta completa)
 - Tipo de parto (cesárea sí/no)
 - Peso al nacimiento (gramos)
 - Percentil de peso al nacimiento (según datos de Fundación Obergozo) (18)
 - Puntuación del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos
 - Ventilación al nacimiento (sí/no)
 - Intubación orotraqueal al nacimiento (sí/no)
 - Uso de drogas en la reanimación neonatal (sí/no)
 - Administración de surfactante en sala de partos (sí/no)
- Datos clínicos y analíticos:
 - Índice de CRIB (Clinical Risk Index for Babies) al ingreso en UCIN
 - Temperatura al ingreso
 - Exceso de base al ingreso
 - Hematocrito al ingreso
- Comorbilidades:
 - Displasia broncopulmonar
 - Displasia broncopulmonar moderada-grave
 - Grado de hemorragia intraventricular
 - Presencia de ductus arterioso persistente que requiera tratamiento farmacológico y tipo de tratamiento recibido
 - Enterocolitis necrotizante

- Tratamiento quirúrgico de la enterocolitis necrotizante y fecha
- Cirugía abdominal por causa distinta a enterocolitis necrotizante
- Número de transfusiones de concentrado de hematíes recibidas
- Días de duración del catéter umbilical
- Días de duración de catéter epicutáneo
- Días de ingreso en UCIN
- Exitus (sí/no)
- Soporte respiratorio:
 - Fracción inspiratoria de oxígeno mínima y máxima en las primeras 12 horas
 - Número de dosis de surfactante administradas
 - Horas totales de oxigenoterapia
 - Horas de ventilación mecánica invasiva
 - Días de ventilación mecánica no invasiva
 - Días totales de soporte respiratorio (ventilación mecánica invasiva + no invasiva)
- Tratamientos antimicrobianos:
 - Administración de antibioterapia profiláctica
 - Fechas de inicio y fin de la antibioterapia profiláctica
 - Antibioterapia por sospecha previa a desarrollo de sepsis y fechas de inicio y fin
 - Número de tandas de antibiótico por infección nosocomial y fechas de inicio y fin
- Muestras microbiológicas:
 - Bacteriemia (sí/no)
 - Fecha y germen de primer hemocultivo positivo
 - Resultados de hemocultivos y fechas de los mismos
 - Positividad del frotis rectal
 - Fecha de la colonización en frotis rectal y germen
 - Presencia de gérmenes resistentes en frotis rectales y hemocultivos.

4.3. Análisis estadístico

A partir de las variables recogidas se ha analizado la influencia de las mismas en el riesgo de colonización rectal por bacterias patógenas y posteriormente los factores de riesgo de desarrollo de infección nosocomial en UCIN, en particular analizando si la colonización rectal y el tipo de microorganismo detectado es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección en esta población. Los análisis descritos a continuación se han realizado inicialmente en la muestra global, y posteriormente en

el subgrupo de pacientes con PRN inferior a 1500 gramos, con el objetivo de analizar si se modifican los factores de riesgo y/o la fuerza de su asociación.

4.3.1 Análisis descriptivo

Inicialmente se ha llevado a cabo un estudio descriptivo para determinar frecuencias de las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas.

4.3.2 Análisis bivariado

Para el estudio analítico se han utilizado distintos test estadísticos dependiendo del tipo de variables analizadas, principalmente mediante regresión logística binaria. Se han comprobado los supuestos de normalidad mediante test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En los casos en los que se ha encontrado ausencia de normalidad de las variables se han utilizado test no paramétricos para el contraste de hipótesis entre las variables recogidas tanto para la colonización rectal en primer lugar y posteriormente la infección nosocomial como variables dependientes. El nivel de significación estadística (p) se ha establecido en 0.005, y el nivel de confianza establecido para los diferentes test es del 95% (IC95%).

4.3.3 Análisis multivariante mediante regresión logística

Finalmente, para comprobar la posible influencia conjunta sobre la variable dependiente (infección nosocomial) de las covariables que han resultado estadísticamente significativas en el análisis bivariado, se ha llevado a cabo un análisis multivariante para cada uno de los resultados referidos mediante modelo de regresión logística.

4.4. Aspectos éticos

Se han seleccionado por igual a todos los sujetos que cumplían los criterios de inclusión. Los investigadores declaran que no tienen ningún conflicto de interés con la realización de este estudio. El proyecto no está financiado.

Para la revisión de los pacientes se ha accedido a través de la base de datos de los programas informáticos Neosoft (instalado en los ordenadores de la planta de

Neonatos y siendo necesaria clave de acceso y contraseña) y SIL, al que tiene acceso únicamente el personal del servicio, siendo necesaria clave de acceso y contraseña). Ninguna persona ajena al equipo investigador ha revisado ni tenido acceso a los datos recogidos. Además, para garantizar el anonimato de los pacientes, no se ha recogido ningún dato identificativo, sino que se ha empleado un código para registrar a cada paciente.

Se ha elaborado un documento de proyecto de investigación que ha sido enviado al Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) para su aprobación, estando en el momento actual pendiente de aceptación.

5. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS

En el modelo existe una tendencia a mayor riesgo de bacteriemia en los casos de colonización rectal, sin llegar a alcanzar la significación estadística. El número de casos de sepsis es limitado, por lo que aumentando el tamaño muestral podría aumentar la potencia estadística y la fiabilidad de los resultados. En algunas de las asociaciones estudiadas la muestra es muy pequeña, por lo que hay que ser cautelosos a la hora de inferir conclusiones.

Aumentando el tamaño muestral permitiría también poder hacer análisis de subgrupos concretos con interés específico (subgrupos por patógeno).

Resultaría interesante analizar la anticipación en los casos de colonización, es decir el decalaje entre la colonización y el posterior desarrollo de la sepsis.

Asimismo, interesa estudiar la coexistencia de catéter central con colonización, pues es esperable que aumente riesgo de bacteriemia.

6. RESULTADOS

6.1. Análisis descriptivo

Desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2016 ingresaron un total de 220 pacientes en la UCIN del HUMS que conforman la muestra del estudio, siendo un 60.5% de los pacientes varones. La EG media fue de 32.9 ± 4.8 semanas, asociando corioamnionitis materna el 8.6% de los pacientes. Los nacimientos se produjeron por cesárea en un 59.1% de los casos, precisando ventilación inicial al nacimiento un

57.7%, con un 10% de administración de surfactante en sala de partos. El PRN medio en la muestra global fue de 1918 ± 980 gramos (*Tabla 1*).

		CUALITATIVAS		CUANTIITATIVAS		
		N	%	MEDIA	DT	LÍMITES
Sexo	Varón	133	60.5			
	Mujer	87	39.5			
Edad gestacional (semanas)				32.9	4.8	23.8-41.8
Corioamnionitis		19	8.6			
Esteroides prenatales	No	104	47.3			
	Parcial	20	9.1			
	Completa	95	43.2			
Cesárea		130	59.1			
Peso al nacimiento (gramos)				1918.1	980.2	500-5000
Percentil peso al nacimiento	p<5	21	9.5			
	P5-10	7	3.2			
	P10-25	27	12.3			
	P25-50	40	18.2			
	P50-75	60	27.3			
	P75-90	45	20.5			
	P90-95	4	1.8			
	>p95	16	7.3			
Apgar 1 minuto				5.8	2.7	0-10
Apgar 5 minutos				7.9	2.1	0-10
Ventilación al nacimiento		127	57.7			
Intubación al nacimiento		58	26.4			
Reanimación con drogas		14	6.4			
Surfactante en paritorio		22	10			

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables al nacimiento.

Respecto a la incidencia de comorbilidades, el 61.4% de la muestra desarrolló displasia broncopulmonar (DBP), correspondiendo en un 85.9% de los casos a DBP moderada-grave. Un 4.1% de los pacientes presentaron enterocolitis necrotizante (ECN), precisando un 66.7% de los mismos tratamientos quirúrgico. La duración media del catéter umbilical fue de 1.97 ± 1.68 días. El catéter venoso central se mantuvo de media 14.1 días con una mediana de 9.5 y una moda de 0 días. La estancia media en la UCIN fue de 21.7 días, siendo la mediana y la moda de 13.5 y 3 días respectivamente. 17 pacientes (7.7%) fallecieron en periodo neonatal durante su ingreso en la UCIN (*Tabla 2*).

