

Epidemiología Y Factores De Riesgo De La Bacteriemia Asociada a Catéter Central En Una Unidad De Cuidados Intensivos De Neonatología.

Alumna:

Rebeca Conde García

MIR M.Preventiva y Salud Pública

Unidad Docente de MPySP de Aragón

Tutor:

Carlos Lapresta Moros

FEA Medicina Preventiva

Hospital Universitario Miguel Servet

Zaragoza, Diciembre 2013

Índice

1. Resumen	Pág.4
2. Introducción	Pág.5
? 2.1 Incidencia	Pág.6
? 2.2 Concepto de sepsis	Pág.8
? 2.3 Tipos de sepsis neonatal	Pág.8
? 2.4. Etiología	Pág.9
? 2.5. Factores intrínsecos y extrínsecos asociados con la infección relacionada con la asistencia sanitaria en neonatología	Pág.10
? 2.6 Pronóstico	Pág.11
3. Justificación y Objetivos	Pág.13
4. Metodología	Pág.14
? 4.1 Tipo de estudio y lugar de realización	Pág.14
? 4.2. Periodo de realización del estudio	Pág.14
? 4.3 Población de estudio	Pág.14
? 4.4 Fuentes de información	Pág.14
? 4.5 Variables recogidas	Pág.14
? 4.6 Autorización del comité de ética y CI.	Pág.16
? 4.7 Análisis Estadístico	Pág.16
5. Resultados	Pág.19
5.1 Análisis descriptivo	Pág.19
? 5.1.1 Características de los pacientes ingresados en la UCIN: Sexo, edad gestacional y peso al nacimiento	Pág.19
? 5.1.2 Factores de riesgo intrínsecos	Pág.20
? 5.1.3 Factores de riesgo extrínsecos	Pág.21
? 5.1.4 Datos relativos a infección	Pág.24
? 5.1.5 Mortalidad	Pág.26
5.2 Tasas de Infección	Pág.26
5.3 Análisis de asociación	Pág.26
? 5.3.1- Modelo Univariado	Pág.28
? 5.3.2 Modelo Multivariado	Pág.30
? 5.3.3 Modelo multivariado con la proporción de días de exposición al factor de riesgo previo a la infección	Pág.32
6. Discusión	Pág.37
7. Conclusiones	Pág.43
8. Bibliografía	Pág.44
9. Anexos	Pág.49

Índice De Abreviaturas

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales
BACC: Bacteriemia asociada a catéter central.
BLEA: Beta lactamasas de amplio espectro.
BLEE: Beta lactamasas de espectro extendido
HR: Hazard ratio.
IRAS: Infección relacionada con la asistencia sanitaria.
INE: Instituto nacional de estadística.
RN: Recién nacido.
UCI: Unidad de cuidados intensivos.
EG: Edad gestacional.
Ig: Inmunoglobulina.
RNMBP: Recién nacido de muy bajo peso.
LCR: Liquido cefalo-raquídeo.
UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátrica.
SNC: Sistema Nervioso Central.
CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.
Dt: Desviación típica.
DRUM: Catéter venoso central de inserción periférica.
SARM: *S. Aureus* meticilin- resistente.
ATB: Antibiotico.
HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.
CVC: Catéter venoso central.
AEM: Alimentación Enteral Minima.
SCoN: Estafilococo coagulasa negativo

1. Resumen

Introducción: Una de las causas de morbilidad más importante en las UCIN (Unidades de Cuidados intensivos neonatales) es la infección relacionada con la asistencia sanitaria. En el caso del neonato dicha infección es sinónimo de sepsis, lo que complica seriamente su pronóstico.

Varios estudios han analizado la etiología y los factores de riesgo asociados a la infección relacionada con la asistencia sanitaria en UCIN con resultados similares en prácticamente todos ellos.

Objetivo: Conocer la incidencia de bacteriemia asociada a catéter central (BACC) y su etiología e identificar los principales factores de riesgo asociados a ella en la UCIN del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Metodología: Se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes que incluye a los pacientes ingresados en la UCIN desde el 1 de Enero de 2007 al 31 de Diciembre de 2012 (ambos inclusive).

El análisis estadístico ha consistido en la realización de un análisis descriptivo de las variables. Como medida de frecuencia se ha calculado la densidad de incidencia. Se ha calculado la probabilidad acumulada de padecer al menos una BACC durante la estancia en UCIN mediante el método estadístico de Kaplan-Meier y el análisis de asociación se ha llevado a cabo mediante el método de Regresión de Cox.

Resultados: Se han estudiado 1114 pacientes. La densidad de incidencia de BACC es de 8,1 x 1000 pacientes/día. El agente causal más frecuentemente aislado es *S. Epidermidis* coagulasa negativo (26,7%) seguido por *Klebsiella Pneumoniae* cepa BLEA (7,6%). Los principales factores de riesgo identificados son la nutrición parenteral total (HR 2,84 p<0,05), la ventilación mecánica (HR 5,09 p<0,05) y el tratamiento antibiótico previo a la infección (HR 1,34 p< 0,05) mientras que el peso al nacimiento (HR 1 p<0,05), la edad gestacional (HR 0,91 p<0,05) y la nutrición enteral (HR 0,46 p<0,05) aparecen como factores de protección.

Conclusiones: La incidencia de BACC en nuestra unidad es similar a la descrita en otras UCIN. El correcto manejo de la nutrición del neonato es fundamental para prevenir la infección, así como la adecuación de la antibioterapia empírica que debe estar orientada a su vez a la prevención y control de los gérmenes multirresistentes.

Palabras clave: UCIN, Infección nosocomial en UCIN, Factores de riesgo de IRAS en UCIN.

2. Introducción

En España, la tasa bruta de natalidad durante el año 2012 fue de 9,67 nacimientos/1000habitantes, cifra que se mantiene constante durante los últimos 5 años:

Tabla 1. Tasa bruta de Natalidad (2007-2012)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
España	10,9	11,3	10,6	10,4	10,1	9,7
Aragón	9,82	10,23	9,72	9,63	9,38	8,96

Unidades: Nacimientos por 1000 habitantes

Fuente: INE

En la comunidad autónoma de Aragón los datos relativos al año 2012 (cifras provisionales) son los siguientes:

Tabla 2. Tasa bruta de Natalidad en Aragón 2012

Aragón	8,96 nacimientos/1000 habitantes
Zaragoza	9,21 nacimientos/1000 habitantes
Huesca	8,44 nacimientos/1000 habitantes
Teruel	8,04 nacimientos/1000 habitantes

Fuente: INE

Del total de niños nacidos en la Comunidad en 2012 (12.008) un 7,25% (871) fueron prematuros.

En Aragón existe una Unidad De Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con 14 camas, ubicada en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Las unidades de Neonatología en las que se atiende a pacientes con bajo peso al nacimiento, inmunocomprometidos y con baja edad gestacional y fundamentalmente las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), constituyen uno de los servicios más críticos en los centros hospitalarios. ⁽¹⁾

A pesar de los avances que se han producido en la microbiología, infectología y medicina preventiva, las infecciones continúan siendo causa de una gran morbilidad entre los neonatos y junto con la patología respiratoria las causas mas frecuentes

de mortalidad en las UCIN especialmente entre los recién nacidos con peso al nacimiento menor de 1.500 g. ⁽²⁾

2.1 Incidencia

La incidencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS) se ha visto incrementada en los últimos años representado un desafío creciente en las Unidades de Neonatología y contribuyendo a un aumento de la morbi-mortalidad, estancia hospitalaria y costos, probablemente como consecuencia de varios factores:

- ? Características de los niños atendidos: Se atiende a niños cada vez más inmaduros especialmente vulnerables a los gérmenes, ya que en la actualidad muchos RN con peso inferior a 1.500 gr. sobreviven y por ello están ingresados durante largos periodos de tiempo.
- ? Utilización de procedimientos invasivos avanzados que son en muchos casos fuente de entrada para las infecciones.
- ? Tratamientos farmacológicos: Las pautas de uso de antibióticos tienen una gran influencia, ya que pueden favorecer la emergencia de microorganismos multirresistentes.

Algunos autores consideran que en general, la incidencia de IRAS es mayor en niños que en adultos, y en UCIs neonatales y pediátricas superior al resto de las unidades o servicios de hospitalización. ⁽³⁾

La incidencia de infección hospitalaria en recién nacidos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos de Neonatología (UCIN) es elevada, con tasas en torno a un 20-30%.

En nuestro país, el grupo de hospitales Castrillo, dedicado al estudio de las infecciones perinatales y que incluye 35 UCIN de todo el territorio nacional, publicó en 2002 una incidencia global de sepsis nosocomial de 2,5 (2,1 en 2008) infecciones por 1.000 días-paciente para recién nacidos menores de 1.500 gramos y de 0,55 (0,89 en 2008) por mil días en los de 1.500 gramos o mayor peso.

Es importante destacar que según este estudio, la incidencia de sepsis nosocomial fue más elevada en los RN de menos de 1500 gr. y en los RN ingresados en hospitales de tercer nivel. ⁽⁸⁾

Los datos referentes a América del Sur (Estudio CCPIN, 2011) muestran cifras de 11 infecciones por 1000 días/paciente (Costa Rica) 15 infecciones por 1000 días/paciente (Bogotá), 9,9 por cada 1000 días/paciente en El Salvador. ⁽¹⁾

En otros hospitales, tales como el de Shanghai en China, la tasa es del 3,1 por cada 1000 días. ⁽¹⁸⁾

La variabilidad en los datos de incidencia de este tipo de infecciones sugiere que hay diferentes factores involucrados que interactúan entre sí.

La dificultad existente para identificar la fuente de infección y adaptar el concepto de IRAS en el neonato ha retardado el debate en profundidad de este tema.

Dentro de las IRAS en general, la más frecuente es la bacteriemia seguida de la infección respiratoria asociada a ventilación mecánica y la infección urinaria asociada a sondaje.

En las UCIN la causa más frecuente de estas infecciones es igualmente la bacteriemia, seguida por las infecciones del tracto respiratorio, infecciones oculares, urinarias, enterocolitis necrotizante, meningitis y otras infecciones (piel, óticas). ^(4, 5, 6)

La prematuridad, la patología respiratoria y las infecciones son las causas más frecuentes de ingreso de los recién nacidos en las UCIN. ^(5,7)

Prematuridad

Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación siendo la gestación una variable fisiológica fijada en 280 días, más menos 15 días.

El concepto pretermino no implica valoración de madurez, como lo hace prematuro, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente.

La mayor parte de la morbilidad afecta a los recién nacidos “muy preterminos”, cuya edad gestacional (EG) es inferior a 32 semanas y especialmente a los “preterminos extremos” que son los nacidos antes de la semana 28 de EG.

La dificultad de conocer inequívocamente la EG, justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia, para clasificar al neonato como “bajo peso al nacimiento” el inferior a 2.500 gr. y los subgrupos de “muy bajo peso al nacimiento” a los de peso inferior a 1500 gr. y de “extremado bajo peso” al inferior a 1000 gr. ⁽⁸⁾

Patología respiratoria

Viene representada por el distress respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de las membranas hialinas, seguida de las apneas del pretermino y la displasia bronco-pulmonar.

Infección

El sistema inmune del recién nacido pretermino, es incompetente respecto al recién nacido a término.

La respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente.

La inmunidad inespecífica o general es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos.

La inmunidad específica muestra una disminución de Ig G que es de transferencia materna, con práctica ausencia de Ig A e Ig M.

La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico, hace que **la infección neonatal sea sinónimo de sepsis**, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico.

2.2 Concepto de sepsis

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. Los microorganismos patógenos inicialmente contaminan la piel y/o mucosas del RN llegando al torrente circulatorio tras atravesar esta barrera cutáneo-mucosa, siendo la inmadurez de las defensas del neonato, sobre todo si es un RNMBP, el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de la infección. ⁽⁸⁾

2.3 Tipos de sepsis neonatal

Existen varias clasificaciones:

✍ En función de su mecanismo de transmisión:

? **Sepsis de transmisión vertical:** Causadas por gérmenes localizados en el canal genital materno y que contaminan al feto por vía ascendente o por contacto directo del feto con secreciones contaminadas al pasar por el canal del parto.

? **Sepsis nosocomiales:** producidas por microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología, preferentemente en las UCINs Neonatales y que colonizan al niño a través del personal sanitario (manos contaminadas) y/o la contaminación del material diagnóstico y del tratamiento administrado.

✍ Según los criterios actuales del US Center for Disease Control and Prevención (CDC) en función de cuando comiencen los síntomas:

- ? **Sepsis precoz:** Infección probada en el cultivo de líquido cefalo-raquídeo (LCR) o hemocultivo de un recién nacido menor de 7 días (< 72h si es de muy bajo peso al nacimiento)
- ? **Sepsis tardía:** 7-89/120 días; > 72h en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento

Las sepsis precoces son prácticamente asumidas como verticales (aunque no siempre es así) y son resultado de la infección de gérmenes procedentes del canal del parto. Los factores de riesgo que se asocian a su aparición son, fundamentalmente, maternos.

En cambio, las tardías, frecuentemente asociadas a los cuidados sanitarios corresponden a infecciones adquiridas principalmente a través de las manos del personal que atiende a estos pacientes o de la colonización de dispositivos artificiales que rompen las barreras naturales de protección del recién nacido.

Por último, estarán también las tardías originadas en la comunidad que suelen tener un foco inicial como una pielonefritis aguda, una neumonía o una meningitis. ^(2,8)

Existen, sin embargo, infecciones de aparición tardía, pero producidas por gérmenes adquiridos intraútero, por vía transplacentaria, como ocurre con la Toxoplasmosis o la enfermedad por Citomegalovirus. Estas enfermedades no se consideran nosocomiales, aunque sus manifestaciones clínicas ocurran varios días después del nacimiento, incluso después de la primera semana.

2.4. Etiología

La etiología de la sepsis nosocomial según el estudio del “Grupo de Hospitales Castrillo” ⁽¹⁵⁾ fue superponible a la referida en otras series ^(16,17) destacando los Estafilococos coagulasa negativos especialmente el *Staphylococcus epidermidis* (42%).

Siguen en frecuencia, *Candida sp* (11,5%), *Escherichia Coli* (7,8%), *Enterococcus sp* (7,7%) y *Klebsiella sp* (7%). Los RN de ≥ 1500 gr. tenían mayor frecuencia de sepsis causadas por *Escherichia Coli* y *Enterobacter* ($p < 0,05$) y los RN de < 1500 gr. de *Candida sp* ($p < 0,01$). ^(6,18)

Datos similares se presentan en estudios internacionales según los cuales las infecciones por gérmenes gram positivos fueron mas frecuentes que las causadas por gram negativos y hongos aunque éstas se asociaban a una mayor mortalidad. ^(12,20)

La sepsis vertical es fundamentalmente bacteriana, siendo los agentes causales más frecuentes *Streptococcus agalactiae* y *E. Coli*, con un aumento progresivo de

las bacterias intracelulares *Ureaplasma spp.* y *Mycoplasma hominis*; en menos ocasiones se detectan casos de *Listeria spp.*, *Haemophilus influenzae* o *Enterococcus spp.* Las causadas por hongos y virus suponen menos del 1% de los casos. ⁽¹⁹⁾

En cuanto a la distribución de patógenos, los estafilococos coagulasa negativos son los principales responsables de las bacteriemias seguidos de los enterococos y bacilos gram-negativos tanto en unidades neonatales como pediátricas. La neumonía asociada a ventilación mecánica se debe mayoritariamente a *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* en las UCIN mientras que en las UCIP es el *Staphylococcus aureus* el patógeno más frecuente, seguido de la *Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los virus son así mismo frecuentes patógenos causantes de neumonía asociada a ventilación mecánica.

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas se está incrementando y un desafío añadido en estas unidades es la creciente colonización e infección de los recién nacidos por bacterias multirresistentes que suponen un importante problema tanto desde el punto de vista clínico como del epidemiológico. ^(15,18 ,21 ,22 ,23 ,24 ,25)

2.5. Factores intrínsecos y extrínsecos asociados con la infección relacionada con la asistencia sanitaria en neonatología.

Además de factores periparto como pueden ser la exposición a microorganismos del tracto genital materno (Infección amniótica por vía ascendente, contacto con microorganismos durante el parto, parto prematuro desencadenado por infección), traumatismos de la piel o vasos sanguíneos durante el parto (Scalp de cuero cabelludo por electrodos u otros procedimientos) los pacientes ingresados en UCIN suelen presentar graves patologías añadidas que afectan principalmente a los siguientes sistemas:

? Sistema Nervioso Central

La inmadurez es la constante del SNC del pretermino; La susceptibilidad a la hipoxia, a los cambios de la osmolaridad y tensionales, hacen que el sangrado a nivel subependimario sea frecuente con la producción de hemorragia intraventricular y su forma mas grave de infarto hemorrágico.

La leucomalacia periventricular representa el daño hipoxico de la sustancia blanca.

? Ocular

La detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretermino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, es el origen de retinopatía del pretermino.

? **Cardiovascular**

Hipotensión arterial precoz, persistencia del ductus arterioso.

? **Gastrointestinal**

Existen trastornos de tolerancia con escasa capacidad gástrica, reflujo gastroesofágico, evacuación lenta y enterocolitis necrotizante en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos.

Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pretermino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral etc) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico.⁽¹¹⁾

En UCIN los niños de mayor riesgo son los recién nacidos de 1500g o menos, los portadores de catéteres intravasculares o sometidos a ventilación mecánica y los que reciben nutrición parenteral total.

En UCIP el mayor riesgo de infección hospitalaria se asocia a procedimientos quirúrgicos o estancia prolongada.⁽⁹⁾

Múltiples estudios han tratado de identificar los principales factores de riesgo asociados a las IRAS y más concretamente a BACC en UCIN: La edad gestacional, el peso al nacimiento, el uso de catéteres umbilicales, la ventilación mecánica, la nutrición parenteral, el sondaje nasogástrico con nutrición enteral, la colonización por gérmenes, el tiempo de hospitalización y el tratamiento antibiótico empírico son los factores de riesgo más comúnmente asociados.

El análisis de otros factores como la rotura prematura de membranas, malformaciones congénitas, enfermedades respiratorias, tratamientos farmacológicos (dexametasona, surfactante, indometacina, H-2 bloqueantes), y el sondaje vesical, muestra resultados poco concluyentes.^(10,11,12,13)

2.6 Pronóstico

En la actualidad, las infecciones nosocomiales son la primera causa de mortalidad en los servicios de Neonatología. En el estudio epidemiológico del “Grupo de Hospitales Castrillo” se registró una mortalidad para las sepsis nosocomiales del 11,8% (78 fallecidos de 662 RN con sepsis).

En relación al peso, los RN de ≤ 1500 gr. tuvieron mayor mortalidad que los de peso superior (17,3% vs. 6,5%, $P < 0,001$), sobre todo cuando la sepsis se desarrolló en los primeros 28 días de vida.