	CUALITATIVAS		CUANTIITATIVAS		
	N	%	MEDIA	DT	LÍMITES
Displasia broncopulmonar	135	61.4			
Displasia broncopulmonar moderada-grave	116	52.7			
Presencia de ductus arterioso persistente que precise tratamiento farmacológico	127	57.7			
Enterocolitis necrotizante	9	4.1			
Tratamiento quirúrgico de la enterocolitis necrotizante	6	2.7			
Cirugía abdominal distinta a la enterocolitis necrotizante	15	6.8			
Número de transfusiones recibidas			0.8	1.9	0-19
Días de duración del catéter umbilical			1.9	1.7	0-8
Días de duración de catéter central			14.1	15.3	0-95
Días de ingreso en UCIN			21.7	22.6	1-175
Exitus	17	7.7			

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las comorbilidades.

Analizando las variables respiratorias (*Tabla 3*), la duración media de la VMI fue de 83.4 horas, con mediana y moda de 0; frente a los 6.5 días de media de soporte con CPAP, con mediana de 2 y moda de 0.

	MEDIA	DT	LÍMITES
FiO2 mínima en primeras 12 horas (%)	22.7	5.9	21-70
FiO2 máxima en primeras 12 horas (%)	36.8	21.8	21-100
Dosis surfactante (número)	0.4	0.7	0-3
Horas totales oxigenoterapia	338.5	583.7	0-4440
Horas ventilación mecánica invasiva	83.4	219.5	0-1776
Días ventilación mecánica no invasiva	6.5	10.1	0-45
Días ventiloterapia	9.9	15.1	0-116

Tabla 3. Estadísticos de tendencia central y dispersión de las variables de soporte respiratorio. FiO2: fracción inspiratoria de oxígeno.

Teniendo en cuenta las variables microbiológicas (*Tabla 4*), un 74.1% de los ingresos recibieron tratamiento antimicrobiano de forma profiláctica. Se produjeron 18 casos (8.2%) de infección nosocomial confirmada con detección de patógeno en hemocultivo, siendo los patógenos más frecuentes *Staphylococcus*, *Serratia* y *Klebsiella*. De los 220 pacientes, 72 (32.7%) presentaron frotis rectal positivo en algún momento del ingreso, siendo los patógenos más frecuentes *Klebsiella* (38 casos de colonización rectal, 37 de los cuales correspondían a Kp-BLEE), y *Pseudomonas* (21 casos de colonización rectal, con un único caso de *Pseudomona* multirresistente - MDR).

	CUALITATIVAS		CUANTIITATIVAS		
	N	%	MEDIA	DT	LÍMITES
Administración de antibioterapia profiláctica	163	74.1			
Colonización rectal	72	32.7			
Bacteriemia	18	8.2			
Tandas antibioterapia por infección nosocomial (número)			1.2	0.8	0-4

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de las variables microbiológicas.

En la *tabla 5* aparecen desglosados los patógenos causantes de los casos de bacteriemia y/o colonizaciones, así como su frecuencia.

	FROTIS RECTAL	HEMOCULTIVO	TOTAL CASOS
<i>Klebsiella</i>	38	3	38
<i>Pseudomonas</i>	21	0	21
<i>Stenotrophomonas</i>	13	2	14
<i>Serratia</i>	5	4	9
<i>Enterobacter</i>	4	1	5
<i>Escherichia Coli</i>	3	2	5
<i>Staphylococcus</i>	0	6	6
TOTAL	72	18	94

Tabla 5. Frecuencia de colonización rectal y/o bacteriemia por patógenos.

6.2. Análisis bivariado

6.2.1. Factores de riesgo de colonización rectal

De las variables al nacimiento, las que presentan asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de colonización rectal son la necesidad de ventilación al nacimiento ($p < 0.001$; OR=4.23 con IC95% 2.2-8.14), el PRN ($p < 0.001$), la EG ($p < 0.001$) y la puntuación del test de Apgar en el primer minuto ($p = 0.04$), tal y como se expresa en las *tablas 6 y 7*.

FROTIS RECTAL	NEGATIVO		POSITIVO		P	OR (IC 95%)	
	N	%	N	%			
Sexo	Hombre	93	69,9	40	30,1	0.301	1.35 (0.76-2.39)
	Mujer	55	63,2	32	36,8		
Ventilación al nacimiento	NO	78	83,9	15	16,1	<0.001	4.23 (2.22-8.14)
	SI	70	55,1	57	44,9		
Intubación al nacimiento	NO	114	70,4	48	29,6	0.103	1.67 (0.93-3.12)
	SI	34	58,6	24	41,4		
Surfactante en la sala de partos	NO	137	69,2	61	30,8	0.074	2.25 (0.92-5.46)
	SI	11	50,0	11	50,0		
Corioamnionitis materna	NO	139	69,2	62	30,9	0.059	2.49 (0.96-6.43)
	SI	9	47,4	10	52,6		

Tabla 6. Frecuencias de las variables cualitativas al nacimiento en función del resultado del frotis rectal y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

Observamos que las variables PRN, EG y Apgar al primer minuto tienen una OR inferior a 1 en la regresión logística, lo cual es debido a relacionarse de forma inversamente proporcional con la probabilidad de colonización rectal, es decir, a mayor valor de dichas variables, menor probabilidad de positivización del frotis rectal.

FROTIS RECTAL	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Peso al nacimiento (gramos)	2198	2122.50	991	1341	1125	655	<0.001	0.99 (0.98-0.99)
Edad gestacional (semanas)	30.47	29.64	3.53	34.12	34	4.89	<0.001	0.83 (0.77-0.89)
Apgar 1 minuto	6.08	7	2.86	5.25	6	2.31	0.04	0.89 (0.81-0.99)
Apgar 5 minutos	8	9	2.34	7.92	8	1.47	0.81	0.98 (0.86-1.12)

Tabla 7. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas al nacimiento en función del resultado del frotis rectal y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

Respecto a las comorbilidades, el desarrollo de DBP ($p < 0.001$; OR=8.67 con IC95% 3.88-19.36), DBP moderada-grave ($p < 0.001$; OR=4.16 con IC95% 2.22-7.77), la duración del catéter central ($p < 0.001$; OR=1.1 con IC95% 1.06-1.12), el número de transfusiones ($p = 0.002$; OR=1.36 con IC95% 1.12-1.66), y los días de estancia en UCIN ($p < 0.001$; OR=1.08 con IC95% 1.05-1.1) suponen factores de riesgo para la colonización rectal, tal y como se observa en las *tablas 8 y 9*.

FROTIS RECTAL		NEGATIVO		POSITIVO		P	OR (IC 95%)
		N	%	N	%		
Displasia broncopulmonar	NO	77	90,59	8	9,41	<0.001	8.67 (3.88-19.36)
	SI	71	52,59	64	47,41		
Displasia broncopulmonar moderada-grave	NO	86	82,69	18	17,31	<0.001	4.16 (2.22-7.77)
	SI	62	53,45	54	46,55		
Enterocolitis necrotizante	NO	144	68,25	67	31,75	0.15	2.68 (0.69-10.32)
	SI	4	44,44	5	55,56		
Cirugía enterocolitis necrotizante	NO	145	67,76	69	32,24	0.37	2.1 (0.41-10.68)
	SI	3	50,00	3	50,00		
Cirugía abdominal	NO	141	68,78	64	31,22	0.087	2.52 (0.87-7.24)
	SI	7	46,67	8	53,33		

Tabla 8. Frecuencias de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del frotis rectal y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

FROTIS RECTAL	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Días catéter umbilical	2.33	2	2.76	2.94	2	9.43	0.074	0.85 (0.71-1.02)
Días catéter epicutáneo	9.11	7	9.71	24.22	18	19.3	<0.001	1.1 (1.06-1.12)
Transfusiones (número)	0.48	0	1.32	1.47	1	2.76	0.002	1.36 (1.12-1.66)
Días ingreso UCIN	38.53	33	26.92	13.49	8.5	14.1	<0.001	1.08 (1.05-1.12)

Tabla 9. Medidas de tendencia central y dispersión de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del frotis rectal y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

Analizando las variables de soporte respiratorio, obtenemos que todas ellas se asocian con la colonización rectal, como queda reflejado en la *tabla 10*.