En relación al agente etiológico, las sepsis causadas por *Pseudomonas* evidenciaron la mayor tasa de mortalidad (33% vs 9,4% resto de sepsis) y las causadas por *S. epidermidis* la menor. (5,5% vs 14,2% resto de sepsis).^(9,10)

Aunque la mortalidad ha ido disminuyendo en los últimos años, todavía fallecen entre el 15-20% de los prematuros extremos durante las primeras semanas de vida, pudiendo presentar además, múltiples complicaciones asociadas a una elevada morbilidad a medio y largo plazo.

3. Justificación y Objetivos

La dificultad en el diagnóstico de IRAS en el neonato, la morbilidad asociada y el aumento en la utilización de recursos, lo convierten en un problema de primer orden en nuestra actividad asistencial, por lo que se deben elaborar estrategias encaminadas a la prevención de infección nosocomial, teniendo en cuenta los factores de riesgo mencionados anteriormente.

Objetivo principal:

El objetivo de este trabajo es identificar los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de BACC.

Objetivos secundarios:

- ? Conocer la incidencia de bacteriemia asociada a catéter.
- ? Conocer los microorganismos más frecuentemente asociados con su desarrollo.
- ? Conocer la utilidad de una medida de vigilancia y control como es la realización de frotis rectal para la prevención del desarrollo de BACC.

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio y lugar de realización

Estudio prospectivo de cohortes en el que se incluyen a los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología (UCIN) del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

4.2. Periodo de realización del estudio

Los datos que se han estudiado pertenecen al periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2007 y el 31 de Diciembre de 2012 (ambos inclusive).

4.3 Población de estudio

Recién nacidos ingresados en la UCIN del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza:

- ? Criterio de inclusión: Ingreso = 24h.
- ? No se establecen criterios de exclusión.

4.4 Fuentes de información

- ? Sistema de vigilancia específica de la UCIN de tipo densidad de incidencia, llevado a cabo por personal de enfermería del Servicio de Medicina Preventiva, bajo supervisión del personal facultativo de dicho servicio.
- ? Registros informatizados del Servicio de Microbiología.
- ? Registros del sistema específico de vigilancia de gérmenes multirresistentes del Servicio de Medicina Preventiva.

4.5 Variables recogidas

- ? Número de caso, número de identificación.
- ? Datos de filiación:
 - Nombre y apellidos
 - Fecha de ingreso, fecha de alta
 - Fecha de nacimiento
 - Sexo
 - Servicio de ingreso, Área de ingreso, Centro Hospitalario, Número de historia clínica.
 - Diagnostico de ingreso principal
 - Motivo de alta

? Factores de riesgo intrínsecos:

- Peso al nacer (gramos): además se categorizaron a los neonatos en 5 grupos según el peso al nacer.
- Edad gestacional (semanas): se categorizaron en dos grupos:
 - ? Prematuros: Menor o igual a 36 semanas.
 - ? No prematuros: Mayor de 36 semanas
- Apgar: Primero (primer minuto), segundo (5 minutos) y tercero (10 minutos).
- Infección durante el ingreso por germen multirresistente.
- Malformaciones congénitas.
- Drogadicción
- Embarazo múltiple

? Factores de riesgo extrínsecos:

- Estancia (días): total y estancia previa a la aparición de infección.
- Sonda urinaria cerrada: Presencia, fecha de inserción y retirada, días de uso.
- Catéter venoso periférico: Presencia, fecha de inserción y retirada, días de uso.
- Catéter venoso central: Presencia, fecha de inserción y retirada, días de uso.
- Catéter venoso central de inserción periférica (drum): Presencia, fecha de inserción y retirada, días de uso.
- Catéter arterial: Presencia, fecha de inserción y retirada, días de uso.
- Catéter umbilical: Presencia, fecha de inserción y retirada, días de uso.
- Sonda nasogástrica: Presencia, fecha de inserción y retirada, días de uso.
- Nutrición parenteral: Presencia, fecha de introducción y retirada, días de uso.
- Nutrición enteral: Presencia, fecha de introducción y retirada, días de uso.
- Ventilación mecánica: Presencia, fecha de conexión y desconexión, días de uso.
- Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP): Presencia, fecha de conexión y desconexión, días de uso.
- Tratamiento antibiótico: Presencia, fecha de inicio y final de instauración del tratamiento, número de antibióticos utilizados.

- Intervención quirúrgica: Número de intervenciones quirúrgicas, fecha de realización de la intervención, procedimiento quirúrgico, número de procedimientos en la intervención, grado de contaminación de la intervención, tipo de cirugía (electiva, urgente), duración de la intervención (minutos), profilaxis quirúrgica.
- ? Datos de infección:
 - Presencia de infección.
 - Localización de la infección, fecha de inicio de infección, resultado de cultivos microbiológicos, tipo de muestra, microorganismos identificados.
 - Numero de infecciones, urinarias, quirúrgicas, respiratorias, bacteriemias.
 - Frotis rectal:
 - ? Realizado sí o no
 - ? En el caso de frotis realizado, resultado positivo/negativo para Enterobacterias BLEE.
 - Bacteriemia asociada a catéter central, bacteriemia asociada a catéter umbilical.
 - Exitus.

La infección relacionada con la asistencia sanitaria (nosocomial) será definida según los criterios del US Center for Disease Control and Prevención (CDC). Los mismos criterios se emplearán para la definición de bacteriemia neonatal (Ver Anexo 1).

4.6 Autorización del comité de ética y consentimiento informado

La recogida de los datos en la hoja de registro se realizó sin haber solicitado consentimiento informado a los padres de los niños que fueron estudiados debido a que los dispositivos analizados y la toma de muestras para estudio bacteriológico son procedimientos habituales en la UCIN y no requieren consentimiento informado para ser llevados a cabo.

4.7 Análisis Estadístico

- ? Descriptivo:

Las variables categóricas se han descrito mediante el cálculo de proporciones.

Para las variables cuantitativas se ha comprobado la normalidad de la distribución mediante los estadísticos de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks, describiéndose como media y desviación típica las variables con distribución normal y como mediana y rango intercuartílico las variables con distribución diferente de la normal.

Como medidas de frecuencia se han calculado tasas: densidad de incidencia = n° de infecciones/ días de exposición a riesgo.

Se ha calculado la probabilidad acumulada de padecer al menos una BACC durante la estancia en UCIN mediante el método de Kaplan-Meier.

? De asociación:

Para analizar la asociación de cada variable con el tiempo que transcurre hasta el desarrollo de la infección se ha utilizado el cálculo de modelos estadísticos mediante Regresión de Cox.

Para ello, se ha realizado inicialmente un modelo univariado para identificar las variables con un HR estadísticamente significativo aceptando como tal el valor $p < 0,05$, candidatas a formar parte del modelo multivariado.

Con dichas variables se han elaborado dos modelos multivariados:

- ✍ Un modelo multivariado puro en el que se han introducido inicialmente todas las variables seleccionadas del modelo univariado, para progresivamente ir eliminando aquellas sin significación estadística (valor $p > 0,05$) hasta obtener un modelo final del cual se ha comprobado la asunción de linealidad para las variables continuas así como la asunción de riesgos proporcionales. Para valorar la capacidad explicativa del modelo se ha calculado el Coeficiente de Royston.
- ✍ Un modelo multivariado en el que se han introducido como variables explicativas la proporción de días de exposición a cada factor de riesgo previos a la infección. Se han seleccionado las que tienen un HR estadísticamente significativo (valor $p < 0,05$) para progresivamente ir eliminando aquellas variables sin significación estadística (valor $p > 0,05$) hasta obtener un modelo final del cual se ha comprobado la asunción de linealidad para las variables continuas así como la asunción de riesgos proporcionales. Para valorar la capacidad explicativa del modelo se ha calculado el Coeficiente de Royston.

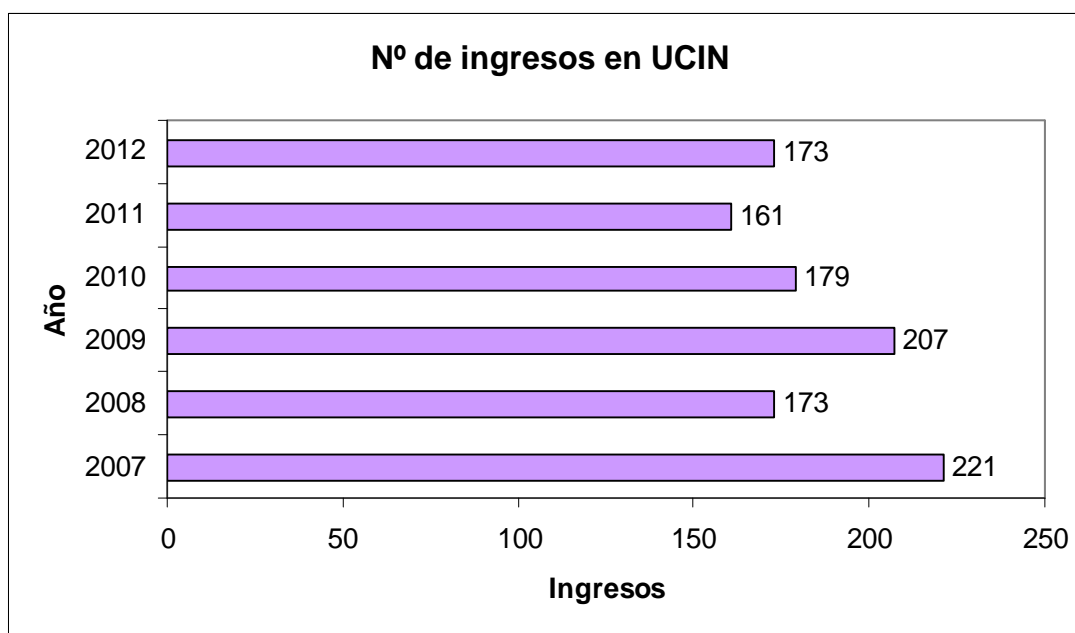
Los datos se han analizado utilizando el programa informático estadístico SPSS (Statistical Packaged for the Social Sciences) Staticstics en su versión 20.0 (IBM EEUU). Los datos se introdujeron en una base creada para el estudio.

5. Resultados

5.1 Análisis descriptivo

En el estudio, se han incluido un total de 1.114 niños ingresados desde el 1 de Enero de 2007 al 31 de Diciembre de 2012:

Figura 1. Ingresos en UCIN 2007-2012



5.1.1 Características de los pacientes ingresados en la UCIN: Sexo, edad gestacional y peso al nacimiento

De los 1.114 niños ingresados 623 son varones (55,9%) y 491 son mujeres (44,1%), con una mediana de **edad gestacional** al nacimiento de **33 semanas** (rango de 23 a 42 semanas) y una mediana de **peso al nacer** de **1.775 gr.** (rango de 430 a 4830 gr.)

Tabla 3. Frecuencia de ingresos según el peso al nacer.

Categoría		Frecuencia	Porcentaje
< ó = 750 gr.	Extremado	63	5,7%
751-1000 gr.	bajo peso	96	8,6 %
1001-1500 gr.	Muy bajo peso	287	25,8 %
1501-2500 gr.	Bajo peso	350	31,4 %
> 2500	Peso adecuado	318	28,5 %

Los pacientes ingresaron en UCIN con una mediana de 2 diagnósticos (rango de 1 a 7) siendo los motivos de ingreso más frecuentes las **causas perinatales** (85,8%), las **patologías congénitas** (7,2%), las **infecciones** (2,1%), causas circulatorias (0,9%), Prematuridad (0,8%), patología respiratoria (0,7%), patología digestiva (0,5%) y alteraciones del SNC/sentidos (0,5%).

**** Causas perinatales:** Causas perinatales (durante el parto y el alumbramiento) incluyen: Prematuridad, bajo peso al nacimiento, problemas respiratorios, asfixia perinatal (Apgar), problemas metabólicos (glucosa, calcio, potasio, fósforo, hierro, magnesio), hiperbilirrubinemia.

5.1.2 Factores de riesgo intrínsecos

De los 1114 niños ingresados 811 (72,8%) fueron prematuros, 255 (22,9%) procedían de embarazo múltiple, 104 (9,3%) presentaban algún tipo de malformación congénita y 1 (0,1%) sufrió efectos derivados de drogadicción materna.

Tabla 4. Factores de riesgo intrínsecos identificados.

	Frecuencia	Porcentaje
Prematuridad	811	72,8%
Embarazo múltiple	255	22,9%
Malformaciones congénitas	104	9,3%
Drogadicción	1	0,1%

Tabla 5. Test de Apgar.

Test de Apgar	Media	Dt	IC 95%
1º minuto	3,09	2,07	1,70-4,48
5 minutos	4,82	1,16	4,03-5,6
10 minutos	7,91	0,7	7,44-8,38

5.1.3 Factores de riesgo extrínsecos

La mediana de estancia en la UCIN fue de 12 días (rango de 1 a 259 días).

De los 1114 niños ingresados, 958 (86%) fueron portadores de sonda nasogastrica con una mediana de 8 días de uso (rango 0-259 días); 910 (81,7%) recibieron nutrición enteral con una mediana de 6 días de uso (0-220 días) y 793 (71,2%) nutrición parenteral total con una mediana de 7 días de uso (0-257 días).

Fueron portadores de catéter venoso central de inserción periférica (Drum) 1036 pacientes (93%) con una mediana de 10 días de uso (0-257) y 849 (76,2%) portaron catéter umbilical con una mediana de 2 días de uso (0-27). 7 (0,6%) niños portaron catéter venoso central y 3 (0,3%) catéter venoso periférico con una mediana de 0 días de uso.

Se colocó sondaje urinario cerrado a 67 pacientes (6%) con una mediana de 0 días de uso (0-50 días).

Precisaron ventilación mecánica 927 niños (82,7%) con una mediana de uso de 4 días (0-259) y conexión a CPAP 19 niños (1,7%) con una mediana de uso de 0 días (0-42 días).

Ninguno de los pacientes ingresados fue portador de catéter arterial, reservorio, sonda urinaria abierta ni se le realizó traqueotomía durante su estancia en UCIN.

Tabla 6. Factores de riesgo extrínsecos

	Frecuencia	Porcentaje	Días de uso Mediana	Rango
Sonda nasogastrica	958	86%	8 días	0-259
Nutrición enteral	910	81,7%	6 días	0-220
Nutrición parenteral total	793	71,2%	7 días	0-257
Catéter umbilical	849	76,2%	2 días	0-27
Catéter venoso periférico	3	0,3%	0 días	0-12
Catéter venoso central	7	0,6%	0 días	0-53
Drum	1036	93%	10 días	0-257
Sonda urinaria cerrada	67	6%	0 días	0-50
Ventilación mecánica	921	82,7%	4 días	0-259
CPAP	19	1,7%	0 días	0-42

Precisaron intervención quirúrgica 162 niños (14,5%) con una mediana de 1 procedimiento por intervención (rango 2-3 procedimientos) y mediana de 125 minutos de duración de la intervención (rango 30-355 minutos). 5 pacientes precisaron ser reintervenidos (N=30) (16,7%).

Tabla 7. Motivo de intervención quirúrgica

Motivo de intervención	Frecuencia	Porcentaje
Fractura abierta	68	42%
Patología cardíaca	39	24,1%
Patología torácica	32	19,8%
Patología de cabeza/cuello	4	2,5%
Patología gástrica	3	1,9%
Patología de intestino delgado	3	1,9%
Patología genitourinaria	3	1,9%

Tabla 8. Factores de riesgo quirúrgicos

Grado de contaminación de la cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Limpia	140	92,7%
Limpia-contaminada	7	4,6%
Contaminada	3	2%
Sucia	1	0,7%
Tipo de cirugía		
Electiva	132	87,5%
Urgente	19	12,5%

* N = 151

Recibieron tratamiento antibiótico 1064 niños (95,5%) de los 1114 ingresados, con una mediana de 2 (rango 0-9) tratamientos antibióticos distintos utilizados.

En las tablas 9 y 10 se resume el uso e indicación de antibióticos:

Tabla 9. Uso de antibióticos

	Frecuencia	Porcentaje
Gentamicina	993	30,7%
Amoxicilina/Ampicilina	973	30,1%
Vancomicina	370	11,4%
Amikacina	173	5,4%
Cefotaxima	155	4,8%
Meropenem	150	4,6%
Metronidazol/Ornidazol	101	3,1%
Amoxi-clavulánico	85	2,6%
Anfotericina B	68	2,1%
Tobramicina	59	1,8%
Fluconazol	21	0,6%
Ampicilina/Sulbactam	12	0,4%
Eritromicina	11	0,3%
Neomicina	11	0,3%
Ganciclovir	7	0,2%
Claritromicina	6	0,2%
Ceftacidima	4	0,1%
5-fluorocitosina	4	0,1%
Cefazolina	3	0,1%
Cloxacilina	3	0,1%
Cotrimoxazol/Trimetroprim	3	0,1%
Otros antimicóticos	3	0,1%
Teicoplanina	2	0,1%
Mupirocina	2	0,1%
Otros antibióticos	2	0,1%
Fosfomicina	1	0%
Cefolotin/Cefradina	1	0%
Ceftriaxona	1	0%
Mezlocilina	1	0%
Ácido fusídico	1	0%
Clindamicina	1	0%
Tópico ocular	1	0%
Nistatina	1	0%
Aciclovir	1	0%
Antirretrovirales	1	0%
Otros antivíricos	1	0%
Total pautas antibióticas	3232	100%

Tabla 10. Indicación de Antibioterapia

Indicación	Frecuencia	Porcentaje
Empírico	2553	79,2%
Antibiograma	179	5,6%
Profilaxis quirúrgica	88	2,7%
Otras profilaxis	402	12,5%
Desconocido	1	0%

5.1.4 Datos relativos a infección

De todos los pacientes ingresados, 291 (26,1%) presentaron al menos 1 infección relacionada con la asistencia sanitaria.

La mediana de estancia previa a la aparición de infección fue de 11 días (rango de 1 a 150).

La infección más frecuente fue la bacteriemia, seguida por la infección respiratoria, la infección quirúrgica y las urinarias.

Tabla 11. Localización de la infección

Localización	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje sobre el Nº de infecciones
Bacteriemia	157	14,09%	53,9% de las infecciones
Respiratoria	42	3,7%	14,4% de las infecciones
Quirúrgica	6	0,5%	2,06% de las infecciones
Urinaria	4	0,3%	1,3% de las infecciones.
Otras	82	7,3%	28,1% de las infecciones

Tabla 12. Origen de la bacteriemia

	Frecuencia	Porcentaje
Bacteriemia asociada a catéter venoso central	145	92,3%
Bacteriemia asociada a catéter umbilical	2	1,3%
Bacteriemia por otro origen	10	6,4%
Total	157	100%

Se recogieron datos del análisis microbiológico de 250 muestras: 158 de sangre (63,2%), 50 de exudado conjuntival (20%), 18 de heces (7,2%), 13 aspirados bronquiales (5,2%), 3 aspirados nasofaríngeos (1,2%), 3 de piel (1,2%), 2 de LCR (0,8%), 1 de exudado de herida (0,4%) y 1 de orina (0,4%), 1 de otras muestras (0,4%).