FROTIS RECTAL	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
FiO2 mínima 12h	22	21	3.3	24.1	21	8.9	0.03	1.06 (1.00-1.13)
FiO2 máxima 12h	34.5	28	20.6	41.5	32	23.4	0.03	1.02 (1.00-1.03)
Horas oxígeno	180.8	36	369	662.6	576	781	<0.001	1.01 (1.01-1.02)
Dosis surfactante	0.3	0	0.6	0.6	0	0.8	0.012	1.69 (1.12-2.54)
Horas ventilación mecánica invasiva	53.2	0	141	145.4	0	319	0.011	1 (1.00-1.01)
Días ventilación mecánica no invasiva	3	1	5.7	13.6	7	13.1	<0.001	1.13 (1.09-1.18)
Días totales ventiloterapia	5.2	2	9	19.7	14.5	19.9	<0.001	1.11 (1.06-1.12)

Tabla 10. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables respiratorias en función del resultado del frotis rectal y análisis de asociación estadística mediante regresión logística. FiO2: fracción inspiratoria de oxígeno en las primeras 12 horas.

En la *tabla 11* comparamos el frotis rectal con el resultado de bacteriemia en el hemocultivo, considerado diagnóstico “gold standard” para la septicemia. Con dicha tabla podemos calcular los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo.

HEMOCULTIVO	BACTERIEMIA	NEGATIVO	TOTAL
FROTIS RECTAL			
POSITIVO	14	58	72
NEGATIVO	4	144	148
TOTAL	18	202	220

Tabla 11. Tabla para cálculo de especificidad y sensibilidad.

Obtenemos un valor de sensibilidad del 77.78%, lo cual implica que el frotis rectal es capaz de detectar colonización en un 77.78% de los sujetos afectados de infección. La especificidad es del 71.29%, por lo que un 28.71% de los sujetos sanos pueden presentar colonización en el frotis rectal sin tener realmente bacteriemia.

El valor predictivo positivo (VPP) es del 19.44%, por lo que no resulta una prueba diagnóstica fiable, ya que en los casos de colonización la mayoría no desarrollará sepsis. Sin embargo, el valor predictivo negativo (VPN) es del 97.29%, por lo que resulta buena opción como método de cribado infeccioso, ya que en caso de negatividad nos permite descartar con cierta garantía la septicemia.

6.2.2. Factores de riesgo de bacteriemia y sepsis nosocomial

Paralelamente a lo analizado en el apartado anterior, de las variables al nacimiento, las que presentan asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de colonización rectal son la necesidad de ventilación al nacimiento ($p=0.032$; OR=4.02 con IC95% 1.13-14.3), la IOT al nacimiento ($p=0.023$; OR=3.12 con IC95% 1.17-8.3), el PRN ($p=0.001$), la EG ($p<0.001$) y la puntuación del test de Apgar en el primer minuto ($p=0.013$), tal y como se expresa en las *tablas 12 y 13*.

BACTERIEMIA		NO		SÍ		P	OR (IC 95%)
		N	%	N	%		
Sexo	Hombre	122	91.73	11	8.27	0.95	0.97 (0.36-2.61)
	Mujer	80	91.95	7	8.05		
Ventilación al nacimiento	NO	90	96.77	3	3.23	0.032	4.02 (1.13-14.31)
	SI	112	88.19	15	11.81		
Intubación al nacimiento	NO	153	94.44	9	5.56	0.023	3.12 (1.17-8.31)
	SI	49	84.48	9	15.52		
Surfactante en la sala de partos	NO	184	92.93	14	7.07	0.083	2.92 (0.87-9.81)
	SI	18	81.82	4	18.18		
Corioamnionitis materna	NO	185	92.04	16	7.96	0.698	1.36 (0.28-6.42)
	SI	17	89.47	2	10.53		

Tabla 12. Frecuencias de las variables cualitativas al nacimiento en función del resultado del hemocultivo y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

BACTERIEMIA	SÍ			NO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Peso al nacimiento (gramos)	1071	1000	423	1993	1800	980	0.001	0.99 (0.98-0.99)
Edad gestacional (semanas)	28.44	27.93	2.78	33.32	32.71	4.74	<0.001	0.75 (0.64-0.87)
Apgar 1 minuto	4.22	4	2.55	5.95	6	2.69	0.013	0.8 (0.67-0.95)
Apgar 5 minutos	7.39	8	1.85	8.03	9	2.11	0.22	0.88 (0.77-1.07)

Tabla 13. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas al nacimiento en función del resultado del hemocultivo y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

Respecto a las comorbilidades, el desarrollo de DBP ($p=0.016$; OR=12.1 con IC95% 1.58-92.7), la ECN ($p=0.001$; OR=11.26 con IC95% 2.71-46.67), el tratamiento quirúrgico de la ECN ($p<0.001$; OR=28.57 con IC95% 4.81-169.72), la cirugía abdominal por causa distinta a ECN ($p<0.001$; OR=15.4 con IC95% 4.73-50.34), la duración del catéter central ($p<0.001$; OR=1.07 con IC95% 1.04-1.1), el número de transfusiones ($p<0.001$; OR=1.504 con IC95% 1.12-1.86), y los días de estancia en UCIN ($p<0.001$; OR=1.044 con IC95% 1.02-1.06) suponen factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia y sepsis nosocomial, como se observa en las *tablas 14 y 15*.

La principal diferencia observada respecto a los factores de riesgo de colonización rectal es la significación de la ECN y su tratamiento quirúrgico, así como la realización de cirugía abdominal por cualquier causa distinta a ECN.

BACTERIEMIA		NO		SÍ		P	OR (IC 95%)
		N	%	N	%		
Displasia broncopulmonar	NO	84	98.82	1	1.18	0.016	12.11 (1.58-92.71)
	SI	118	87.41	17	12.59		
Displasia broncopulmonar moderada-grave	NO	99	95.19	5	4.81	0.093	2.50 (0.86-7.27)
	SI	103	88.79	13	11.21		
Enterocolitis necrotizante	NO	197	93.36	14	6.64	0.001	11.26 (2.71-46.67)
	SI	5	55.56	4	44.44		
Cirugía enterocolitis necrotizante	NO	200	93.46	14	6.54	<0.001	28.57 (4.81-169.72)
	SI	2	33.33	4	66.67		
Cirugía abdominal	NO	194	94.63	11	5.37	<0.001	15.40 (4.73-50.34)
	SI	8	53.30	7	46.67		

Tabla 14. Frecuencias de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del hemocultivo y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

BACTERIEMIA	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Días catéter umbilical	2.3	3	1.2	1.94	2	1.7	0.394	1.14 (0.85-1.52)
Días catéter epicutáneo	37.3	28.5	23	11.99	9	12.6	<0.001	1.07 (1.04-1.11)
Transfusiones (número)	3.3	2	4.6	0.58	0	1.4	<0.001	1.51 (1.21-1.86)
Días ingreso UCIN	50.9	44	38	19.07	12	18.7	<0.001	1.04 (1.02-1.06)

Tabla 15. Medidas de tendencia central y dispersión de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del hemocultivo y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

Analizando las variables de soporte respiratorio, obtenemos que todas se asocian con la probabilidad de sepsis nosocomial, a excepción de los valores de fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) máxima y mínima en las primeras 12 horas, tal y como queda reflejado en la *tabla 16*.

BACTERIEMIA	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
FiO2 mínima 12h	24.2	21	9.2	22.6	21	5.5	0.29	1.03 (0.97-1.09)
FiO2 máxima 12h	45	32.50	24.3	36.1	30	21.4	0.103	1.015 (0.99-1.03)
Horas oxígeno	1122	756	1179	268.6	48	439	<0.001	1.012 (1.01-1.02)
Dosis surfactante	0.9	1	0.9	0.4	0	0.6	0.001	2.45 (1.42-4.21)
Horas ventilación mecánica invasiva	309.3	192	476	63.2	0	168	0.001	1.01 (1.00-1.01)
Días ventilación mecánica no invasiva	19.3	22	13.6	5.3	2	8.9	<0.001	1.10 (1.05-1.13)
Días totales ventiloterapia	32.2	26	28.6	7.9	4	11.5	<0.001	1.09 (1.04-1.11)

Tabla 16. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables respiratorias en función del resultado del hemocultivo y análisis de asociación estadística mediante regresión logística. FiO2: fracción inspiratoria de oxígeno en las primeras 12 horas.

6.2.3. Análisis bivariado del subgrupo de RNMBP

Un 46.4% de la muestra global (102 pacientes de los 220 totales) corresponden a pacientes con peso al nacimiento inferior a 1500 gramos (RNMBP), por lo que constituyen un subgrupo especialmente vulnerable a muchos niveles, incluida la morbilidad infecciosa. Por ello, se ha realizado el análisis estadístico en este subgrupo de pacientes con el fin de estudiar si cambian los factores de riesgo observados.

6.2.3.1. Factores de riesgo de colonización rectal en RNMBP

En el subgrupo de RNMBP, 55 pacientes (53.92%) presentaron colonización rectal en el frotis a lo largo del ingreso. En las *tablas 17, 18 y 19* observamos que ninguna de las variables incluidas presenta asociación estadísticamente significativa con la

probabilidad de colonización rectal en el subgrupo de menores de 1500 gramos de PRN.

FROTIS RECTAL		NEGATIVO		POSITIVO		P	OR (IC 95%)
		N	%	N	%		
Sexo	Hombre	25	51	24	49	0.336	1.47 (0.67-3.21)
	Mujer	22	41.5	31	58.5		
Nacimiento por cesárea	NO	16	51.6	15	48.4	0.459	1.38 (0.59-3.21)
	SÍ	31	43.7	40	56.3		
Ventilación al nacimiento	NO	28	44.4	35	55.6	0.070	2.32 (0.93-5.78)
	SI	19	48.7	20	51.3		
Intubación al nacimiento	NO	28	44.4	35	55.6	0.674	0.84 (0.38-1.87)
	SI	19	48.7	20	51.3		
Surfactante en la sala de partos	NO	38	46.3	44	53.7	0.914	1.06 (0.39-2.82)
	SI	9	45	11	55		
Corioamnionitis materna	NO	41	45.6	49	54.4	0.772	0.84 (0.25-2.79)
	SI	6	50	6	50		

Tabla 17. Frecuencias de las variables cualitativas al nacimiento en función del resultado del frotis rectal en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

FROTIS RECTAL	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Peso al nacimiento (gramos)	1046	1084	232	1069	1100	293	0.655	1 (0.99-1.01)
Edad gestacional (semanas)	29.1	28.9	2.2	28.9	29.7	3	0.658	1.04 (0.89-1.21)
Apgar 1 minuto	5	6	2	5	6	3	0.731	0.97 (0.82-1.14)
Apgar 5 minutos	8	8	1	8	8	2	0.388	1.09 (0.89-1.33)
CRIB al ingreso	3	1	3	3	2	3	0.823	0.98 (0.86-1.12)

Tabla 18. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas al nacimiento en función del resultado del frotis rectal en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

FROTIS RECTAL		NEGATIVO		POSITIVO		P	OR (IC 95%)
		N	%	N	%		
Displasia broncopulmonar	NO	0	0	0	0	0.429	1.17
	SI	47	46.1	55	53.9		
Displasia broncopulmonar moderada-grave	NO	5	38.5	8	61.5	0.557	0.7 (0.21-2.3)
	SI	42	47.2	47	52.8		
Enterocolitis necrotizante	NO	44	46.8	50	53.2	0.614	1.47 (0.33-6.49)
	SI	3	37.5	5	62.5		
Cirugía enterocolitis necrotizante	NO	45	46.4	52	53.6	0.78	1.29 (0.21-8.18)
	SI	2	40	3	60		
Cirugía abdominal	NO	40	46	47	54	0.961	0.97 (0.32-2.92)
	SI	7	46,7	8	53,3		
Antibióterapia profiláctica inicial	NO	9	56.5	7	43.5	0.377	1.62 (0.55-4.76)
	SI	38	44.2	48	55.8		

Tabla 19. Frecuencias de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del frotis rectal en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

En este subgrupo específico resultan factores de riesgo de colonización rectal la duración del catéter venosos central ($p=0.005$), los días de estancia en UCIN ($p=0.001$), la duración de la oxigenoterapia suplementaria ($p=0.009$), así como los días de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ($p<0.001$) y los días totales de ventiloterapia ($p=0.001$), como aparece reflejado en las *tablas 20 y 21*.

FROTIS RECTAL	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Días catéter umbilical	2	2	1	2	2	1	0.822	1.04 (0.76-1.41)
Días catéter epicutáneo	25	18	20	14	11	12	0.005	1.05 (1.01-1.08)
Transfusiones (número)	2	1	3	1	0	2	0.278	1.11 (0.93-1.31)
Tandas antibiótico (número)	2	1	1	1	1	1	0.055	1.62 (0.99-2.64)
Días ingreso UCIN	42	36	27	24	20	19	0.001	1.04 (1.02-1.07)

Tabla 20. Medidas de tendencia central y dispersión de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del frotis rectal en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

FROTIS RECTAL	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
FiO2 mínima 12h	24	21	9	22	21	3	0.309	1.04 (0.97-1.12)
FiO2 máxima 12h	41	33	23	36	30	21	0.193	1.01 (0.99-1.03)
Horas oxígeno	778	648	849	367	72	566	0.009	1.01 (1.00-1.01)
Dosis surfactante	1	0	1	1	0	1	0.904	1.03 (0.63-1.67)
Horas ventilación mecánica invasiva	143	0	350	71	0	161	0.219	1.01 (0.99-1.01)
Días ventilación mecánica no invasiva	16	14	14	6	2	9	<0.001	1.08 (1.04-1.13)
Días totales ventiloterapia	22	20	22	9	5	13	0.001	1.05 (1.02-1.09)

Tabla 21. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables respiratorias en función del resultado del frotis rectal en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística. FiO2: fracción inspiratoria de oxígeno en las primeras 12 horas.

Obtenemos en el subgrupo de los RNMBP menos factores de riesgo significativos para la colonización rectal.

6.2.3.2. Factores de riesgo de bacteriemia en RNMBP

En el subgrupo de PRN inferior a 1500 gramos aparecieron 16 casos (15.68%) de bacteriemia.

BACTERIEMIA		NO		SÍ		P	OR (IC 95%)
		N	%	N	%		
Sexo	Hombre	40	81.6	9	18.4	0.476	0.68 (0.23-1.98)
	Mujer	46	86.8	7	13.2		
Nacimiento por cesárea	NO	24	77.4	7	22.6	0.211	0.50 (0.17-1.48)
	SÍ	62	87.3	9	12.7		
Ventilación al nacimiento	NO	24	92.3	2	7.7	0.209	2.71 (0.57-12.82)
	SI	62	81.6	14	18.4		
Intubación al nacimiento	NO	56	88.9	7	11.1	0.113	2.41 (0.81-7.12)
	SI	30	76.9	9	23.1		
Surfactante en la sala de partos	NO	70	85.4	12	14.6	0.556	1.46 (0.42-5.11)
	SI	16	80	4	20		
Corioamnionitis materna	NO	75	83.3	15	16.7	0.466	0.46 (0.05-3.79)
	SI	11	91.7	1	8.3		

Tabla 22. Frecuencias de las variables cualitativas al nacimiento en función del resultado del hemocultivo en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

En relación con el riesgo de sepsis nosocomial, se observa asociación con la EG ($p=0.037$; OR=0.79 con IC95% 0.63-0.99) y la puntuación del test de Apgar en el primer minuto ($p=0.022$; OR=0.76 con IC95% 0.61-0.96), sin resultar significativas el resto de las variables al nacimiento (*Tablas 22 y 23*).