El 89,7% (235) de los cultivos realizados (262) dio resultado positivo y el 8% (21) resultado negativo. En 6 casos consta que el cultivo no fue realizado, desconociéndose el motivo.

Para cada caso de infección con resultado positivo en el cultivo microbiológico se recogieron hasta 3 posibles microorganismos causantes.

Tabla 13. Resultados de cultivos microbiológicos

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>S. epidermidis</i> coagulasa negativo	63	26,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> cepa BLEA	18	7,6%
Otros estafilococos	17	7,2%
Rotavirus	17	7,2%
<i>E.Coli</i>	11	4,7%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	11	4,7%
<i>Candida albicans</i>	10	4,2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	9	3,8%
<i>Klebsiella oxytoca</i> cepa BLEA	8	3,4%
SARM	2	0,8%
<i>Serratia</i> BLEA	2	0,8%
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0,8%
<i>S.agalactiae</i>	1	0,4%
<i>S. mitis</i>	1	0,4%
<i>Morganella morganii</i>	1	0,4
<i>Strenotrophomona maltophila</i>	1	0,4

5.1.5 Mortalidad

Durante el periodo estudiado fallecieron 62 niños (5,6%).

Tabla 14. Motivo de alta de UCIN

Motivo de alta	Frecuencia	Porcentaje
Traslado	1052	94,4%
Exitus	62	5,6%

5.2 Tasas de Infección

Densidad de Incidencia de BACC:

Número de BACC/ pacientes- días de exposición a catéter = **8,1 BACC x 1000**
pacientes/día

5.3 Análisis de asociación

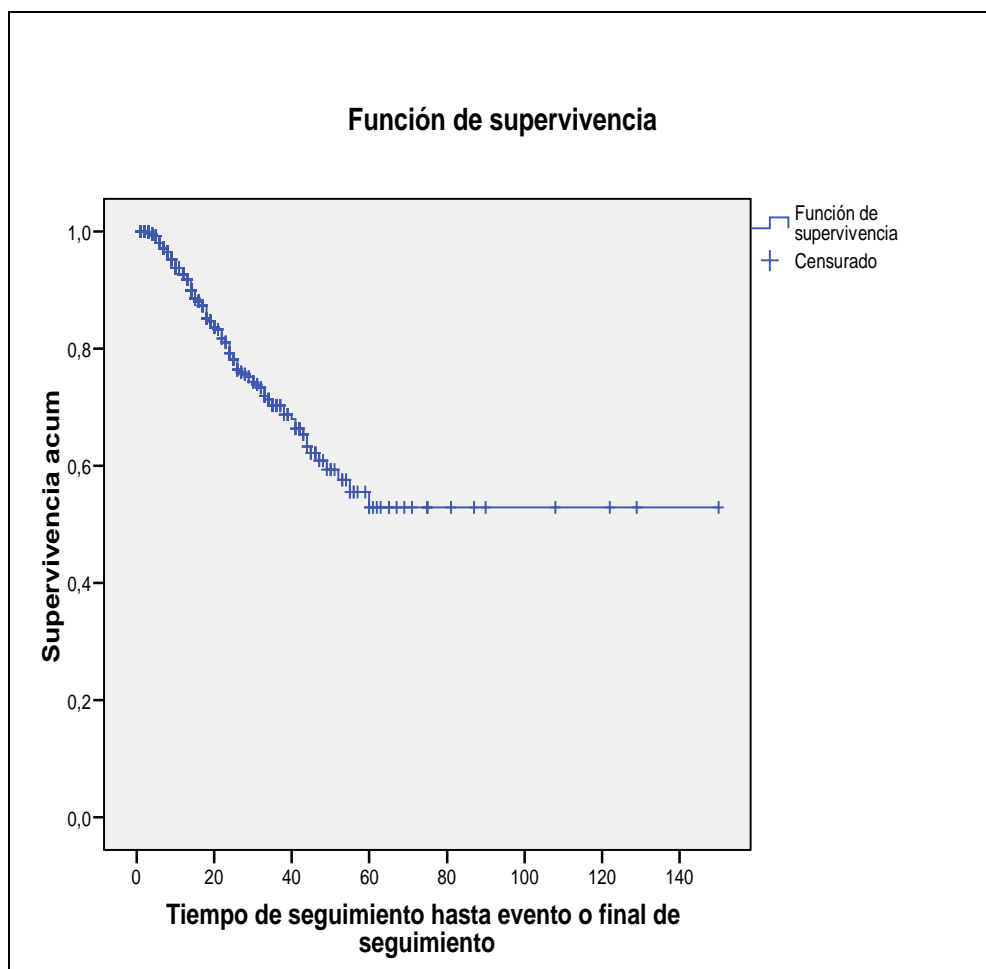
Se ha calculado la probabilidad acumulada de padecer al menos una bacteriemia asociada a catéter durante la estancia en UCIN mediante el método de Kaplan-Meier.

De los 1114 pacientes ingresados 145 padecieron al menos una bacteriemia asociada a catéter durante su estancia en la UCIN. Un 87% (969 pacientes) no desarrollaron ésta infección. La probabilidad acumulada de padecer al menos una bacteriemia asociada a catéter durante la estancia en la UCIN se muestra en la tabla 14.

Tabla 15. Probabilidad acumulada de desarrollar BACC

Días de seguimiento	Probabilidad acumulada	IC 95%	Nº de eventos acumulados	Pacientes a riesgo
7 días	2,9%	1,8-0,4%	25	779
15 días	11,5%	8,4-14%	76	421
21 días	16,8%	13,7-19,9%	97	287
30 días	25,7%	21,4-30%	123	171
45 días	37,8%	31,2-44,4%	140	56
60 días	47,1%	37,5-56,7%	145	20

Figura 2. Función de Supervivencia



El tiempo en que la probabilidad acumulada de padecer una BAC es del 50% se sitúa en 93,472 días.

La supervivencia mediana es el tiempo en el que no habrían desarrollado infección el 50% de los pacientes. En nuestro caso, no existe mediana ya que incluso al final del seguimiento no han desarrollado infección más del 50% de los pacientes.

5.3.1- Modelo Univariado

Para analizar la asociación de cada variable con el tiempo que transcurre hasta el desarrollo de la infección se ha utilizado el cálculo de modelos estadísticos mediante Regresión de Cox.

Comparamos cuanto tiempo antes desarrollan infección los que son portadores de algún factor extrínseco respecto de los que no son portadores, por tanto tomamos a estos como referencia.

Del total de los 1114 pacientes estudiados 145 desarrollaron el evento (BACC), 880 son censurados (llegan al final del periodo de seguimiento sin padecer BACC o abandonan el estudio) y 89 fueron excluidos del análisis porque fueron censurados antes de que se produjera el primer caso de BACC.

Tabla 16. Factores de riesgo intrínsecos

Variables	HR	IC 95%	Valor p
Sexo	1	0,721-1,387	0,998
Peso	1*	0,999-1	0,001
Edad gestacional	0,904	0,864-0,946	0,0001
Apgar 1º minuto	1,508	1,067-2,130	0,020
Apgar 5 minutos	0,938	0,862-1,022	0,142
Malformación congénita	1,116	0,653-1,905	0,689
Embarazo múltiple	1,244	0,882-1,756	0,214

* Menor de 1, pero al redondear a 3 decimales queda como 1

Tabla 17. Factores de riesgo extrínsecos

Variables	HR	IC 95%	Valor p
Sonda urinaria cerrada previa a la infección	1,136	0,613-2,103	0,686
Catéter venoso central previo a la infección	0,898	0,125-6,425	0,914
Catéter umbilical previo a la infección	1,119	0,716-1,748	0,622
Drum previo a la infección	20,547	0,20-21074,26	0,393
Nutrición parenteral total previa a la infección	1,285	0,649-2,543	0,471
Nutrición enteral previa a la infección	0,254	0,180-0,358	0,0001
Sonda nasogastrica previa a la infección	0,304	0,207-0,448	0,0001
Ventilación mecánica previa a la infección	1,345	0,706-2,560	0,368
CPAP previa a la infección	0,302	0,042-2,160	0,233
Procedimiento quirúrgico			
Cirugía cardíaca	1,436	1,89-10,8	0,726
Cirugía gástrica	0,947	0,059-15,1	0,969
Cirugía torácica	0,612	0,070-5,3	0,656
Craneotomía	36,717	1,958-688,4	0,016
Laparotomía	1,153	0,149-8,93	0,891
Tipo de cirugía (Urgente)	3,109	0,954-10,130	0,060
Frotis rectal para detección de BLEE	0,866	0,624-1,201	0,389
Uso de ATB	0,048	0,001-7,057	0,233
Días de uso de ATB previo a la infección	0,993	0,985 -1,001	0,083