BACTERIEMIA	SÍ			NO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Peso al nacimiento (gramos)	958	970	284	1075	1100	253	0.104	0.99 (0.99-1.01)
Edad gestacional (semanas)	27.7	27.6	1.8	29.2	29.6	2.6	0.037	0.79 (0.63-0.99)
Apgar 1 minuto	4	4	3	6	6	2	0.022	0.76 (0.61-0.96)
Apgar 5 minutos	7	8	2	8	8	2	0.281	0.88 (0.69-1.11)
CRIB al ingreso	4	3	4	3	1	3	0.115	1.13 (0.97-1.32)

Tabla 23. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas al nacimiento en función del resultado del hemocultivo en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

Analizando las comorbilidades, obtenemos relación de la ECN ($p=0.013$; $OR=6.83$ con $IC95\%$ 1.5-31.01), el tratamiento quirúrgico de la ECN ($p=0.004$; $OR=28.33$ con $IC95\%$ 2.92-275.1), y la cirugía abdominal por otros motivos ($p=0.001$; $OR=7.58$ con $IC95\%$ 2.22-25.86), con la probabilidad de desarrollar bacteriemia (Tabla 24).

BACTERIEMIA		NO		SÍ		P	OR (IC 95%)
		N	%	N	%		
Displasia broncopulmonar moderada-grave	NO	10	76.9	3	23.1	0.437	0.57 (0.14-2.35)
	SI	76	85.4	13	14.6		
Enterocolitis necrotizante	NO	82	87.2	12	12.8	0.013	6.83 (1.51-31.01)
	SI	4	50	4	50		
Cirugía enterocolitis necrotizante	NO	85	87.6	12	12.4	0.004	28.33 (2.92-275.11)
	SI	1	20	4	80		
Cirugía abdominal	NO	78	89.7	9	10.3	0.001	7.58 (2.22-25.86)
	SI	8	53.3	7	46.7		
Antibióterrapia profiláctica inicial	NO	14	87.5	2	12.5	0.704	1.36 (0.78-6.66)
	SI	72	83.7	14	16.3		

Tabla 24. Frecuencias de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del hemocultivo en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

En la *tabla 25* se expresa la asociación del riesgo de sepsis nosocomial con las variables cuantitativas que hacen referencia a las comorbilidades, destacando como novedad en este subgrupo de RNMBP la significación del tratamiento antibiótico ($p=0.001$; OR =2.74 con IC95% 1.47-5.1).

BACTERIEMIA	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
Días catéter umbilical	2	3	1	2	2	1	0.038	1.73 (1.03-2.91)
Días catéter epicutáneo	40	31	23	16	13	14	<0.001	1.06 (1.03-1.11)
Transfusiones (número)	4	2	5	1	0	2	0.005	1.36 (1.11-1.71)
Tandas antibiótico (número)	2	2	1	1	1	1	0.001	2.74 (1.47-5.11)
Días ingreso UCIN	54	50	39	30	26	20	0.004	1.04 (1.01-1.06)

Tabla 25. Medidas de tendencia central y dispersión de las comorbilidades cualitativas en función del resultado del hemocultivo en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística.

Respecto a las variables respiratorias y su relación con el riesgo de bacteriemia en los RNMBP (*Tabla 26*), los resultados observados se asemejan a los obtenidos en el análisis análogo en la muestra global, siendo significativas las horas de oxigenoterapia ($p=0.004$), las horas de VMI ($p=0.008$), los días de VMNI ($p=0.003$) y los días totales de ventiloterapia ($p=0.001$).

BACTERIEMIA	POSITIVO			NEGATIVO			P	OR (IC 95%)
	MEDIA	MEDIANA	DT	MEDIA	MEDIANA	DT		
FiO2 mínima 12h	24	21	10	23	21	7	0.514	1.02 (0.96-1.09)
FiO2 máxima 12h	45	33	24	38	30	22	0.224	1.01 (0.99-1.04)
Horas oxígeno	1217	936	1215	471	132	577	0.004	1.01 (1.00-1.01)
Dosis surfactante	1	1	1	1	0	1	0.052	1.79 (0.99-3.24)
Horas ventilación mecánica invasiva	336	204	500	68	0	194	0.008	1.01 (1.00-1.01)
Días ventilación mecánica no invasiva	21	24	13	10	5	12	0.003	1.06 (1.02-1.11)
Días totales ventiloterapia	35	31	29	13	6	15	0.001	1.06 (1.02-1.09)

Tabla 26. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables respiratorias en función del resultado del hemocultivo en el subgrupo de RNMBP y análisis de asociación estadística mediante regresión logística. FiO2: fracción inspiratoria de oxígeno en las primeras 12 horas.

La *tabla 27* expresa la incidencia de colonización rectal y bacteriemia dividiendo la muestra en dos subgrupos en función del peso al nacimiento, estableciendo como punto de corte 1500 gramos. Vemos que la incidencia tanto de colonización rectal como de bacteriemia es muy superior en el grupo de menores de 1500 gramos de PRN.

Peso al nacimiento	<1500g	>1500g	TOTAL
COLONIZACIÓN RECTAL	55 (53.92%)	17 (14.41%)	72
BACTERIEMIA	16 (15.68%)	2 (1.69%)	18
TOTAL	102	118	220

Tabla 27. Incidencia de colonización rectal y bacteriemia en los subgrupos por PRN.

6.3. Análisis multivariante

6.3.1. Análisis multivariante en la muestra global

Para finalizar el análisis estadístico se ha realizado regresión logística multivariante por el método hacia atrás, incluyendo aquellas variables que habían resultado estadísticamente significativas en el bivariado, con el fin de determinar si suponen factores de riesgo independientes de bacteriemia.

Al realizar dicho análisis multivariante, se ha obtenido que las variables peso al nacimiento, días de ingreso en UCIN, índice de CRIB al ingreso, duración del catéter epicutáneo, y duración de VMI son estadísticamente significativas con los valores de significación (p) especificados en la *tabla 28*, por lo que podemos asumir que suponen factores de riesgo independientes para el desarrollo de bacteriemia, con un valor de R^2 de Nagelkerke para el modelo, de 0.47.

Regresión logística multivariante	P	R² de Nagelkerke
Peso al nacimiento	0.005	0.47
CRIB al ingreso	0.003	
Días ingreso UCIN	0.017	
Días catéter epicutáneo	<0.001	
Horas ventilación mecánica invasiva	0.005	

Tabla 28. Regresión logística multivariante para bacteriemia.

6.3.2. Análisis multivariante del subgrupo de RNMBP

Por último, se ha realizado análisis multivariante mediante regresión logística por el mismo procedimiento, en el subgrupo de peso al nacimiento inferior a 1500 gramos, obteniendo como variables estadísticamente significativas las mismas variables que con la muestra global, con un valor de R^2 de Nagelkerke para el modelo, también de 0.47 (*Tabla 29*).

Regresión logística multivariante en subgrupo PRN <1500g	P	R² de Nagelkerke
Peso al nacimiento	0.006	0.47
CRIB al ingreso	0.003	
Días ingreso UCIN	0.018	
Días catéter epicutáneo	<0.001	
Horas ventilación mecánica invasiva	0.005	

Tabla 29. Regresión logística multivariante para bacteriemia, en el subgrupo de PRN<1500g.

7. DISCUSIÓN

7.1. Factores de riesgo de colonización rectal

En nuestro estudio observamos que un 32.72% de la muestra global presenta colonización en frotis rectal en algún momento del ingreso en la UCIN. Este porcentaje aumenta al 53.92% estudiar al subgrupo de PRN inferior a 1500 gramos. Estas cifras se asemejan a las obtenidas en otros estudios, como el 55% de colonización rectal observado por Parm et al. (19).

La bacteria identificada con más frecuencia ha sido *Klebsiella pneumoniae*, bacteria gram negativa perteneciente a la familia de las enterobacterias, resultados concordantes a lo reportado en otras publicaciones (20).

Como se indica en el apartado de resultados, las variables que han mostrado asociación estadísticamente significativa con la colonización rectal son la ventilación al nacimiento, la DBP, el tratamiento antibiótico profiláctico inicial, el PRN, la EG, la puntuación del test de Apgar en el primer minuto, la FiO2 mínima y máxima administrada, las horas de oxigenoterapia suplementaria, horas de VMI, días de CPAP, días totales de ventiloterapia (VMI+VMNI), duración del catéter epicutáneo, número de transfusiones recibidas, número de dosis de surfactante administradas y días totales de ingreso en UCIN. Todavía es escasa la bibliografía disponible y

contundente respecto a la colonización rectal en las UCIN, habiendo sido mucho más estudiada la sepsis.

Ofek-Schlomai et al. realizaron un estudio para analizar la existencia de factores de riesgo asociados a la colonización rectal por Kp-BLEE en los RNPT, obteniendo como resultados la existencia de asociación estadísticamente significativa con el PRN, la EG, y el tratamiento con vancomicina. En el modelo multivariante se mantuvo significativo el tratamiento con vancomicina, tanto la pauta corta de 3 días, como la pauta completa de 10 días (21).

Borderon et al. diseñaron en 1996 un estudio de la colonización rectal de los recién nacidos, ya que consideraron que el patrón de dicha colonización no es constante y se encuentra en constante cambio, principalmente derivado de los tratamientos antibióticos utilizados (22).

7.2. Factores de riesgo de septicemia

En el modelo de análisis multivariante mediante regresión logística se ha obtenido que las variables PRN, índice CRIB al ingreso, días de catéter epicutáneo, horas de VMI y días totales de ingreso en UCIN son factores de riesgo independientes para el desarrollo de bacteriemia, tanto en la muestra global como en el subgrupo de los RNMBP. A pesar de observar una tendencia a mayor riesgo de bacteriemia en los casos de colonización en el frotis rectal, no ha resultado estadísticamente significativo en el análisis. Sin embargo, cabe pensar que en caso de realizar el análisis estratificando la muestra por EG o PRN, aumentando el tamaño muestral, y asociando el estado de portador de catéter venoso central a la positividad del frotis rectal, los resultados adquirieran significación estadística.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de sepsis nosocomial son numerosos, muy diversos, y con incidencias y asociaciones muy variables en los distintos estudios disponibles en la bibliografía (23-25). Cabe destacar como comorbilidad la cirugía abdominal, que ha sido menos ampliamente estudiada y descrita que el resto de los factores de riesgo (26,27). Además, resultaría interesante evaluar a los portadores de catéter venoso central en el momento de la sepsis, pues parece ser el mayor factor de riesgo de bacteriemia (28).

También se ha hipotetizado que la lectina de unión a manosa (MBL) juega un papel importante en la respuesta inmune innata. Por ello, se han realizado estudios para investigar la relación entre el genotipo MBL (estudiado mediante detección de

mutaciones de MBL en sangre de talón) de los neonatos ingresados en la UCIN y su probabilidad para desarrollar sepsis nosocomial, sin observar asociación en los resultados (29).

A pesar de que los estudios de sepsis neonatal en países subdesarrollados son escasos, parecen no existir grandes diferencias en cuanto a los factores de riesgo asociados ni a los patógenos causales, observando tasas de resistencias antibióticas en el caso de *Klebsiella* de hasta el 94-99% (30).

Hay estudios que analizan los factores de riesgo específicos en los grupos de RNMBP (31).

En nuestro estudio observamos que en este subgrupo de RNMBP los factores asociados al desarrollo de bacteriemia son distintos a los observados en la muestra global sin tener en cuenta el PRN, como también se observa en el estudio multicéntrico de Auriti et al. (32). Otro estudio en RNMBP observa que el peso, el exceso de base (EB) al ingreso, y el cociente entre la oxigenación y la FiO₂ (SO₂/FiO₂) a las 12 horas son predictores de mortalidad independientes en el contexto de sepsis nosocomial (33).

Existe un sistema de vigilancia mundial de sepsis nosocomial en RNMBP llamado NEO-KISS, del que formamos parte, cuyos datos calculan una incidencia de sepsis asociada a catéter venoso central de 8.6 por cada 1000 días a riesgo, a pesar de las importantes diferencias interdepartamentales de todos los centros participantes (16).

7.3. Patógenos implicados

Los gérmenes más frecuentemente causantes de bacteriemia en nuestro estudio fueron *Staphylococcus*, *Serratia* y *Klebsiella*, observándose un claro predominio de *Klebsiella* en el caso de los frotis rectales. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en otros estudios similares (2,34,35).

Es frecuente aislar diferentes patógenos en los pacientes ingresados en la UCIN, pudiendo observar cifras de colonización por *Klebsiella pneumoniae* del 7% de los pacientes ingresados, de las cuales el 67% son Kp-BLEE (8). En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con frotis rectal positivo en algún momento del ingreso en UCIN fue de 32.7%, de los cuales en el 52.78% de los casos era *Klebsiella pneumoniae* el patógeno aislado. Así, del total de pacientes un 17.27% se encontraban colonizados por *Klebsiella pneumoniae* en algún momento, siendo Kp-BLEE responsable del 97.36% de estos casos, es decir, que el 16.82% de todos los

pacientes ingresados en la UCIN a lo largo del año 2016, estaban colonizados por Kp-BLEE en el frotis rectal. En el 8.1% de los colonizados se desarrolló bacteriemia y sepsis por Kp-BLEE.

Sabemos que las infecciones nosocomiales en las UCIN tienden a cursar en brotes, a pesar de que la mayoría de las veces se desconoce el origen. Reichter et al. realizaron un estudio con el fin de analizar los riesgos relativos (RR) de infección de los pacientes ingresados en la UCIN en contexto de un brote infeccioso, para los patógenos más frecuentes. Como resultados obtuvieron que el riesgo de aparición de un caso de bacteriemia secundaria por el mismo patógeno causante del brote era similar para la mayoría de los patógenos comunes; *Enterococcus* spp (RR = 4.3; IC95% 2.7-6.9), *Enterobacter* spp (RR = 7.9, IC95% 5.4-11.4), *Escherichia coli* (RR = 7.9; IC95% 5.1-12.1), *Candida albicans* (RR = 8.7; IC95% 5.0-15.4), *Staphylococcus aureus* (RR = 9.5; IC95% 7.6-12.1) y *Klebsiella* spp (RR = 13.1; IC95% 9.0-19.1). Sin embargo, observaron un riesgo mucho mayor para *Serratia* spp (RR = 77.5; IC95% 41.1-146.1) y *Pseudomonas aeruginosa* (RR = 64.5; IC95% 25.7-162.1) (36).

7.4. Resistencias antibióticas

Las resistencias antibióticas suponen un problema infeccioso a nivel mundial, hasta el punto de que en algunos estudios, los gérmenes resistentes, en concreto, Kp-BLEE y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) son los principales causantes de sepsis nosocomial en las UCIN (25). En el estudio de Lona Reyes et al. (37) el 40% de las enterobacterias responsables de infección nosocomial fueron productoras de BLEE, frente a un 97.36% de nuestra muestra.

Tsai et al. llevaron a cabo un estudio de cohortes (patógenos MDR-no MDR) observando que el 18.6% de las sepsis nosocomiales de la UCIN a lo largo de 8 años eran producidas por patógenos MDR, siendo el mecanismo de resistencia más frecuente las BLEE (67.1%). Asimismo, obtuvieron que la administración previa de cefalosporinas de tercera generación ($p < 0.001$; OR=5.97; IC95% 2.37-15.08), carbapenems ($p = 0.017$; OR=3.60; IC95% 1.26-10.29), y la enfermedad renal de base ($p = 0.006$; OR=7.08; IC95% 1.74-28.83) suponían factores de riesgo independientes para la adquisición de gérmenes MDR (38).

Además, como los patrones de resistencias está en continuo cambio, y se modifican en función de la localización geográfica de cada hospital, es muy importante adecuar los protocolos de tratamiento antimicrobiano de cada UCIN a los datos

disponibles en cada geolocalización y adaptarlos lo máximo posible al momento concreto (39)

Se ha estimado que el uso de antibioterapia dobla la tasa de sepsis confirmada (40), a pesar de que es bien sabido que la selección de gérmenes multirresistentes es derivada de la utilización de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. Por ello, resulta importante optimizar la antibioterapia e individualizar su indicación para evitar el sobretratamiento y los efectos secundarios que ello implica. Se ha demostrado que retirar el tratamiento antibiótico de forma precoz tras 48 horas cuando no hay crecimiento de patógenos en los cultivos es seguro. Sin embargo, esta estrategia no parece evitar el desarrollo de resistencias antibióticas (41).