Tabla 18. Proporción de días con exposición a factor de riesgo

	Proporción de días con exposición al factor de riesgo	HR	IC	Valor p
Sonda nasogastrica	85,3%	0,289	0,187-0,446	0,0001
Nutrición enteral	80,6%	0,179	0,115-0,281	0,0001
Nutrición parenteral total	58,6%	13,919	7,085-27,344	0,0001
Catéter umbilical	18%	10,470	4,884-22,444	0,0001
Catéter venoso periférico	3,3%	51,013	4,534-573,912	0,001
Catéter venoso central	35,3%	0,597	0,025-14,284	0,750
Drum	98,6%	3,683	1,512-9,031	0,004
Sonda urinaria cerrada	33,3%	1,163	0,371-3,649	0,795
CPAP	28%	1,201	0,086-16,692	0,892
Ventilación mecánica	47,3%	15,270	9,002-25,910	0,0001
Días de uso de ATB	81,9%	1,728	1,543-1,935	0,0001

5.3.2 Modelo Multivariado

5.3.2.1 Modelo Inicial

Tabla 19. Variables en la ecuación

	HR	Significación estadística	95,0% IC para HR
Peso	1,000	,580	,999-1,000
Edad gestacional	,936	,117	,863-1,107
Apgar 1min.	1,098	,662	,721-1,674
Nutrición enteral previa a la infección	,306	,000	,183-0,510
Sonda nasogastrica previa a la infección	,711	,243	,401-1,261

5.3.2.2 Modelo final

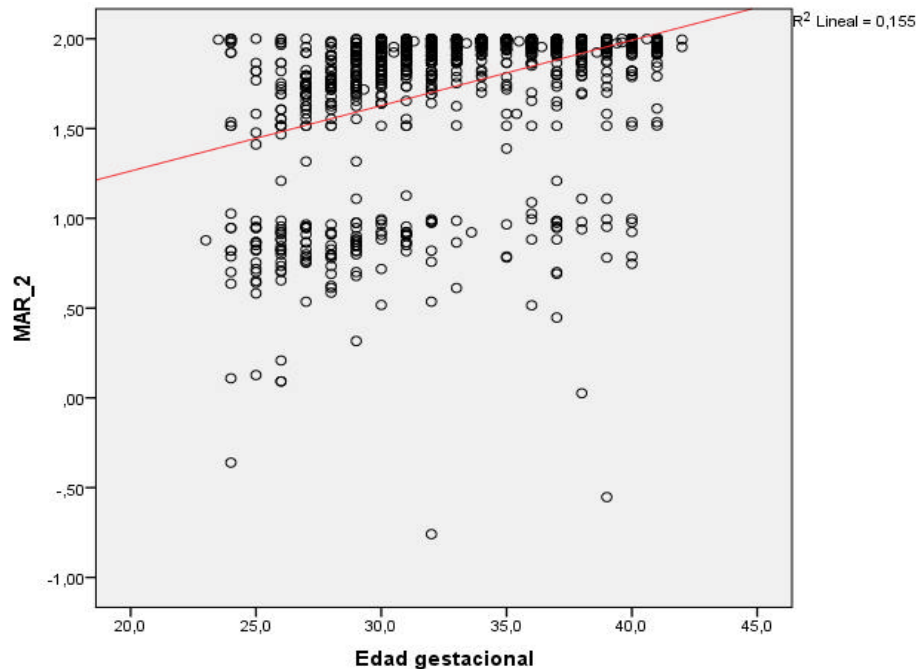
De los 1114 pacientes ingresados 145 padecieron al menos una bacteriemia asociada a catéter durante su estancia en la UCIN. Un 78,9% (879 pacientes) no desarrollaron ésta infección. 89 casos fueron censurados antes del evento más temprano en un estrato y hay 1 caso con valores perdidos.

Tabla 20. Variables en la ecuación

	Sig.	HR	95,0% IC para Exp(B)	
			Inferior	Superior
Edad gestacional	,000	,917	,881	,955
Nutrición enteral previa a la infección	,000	,256	,182	,362

5.3.2.3 Comprobación de la Asunción de linealidad para las variables continuas:

Figura 3. Diagrama de dispersión de los residuos y la edad gestacional



Se puede asumir el cumplimiento de la asunción de linealidad de la variable edad gestacional.

5.3.2.4 Comprobación de la asunción de riesgos proporcionales: Contraste de Harrell-Lee

Edad gestacional: 0,118 $p=0,072$

Nutrición enteral previa a la infección: 0,003 $p=0,971$

El valor del coeficiente de correlación de Pearson no es significativo para ninguna de las 2 variables, por tanto se cumple la asunción de riesgos proporcionales .

5.3.2.5 Medida de bondad de ajuste: Coeficiente de Royston

$R^2=0,28$. El modelo explica en un 28% la variabilidad del tiempo transcurrido hasta el desarrollo de BACC.

5.3.3 Modelo multivariado con la proporción de días de exposición al factor de riesgo previo a la infección

5.3.3.1 Modelo inicial

Tabla 21. Variables en la ecuación

	Significación estadística	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
Peso	,197	1,000	,999	1,000
Edad gestacional	,691	,983	,906	1,067
Apgar 1º min.	,491	,862	,566	1,315
Proporción días sonda nasogastrica	,011	,491	,285	,847
Proporción días nutrición enteral	,030	,504	,271	,936
Proporción días nutrición parenteral total	,021	1,899	1,100	3,278
Proporción días drum	,225	1,718	,717	4,118
Proporción días ventilación mecánica	,000	2,018	1,562	2,608
Proporción días atb previo	,000	1,542	1,254	1,896

5.3.3.2 Modelo final

De los 1114 pacientes ingresados 145 padecieron al menos una bacteriemia asociada a catéter durante su estancia en la UCIN. Un 79,2% (882 pacientes) no desarrollaron esta infección. 87 casos fueron censurados antes del evento más temprano en un estrato.

Tabla 22. Variables en la ecuación

	Significación estadística	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
Peso	,026	1,000	1,000	1,000
Proporción días nutrición enteral	,004	,462	,275	,776
Proporción días nutrición parenteral total	,003	2,840	1,437	5,614
Proporción días ventilación mecánica	,000	5,098	2,702	9,616
Proporción días atb previo	,006	1,343	1,088	1,657

5.3.3.3 Comprobación de la Asunción de linealidad para las variables continuas:

Figura 4. Diagrama de dispersión de los residuos y el peso al nacimiento

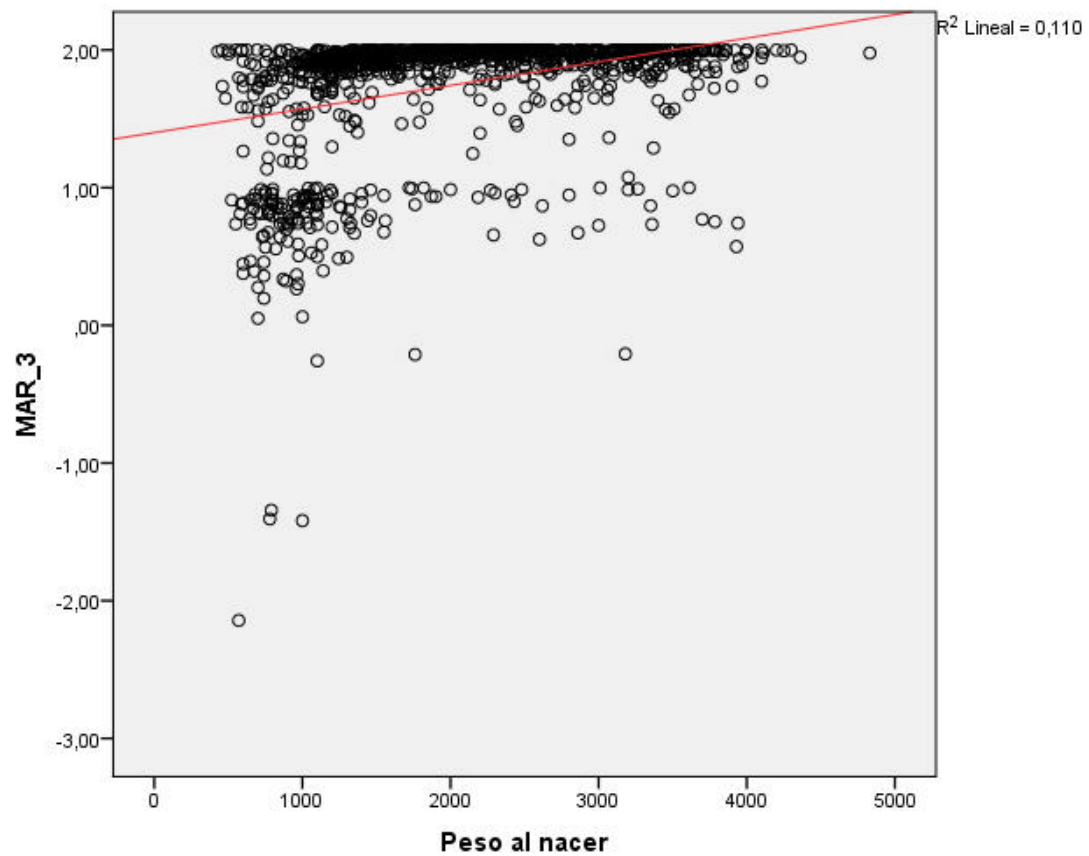


Figura 5. Diagrama de dispersión de los residuos y la proporción de días con nutrición parenteral total.