Cernadas et al. desarrollaron un estudio aleatorizado para comparar la eficacia del tratamiento antibiótico con cefazolina frente a vancomicina en pacientes ingresados en la UCIN que desarrollaron sepsis nosocomial. Como resultados observaron que no había inferioridad en el grupo tratado con cefazolina frente al que recibió vancomicina (con un valor de significación estadística de no inferioridad $P=0.007$) (42).

7.5. Medidas de prevención y control de la infección nosocomial en la UCIN

A pesar de que las tasas de incidencia de sepsis nosocomial se mantienen estables los últimos años, las tasas de resistencias antibióticas continúan ascendiendo, así como la colonización por gérmenes MDR (43), por lo que se hace más importante desarrollar estrategias eficaces de detección precoz de pacientes colonizados con el fin de poder aplicar las medidas preventivas y de aislamiento correspondiente para impedir su propagación.

Por ello, es de vital importancia establecer medidas de prevención y control infeccioso en las UCIN, ya que se ha visto que permiten disminuir la tasa de incidencia de sepsis nosocomial (44).

En nuestro centro se estableció en enero de 2012 el cribado mediante realización de frotis rectal semanal a todos los pacientes ingresados en la UCIN.

Se ha descrito que en contexto de brote por SARM en dos UCIN, la recogida de muestras nasales detectaron un 97% de los pacientes colonizados, frente a un 29% de detección de los frotis rectales y un 22% de muestras axilares (45).

Benzer et al. observaron una tasa de colonización rectal por enterococo resistente a vancomicina del 40% de los pacientes ingresados en la UCIN en contexto de un brote,

que tardaron 55 días en erradicar, a pesar de extremar las medidas de precaución y control de la transmisión (46).

En relación a la capacidad predictiva de los frotis rectales, si bien hay estudios en los que describen una sensibilidad del 100% y especificidad del 94.75% (47), en nuestra muestra obtenemos resultados más modestos, tal y como he expuesto en el apartado de resultados (sensibilidad 77.78%, especificidad 71.29%, VPP 19.44% y VPN 97.29%), que se asemejan más a los obtenidos por Parm et al. en su estudio de muestras mucosas donde incluyen frotis rectales y frotis nasofaríngeos. En dicho estudio, realizan análisis por subgrupos estratificados según los patógenos aislados, de forma que se observa asociación estadísticamente significativa entre colonización rectal y posterior sepsis por el mismo patógeno en los siguientes gérmenes: *Klebsiella pneumoniae* ($p = 0.011$), *Klebsiella oxytoca* ($p = 0.002$), *Escherichia coli* ($p = 0.003$), *Stenotrophomonas spp.* ($p = 0.003$) y *Pseudomonas spp.* ($p \leq 0.001$) (19).

Hay estudios que analizan la diferencia en las tasas de falsos positivos de los frotis rectales realizados a pacientes de la UCIN, frente a frotis rectales realizados a pacientes adultos ($p < 0.001$), y los posibles factores que puedan explicar dichas diferencias (48).

Julian et al. diseñaron un estudio para analizar si la distribución de los pacientes en las cunas, y otras medidas de prevención de sepsis se relacionan con cambios en su incidencia. La tasa de colonización por SARM y la tasa de incidencia de sepsis nosocomial fueron similares en los pacientes ubicados en habitaciones individuales aisladas y en el resto de los pacientes de la sala abierta. Sin embargo, el establecimiento de medidas de higiene de manos a la entrada y salida a la UCIN se relacionó con descenso de la tasa de colonización independientemente de la ubicación de los pacientes. Realizaron una regresión multivariante que mostró que la configuración espacial de las camas no tiene impacto sobre la colonización por SARM, la sepsis nosocomial ni la mortalidad (49).

Otra de las medidas propuestas en la literatura para disminuir la incidencia de la sepsis nosocomial, especialmente la producida por patógenos resistentes, es la elaboración de protocolos de tratamiento antimicrobiano, con el objetivo de optimizar y evitar el uso de antibioterapia de amplio espectro en los casos en los que no haya una indicación clara. En el estudio de Nzegwu et al. observaron un descenso en 14.7 días de antibioterapia por cada 1000 pacientes-día tras la instauración del protocolo, así como una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) de sepsis nosocomial (50).

Calil et al. llevaron a cabo un estudio comparativo para analizar el impacto y efectividad de las medidas establecidas, consistentes en reforzar la higiene y las medidas preventivas de contagio, y optimizar el tratamiento antimicrobiano evitando el uso de cefalosporinas de tercera generación, con lo que observaron un descenso de la colonización rectal por gérmenes MDR del 32% inicial al 10.8% posterior a la intervención (51).

También se ha observado que los neonatos alimentados con leche materna desarrollan menos cuadros infecciosos que aquéllos alimentados con leche de fórmula, con una OR de 0.43 (IC95% 0.23-0.81), ya que ésta tiene propiedades inmunes que la leche de fórmula no puede aportar (40).

Finalmente, tendemos a centrarnos en el personal sanitario en lo que a la infección nosocomial se refiere, pero hay un estudio controlado aleatorizado muy interesante que compara las tasas de infección nosocomial en un grupo de pacientes en los que los padres intervenían en los cuidados y manipulaciones del paciente, respecto al grupo control que era cuidado únicamente por personal sanitario. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de infección nosocomial entre ambos grupos ($p=0.76$), sin embargo, sí que se obtuvieron tasas de lactancia materna exclusiva al alta más elevadas en el grupo de intervención [80.4% vs 66.7% ($P=0.007$)]

8. CONCLUSIONES

- El frotis rectal constituye una medida segura y eficaz para la anticipación, control infeccioso y manejo clínico de la sepsis nosocomial en las UCIN.
- Un tercio de los pacientes ingresados en la UCIN presentaron colonización rectal, aumentando a más de la mitad al estudiar el subgrupo de RNMBP.
- *Klebsiella pneumoniae* es el patógeno responsable de más de la mitad de los casos, con tasas de resistencia antibiótica muy elevadas.
- La tasa de incidencia de sepsis nosocomial en el subgrupo RNMBP duplica a la tasa global, siendo los gérmenes más frecuentes *Staphylococcus*, *Serratia* y *Klebsiella*.
- Las variables asociadas a mayor morbilidad neonatal, la realización de procedimientos o medidas invasivas y la duración del ingreso en UCIN son factores de riesgo asociados tanto a la colonización rectal como al desarrollo de sepsis nosocomial.
- Los factores de riesgo que se relacionan de forma independiente con la sepsis nosocomial son el PRN, los días de ingreso en UCIN, el CRIB al ingreso, la duración del catéter central y la duración de VM.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M, et al. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. *Am J Perinatol.* 2013;30(212):81–8.
2. Jiang N, Wang Y, Wang Q, Li H, Mai J, Lin Z. Clinical analysis of nosocomial infection and risk factors of extremely premature infants. *Chinese J Pediatr.* 2014;52(2):137–41.
3. Mai J, Dong L, Lin Z, Chen S. Investigation and analysis of nosocomial infection in neonates. *Chinese J Pediatr.* 2011;49(12):915–20.
4. Silva SMR, Motta G de CP da, Nunes CR, Schardosim JM, Cunha MLC da. Late-onset neonatal sepsis in preterm infants with birth weight under 1.500 g. *Rev Gaúcha Enferm.* 2015;36(4):84–9.
5. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended spectrum beta lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *J Perinatol.* 2003;23(6):439–43.
6. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(4):589–603.
7. Casolari C, Pecorari M, Fabio G, Cattani S, Venturelli C, Piccinini L, et al. A simultaneous outbreak of *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2005;61(4):312–20.
8. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2008;28(10):685–90.
9. Velasco C, Rodríguez-Baño J, García L, Díaz P, Lupión C, Durán L, et al. Eradication of an extensive outbreak in a neonatal unit caused by two sequential *Klebsiella pneumoniae* clones harbouring related plasmids encoding an extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect.* 2009;73(2):157–63.
10. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1389–97.

11. Li X, Xu X, Yang X, Luo M, Liu P, Su K, et al. Risk factors for infection and/or colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(5):622–8.
12. Stapleton PJ, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(1):72–8.
13. Haller S, Eller C, Hermes J, Kaase M, Steglich M, Radonić A, et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. *BMJ Open*. 2015;5(5):e007397.
14. Benenson S, Levin PD, Block C, Adler A, Ergaz Z, Peleg O, et al. Continuous Surveillance to Reduce Extended-Spectrum β -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Colonization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Neonatology*. 2013;103(2):155–60.
15. Malloy AMW, Campos JM. Extended-spectrum beta-lactamases: a brief clinical update. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1092–3.
16. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial infections in very low birthweight infants in Germany: current data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Padiatr*. 2013;225(2):75–80.
17. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis*. 1982;145(1):1–8.
18. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, Rica I, Sánchez E, et al. CURVAS Y TABLAS DE CRECIMIENTO (Estudio transversal). Fundación Faustino Orbegozo. 2011. ISBN: 978-84-615-7707-1.
19. Parm Ü, Metsvaht T, Sepp E, Ilmoja ML, Pisarev H, Pauskar M, et al. Mucosal surveillance cultures in predicting Gram-negative late-onset sepsis in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect*. 2011;78(4):327–32.
20. Hill HR, Hunt CE, Matsen JM. Nosocomial colonization with *Klebsiella*, type 26, in a neonatal intensive-care unit associated with an outbreak of sepsis, meningitis, and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1974;85(3):415–9.

21. Ofek-Shlomai N, Benenson S, Ergaz Z, Peleg O, Braunstein R, Bar-Oz B. Gastrointestinal colonization with ESBL-producing *Klebsiella* in preterm babies - Is vancomycin to blame? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):567–70.
22. Borderon JC, Lionnet C, Rondeau C, Suc AL, Laugier J, Gold F. Current aspects of the fecal flora of the newborn without antibiotherapy during the first 7 days of life: Enterobacteriaceae, enterococci, staphylococci. *Pathol Biol (Paris)*. 1996;44(5):416–22.
23. Olsen AL, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen LP, Jensen ET. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Paediatr*. 2009;98(8):1294–9.
24. Nikkhoo B, Lahurpur F, Delpisheh A, Rasouli MA, Afkhamzadeh A. Neonatal blood stream infections in tertiary referral hospitals in Kurdistan, Iran. *Ital J Pediatr*. 2015;41(1):41–4.
25. Kamath S, Mallaya S, Shenoy S. Nosocomial infections in neonatal intensive care units: Profile, risk factor assessment and antibiogram. *Indian J Pediatr*. 2010;77(1):37–9.
26. García H, Torres-Gutiérrez J, Peregrino-Bejarano L, Cruz-Castañeda MA. Risk factors for nosocomial infection in a level III Neonatal Intensive Care Unit. *Gac Med Mex*. 2015;151(6):711–9.
27. Yuan Y, Zhou W, Rong X, Lu WN, Zhang Z. Incidence and factors associated with nosocomial infections in a neonatal intensive care unit (NICU) of an urban children's hospital in China. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(5):619–28.
28. Tian L-Y, Hamvas A. Risk factors for nosocomial bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010;12(8):622–4.
29. van der Zwet WC, Catsburg A, van Elburg RM, Savelkoul PHM, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Mannose-binding lectin (MBL) genotype in relation to risk of nosocomial infection in pre-term neonates in the neonatal intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(2):130–5.
30. Kabwe M, Tembo J, Chilukutu L, Chilufya M, Ngulube F, Lukwesa C, et al. Etiology, Antibiotic Resistance and Risk Factors for Neonatal Sepsis in a Large Referral Center in Zambia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 ;35(7):e191-8.

31. Helwich E, Wójkowska-Mach J, Borszewska-Kornacka M, Gadzinowski J, Gulczyńska E, Kordek A, et al. Epidemiology of infections in very low birth weight infants. Polish Neonatology Network research. *Med Wieku Rozwoj.* 2013;17(3):224–31.
32. Auriti C, Ronchetti MP, Pezzotti P, Marrocco G, Quondamcarlo A, Seganti G, et al. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(9):926–33.
33. Prieto C, Colomer B, Sastre J. Prognostic Factors of Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants with Neonatal Sepsis of Nosocomial Origin. *Am J Perinatol.* 2012;30(5):353–8.
34. Xu X-F, Ma X-L, Chen Z, Shi L-P, Du L-Z. Clinical characteristics of nosocomial infections in neonatal intensive care unit in eastern China. *J Perinat Med.* 2010;38(4).
35. Boulos A, Rand K, Johnson JA, Gautier J, Koster M. Neonatal Sepsis in Haiti. *J Trop Pediatr.* 2017;63(1):70–3.
36. Reichert F, Piening B, Geffers C, Gastmeier P, Bührer C, Schwab F. Pathogen-Specific Clustering of Nosocomial Blood Stream Infections in Very Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20152860–e20152860.
37. Lona Reyes JC, Verdugo Robles MA, Pérez Ramírez RO, Pérez Molina JJ, Ascencio Esparza EP. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(4):317–23.
38. Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Risk Factors and Outcomes for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in the NICU. *Pediatrics.* 2014;133(2):e322–9.
39. Yalaz M, Cetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr.* 2006;48(1):13–8.
40. Clark R, Powers R, White R, Bloom B, Sanchez P, Benjamin DK. Prevention and treatment of nosocomial sepsis in the NICU. *J Perinatol.* 2004;24(7):446–53.

41. Carr D, Barnes EH, Gordon A, Isaacs D. Effect of antibiotic use on antimicrobial antibiotic resistance and late-onset neonatal infections over 25 years in an Australian tertiary neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F244–50.
42. Ceriani Cernadas JM, Fernández Jonusas S, Márquez M, Garsd A, Mariani G. Evolución clínica en recién nacidos con presunción de sepsis nosocomial tratados con cefazolina o vancomicina. Estudio de no inferioridad, aleatorizado, controlado. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(4):308–14.
43. Haase R, Worlitzsch D, Schmidt F, Kulka R, Kekulé AS, Körholz D. Colonization and infection due to multi-resistant bacteria in neonates: a single center analysis. *Klin Padiatr.* 2014;226(1):8–12.
44. Almeida CC de, Pissarra da Silva SMS, Flor de Lima Caldas de Oliveira FSD, Guimarães Pereira Areias MHF. Nosocomial sepsis: evaluation of the efficacy of preventive measures in a level-III neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2036–41.
45. Singh K, Gavin PJ, Vescio T, Richard B, Deddish RB, Fisher A, et al. Microbiologic Surveillance Using Nasal Cultures Alone Is Sufficient for Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in Neonates. *Microbiologic Surveillance Using Nasal Cultures Alone Is Sufficient for Detection of Methicillin-Resistant.* 2003;41(6):2755–7.
46. Benzer D, Yavuzcan Öztürk D, Gürsoy T, Ocaltmaz MS, Karatekin G, Ovalı HF. Vancomycin-resistant enterococcus colonization in neonatal intensive care unit: prevention and eradication experience. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(4):682–8.
47. Elster T, Beata Czeszyńska M, Sochaczewska D, Konefał H, Baryła-Pankiewicz E. Analysis of risk factors for nosocomial infections in the Neonatal Intensive Care Unit of the Pomeranian Medical University in Szczecin in the years 2005-2008. *Ginekol Pol.* 2009;80(8):609–14.
48. Gander RM, Cavuoti D, Alatom A, Southern P, Grant D, Salinas K, et al. Pseudo-outbreak of Vancomycin-Resistant-Enterococcus (VRE) colonization in a neonatal intensive care unit using spectra VRE surveillance medium. *J Clin Microbiol.* 2013;51(3):810–3.

49. Julian S, Burnham C-AD, Sellenriek P, Shannon WD, Hamvas A, Tarr PI, et al. Impact of Neonatal Intensive Care Bed Configuration on Rates of Late-Onset Bacterial Sepsis and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(10):1173–82.
50. Nzegwu NI, Rychalsky MR, Nallu LA, Song X, Deng Y, Natusch AM, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(10):1137–43.
51. Calil R, Marba STM, Von Nowakowski A, Tresoldi AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *Am J Infect Control*. 2001;29(3):133–8.