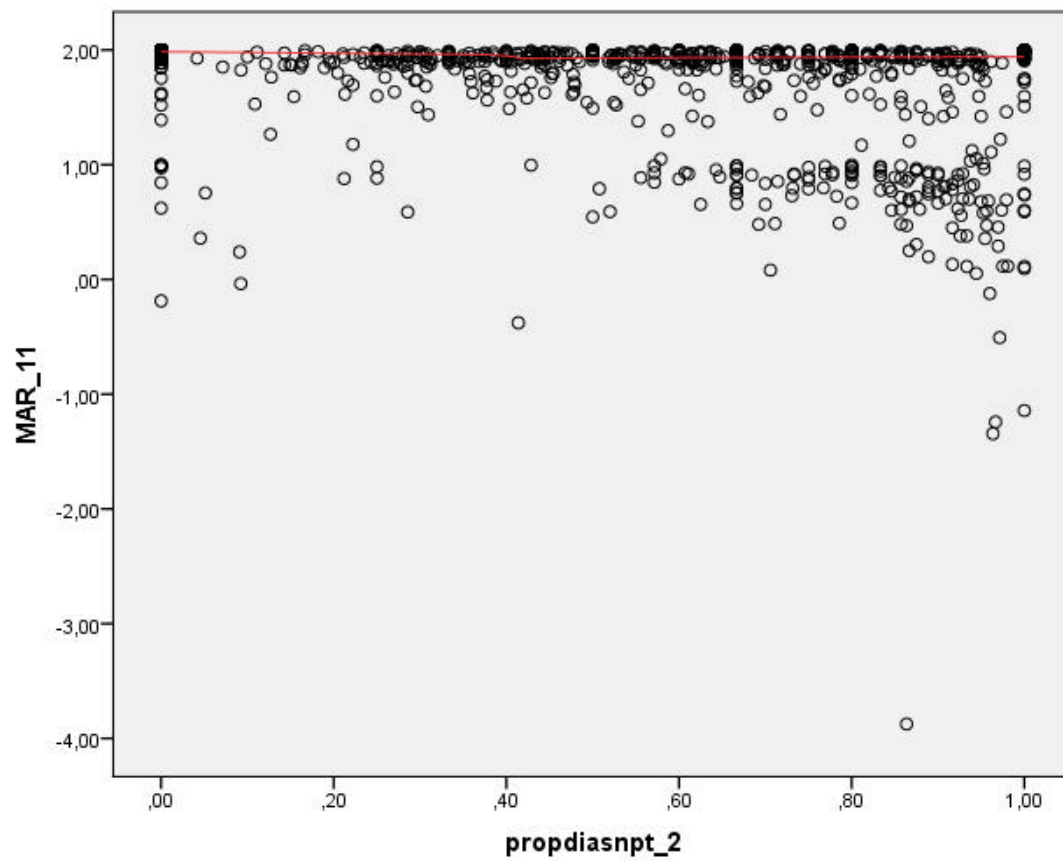


Figura 6. Diagrama de dispersión de los residuos y la proporción de días con nutrición enteral.

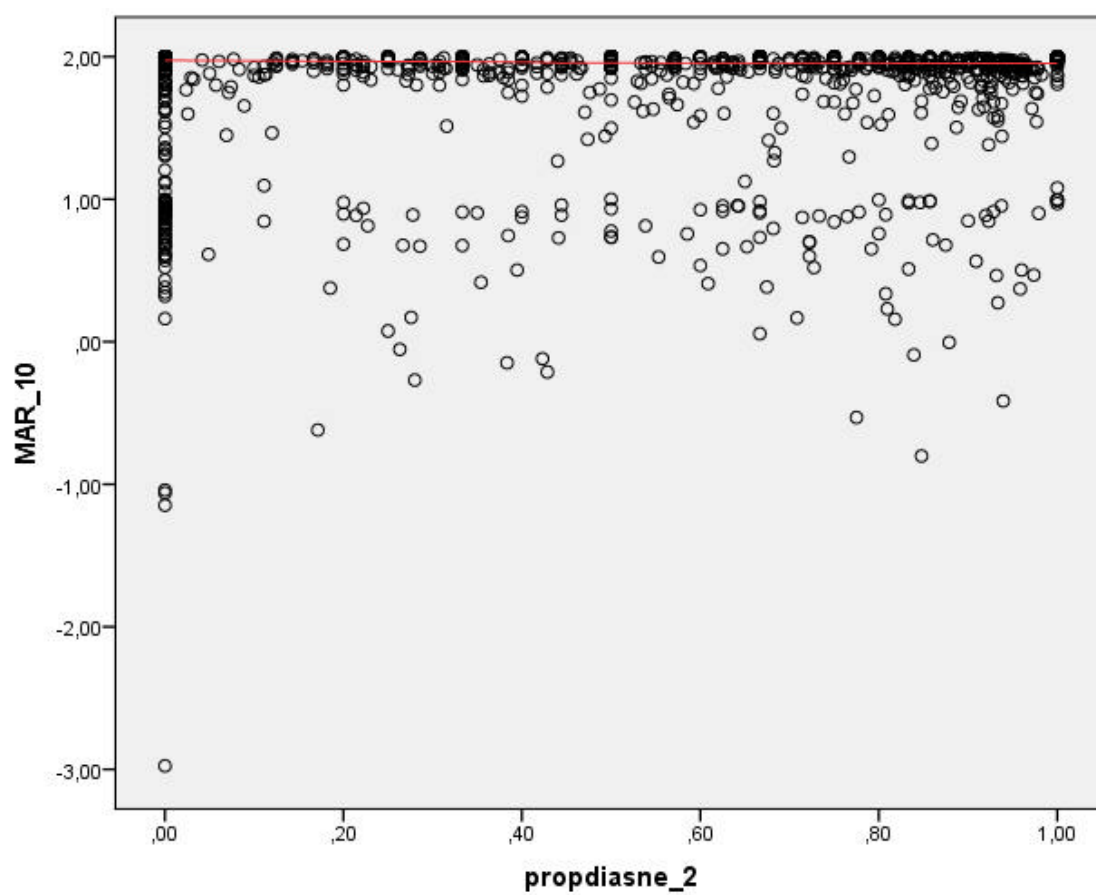
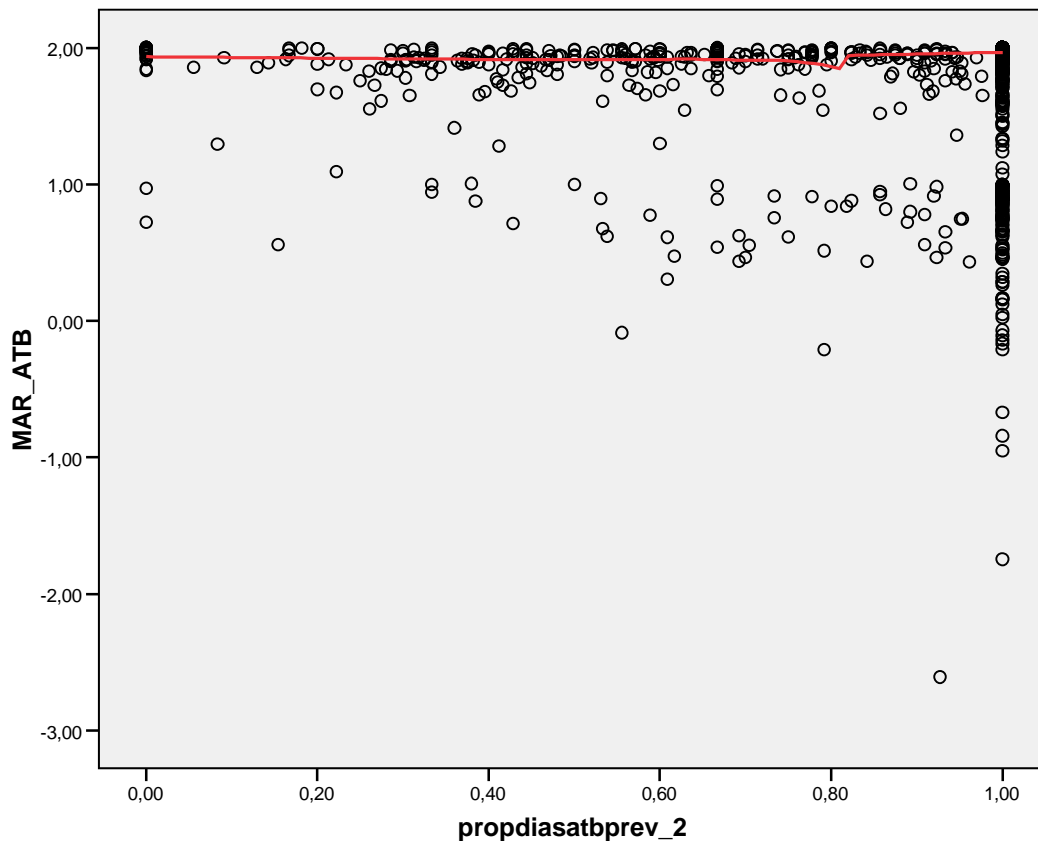


Figura 7. Diagrama de dispersión de los residuos y la proporción de días con antibiótico previo.



5.3.3.4 Medida de bondad de ajuste: Coeficiente de Royston

$R^2 = 0,55$. El modelo explica en un 55% la variabilidad del tiempo transcurrido hasta el desarrollo de BACC.

5.3.3.5 Comprobación de la asunción de riesgos proporcionales: Contraste de Harrell-Lee:

El valor del coeficiente de correlación de Pearson no es significativo para todas las variables excepto para la proporción de días con nutrición parenteral total, por lo que sería más correcto realizar un modelo de Cox extendido.

Peso: 0,621, Proporción de días con nutrición enteral: 0,392, Proporción de días con ventilación mecánica: 0,870, Proporción de días de antibiotico previo: 0,367, Proporción de días con nutrición parenteral total: 0,0 05.

6. Discusión

Los pacientes ingresados en la UCIN del HUMS son fundamentalmente recién nacidos pretermino (<37 semanas de gestación) de bajo peso al nacimiento (<2500 gr.), siendo el motivo de ingreso más frecuente en la Unidad las patologías perinatales, acaecidas durante el parto o el alumbramiento, relacionadas con problemas respiratorios y alteraciones metabólicas.

Estos recién nacidos, precisan por sus condiciones unos cuidados sanitarios especiales que incluyen un elevado número de procedimientos terapéuticos avanzados, fenómeno que queda reflejado en este estudio en el que más del 75% de los pacientes ingresados precisaron algún dispositivo invasivo en algún momento a lo largo de su estancia en la UCIN.

A esto se unen además diversos tratamientos farmacológicos que incluyen antibioterapia, que recibieron un elevado número de pacientes (95,5%), así como fármacos para la sedo-analgesia y vaso activos en perfusión continua que no se han analizado en este estudio.

Teniendo en cuenta estas consideraciones asociadas a la ecología hospitalaria donde el niño es atendido y a la respuesta limitada del neonato que compromete su pronóstico, como se ha descrito en múltiples estudios, la posibilidad de adquirir una infección en estas unidades es elevada. ^(8,11)

La causa más frecuente de estas infecciones es la bacteriemia, seguida por las infecciones del tracto respiratorio, infecciones oculares, urinarias, enterocolitis necrotizante, meningitis y otras infecciones (piel, óticas) ^(4, 5, 6), datos que coinciden con los obtenidos en este estudio.

Dentro de las causas de bacteriemia la más frecuente es la relacionada con catéter. En nuestra Unidad la incidencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria (26,1%) muestra cifras similares a las descritas en otros estudios nacionales e internacionales ^(7, 8,18) al igual que la incidencia de BACC (8 infecciones/1000 pacientes/día). ⁽²⁸⁾

Al igual que se describe en otros estudios ^(6,15 ,16 ,17 ,18 ,21 ,22) el microorganismo más frecuentemente aislado es el *S. Epidermidis* coagulasa negativo, pero a diferencia del resto de series publicadas donde otros estafilococos y las infecciones fúngicas aparecen en segundo lugar, en nuestra Unidad el segundo germen aislado con más frecuencia es *Klebsiella Pneumoniae* cepa BLEA, microorganismo multirresistente que pone de manifiesto la importancia y el desafío que estos microorganismos representan en el momento actual. Dada su importancia tanto clínica como

epidemiológica desde Abril del año 2010 se realizan frotis rectales para despistaje de colonización por Enterobacterias con BLE E. Adicionalmente a los análisis anteriores, se ha llevado a cabo un análisis sobre la efectividad de la realización de los frotis rectales para la prevención de las bacteriemias asociadas a catéter en los neonatos.

El resultado fué que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de tener una bacteriemia asociada a catéter central cuando se realiza frotis rectal de despistaje de colonización por Enterobacterias con BLEE.

La BACC es el resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo relacionados tanto con las características intrínsecas del neonato como con los cuidados sanitarios que precisa.

La edad gestacional, el peso al nacimiento, el uso de catéteres umbilicales, la ventilación mecánica, la nutrición parenteral, el sondaje nasogástrico con nutrición enteral, la colonización por gérmenes, el tiempo de hospitalización y el tratamiento antibiótico empírico son los factores de riesgo más comúnmente asociados al desarrollo de BACC, mientras que el análisis de otros factores como las malformaciones congénitas y el sondaje vesical muestra resultados poco concluyentes. ^{(10,11,12,13).}

Para identificar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de BACC en nuestra Unidad mediante el método de Regresión de Cox, creamos inicialmente un modelo puro, según el cual aparecían la edad gestacional (HR 0,917 $p<0,001$) y el uso de nutrición enteral previa a la infección (HR 0,256 $p<0,001$) como factores independientes de protección para el desarrollo de BACC, mientras que no identificamos ningún factor de riesgo.

Por ello, e insistiendo en la posibilidad de poder conocer dichos factores, creamos un nuevo modelo, en el cual se introdujeron como variables explicativas la proporción de días de exposición al dispositivo previos al desarrollo de infección. En este segundo modelo los factores de riesgo relacionados con la BACC identificados fueron la nutrición parenteral total (HR 2,815 $p<0,01$), la ventilación mecánica (HR 4,849 $p<0,001$) y el tratamiento antibiótico empírico (HR 1,380 $p<0,01$) mientras que el peso al nacimiento (HR 1 $p<0,05$) y la nutrición enteral (HR 0,570 $p<0,05$) aparecen como factores de protección frente al desarrollo de la infección, resultados que coinciden con otras publicaciones. ^(13, 21, 28,31)

Tanto el manejo de la nutrición del neonato, como del tratamiento antibiótico y la ventilación mecánica son actuaciones y procedimientos llevados a cabo por el personal sanitario por lo que, teniendo en cuenta la frecuencia y morbi-mortalidad

de las BACC en las UCIN sería lógico realizar el máximo esfuerzo en adecuar y mejorar dichas practicas para así evitar la aparición de infecciones.

Para evitar la contaminación del RN por los gérmenes patógenos la medida más eficaz es el lavado adecuado de las manos por parte del personal sanitario antes de manipular al neonato y la utilización de material de diagnóstico y/o tratamiento limpio y estéril.

Además, los protocolos de diagnóstico que permitan evitar la utilización de antibióticos empíricos en casos dudosos, el inicio precoz de la alimentación enteral (lo que conlleva menos días de alimentación intravenosa) y la utilización de técnicas estériles para la colocación de catéteres invasivos y para el manejo de sus conexiones y llaves son medidas igualmente importantes.

El uso de catéteres intravasculares se ha descrito desde 1929. Hoy en día continúan siendo una herramienta fundamental para el manejo de los pacientes, particularmente para aquellos que requieren soportes especiales en unidades de cuidados intensivos. Su inserción es el procedimiento invasivo más común en las UCIN.

En el momento del nacimiento, la vía venosa central más utilizada es la vía umbilical. Los vasos umbilicales pueden cateterizarse hasta la primera semana de vida, evitando la canalización de las arterias, ya que tienden a colapsarse. En la actualidad, el uso de los catéteres umbilicales se ha limitado, sobre todo en el tiempo de permanencia, ya que se pueden asociar a graves complicaciones como la infección, trombosis, perforación vascular y cardiaca, necrosis hepática y enterocolitis necrotizante.

Se suelen retirar a los pocos días del nacimiento para dar paso a la inserción de catéteres centrales de acceso periférico (Drum). Este procedimiento es fácil, incruento y menos doloroso para el niño, presentando un menor número de complicaciones descritas en otros métodos de canalización venosa central.

Aunque la utilización de drum reduce la aparición de complicaciones, la incidencia de bacteriemia asociada a catéter sigue siendo alta. Además también pueden aparecer, aunque menos frecuentemente, complicaciones cardíacas, respiratorias o mecánicas, secundarias a la colocación o progresión del catéter (obstrucción y rotura del catéter, perforación del vaso, extravasación o incluso trombosis de grandes vasos, hidrotórax, etc.). Esta tendencia, se ve reflejada en nuestra Unidad, en la que el catéter de inserción umbilical fue utilizado en el 76,2% de los pacientes ingresados con una mediana de 2 días de uso, para sustituirlo posteriormente por un catéter venoso central de inserción periférica que fue utilizado en el 93% de los

pacientes con una mediana de 10 días de uso, datos que coinciden con los descritos en otros centros. ⁽²⁶⁾

En la mayoría de los casos la indicación principal para la implantación de CVC fue para la administración de alimentación parenteral.

Los gérmenes pueden introducir el catéter a través de diferentes vías, una de ellas y ampliamente descrita ^(9, 29, 30, 31) son los líquidos de infusión contaminados, principalmente a través de la nutrición parenteral con un elevado contenido en lípidos que constituye el método habitualmente utilizado para la administración de los nutrientes básicos que precisan los neonatos, especialmente durante los primeros días de vida hasta que presentan buena tolerancia enteral.

También pueden deberse a otro foco infeccioso como la vía hematológica desde la conexión del catéter o desde la zona que rodea el punto de inserción.

Las estrategias nutricionales en recién nacidos prematuros tienen como objetivo conseguir unas tasas de crecimiento equivalentes a las que se producen intraútero. La nutrición parenteral está indicada en cualquier recién nacido en el que la alimentación enteral no sea posible, o sea inconveniente o arriesgada, debido a malformaciones, a enfermedades, o a la propia inmadurez. A través de ella se aportan líquidos y electrolitos, proteínas, glucosa, vitaminas, minerales, oligoelementos y lípidos, siendo estos el principio inmediato más controvertido en términos de ingestión óptima y posibles efectos secundarios.

Los neonatos que reciben nutrición parenteral se encuentran en riesgo incrementado de sepsis bacteriana siendo el factor de riesgo más comúnmente asociado los días de uso de la nutrición parenteral. ^(28,30,31).

La alimentación enteral de los recién nacidos pretérmino tiene repercusiones muy importantes, más allá del aporte de sustratos energéticos, proteínas, vitaminas y minerales.

Algunas de ellas son: la influencia en la relación madre - hijo, el establecimiento de la flora bacteriana intestinal, la prevención de la enterocolitis necrotizante, la prevención de infecciones, el establecimiento de hábitos y ritmos biológicos, la maduración del sistema nervioso central y la prevención de enfermedades crónicas en el futuro.

Dado que los pretérminos con menos de 32 semanas de gestación no suelen tolerar la alimentación enteral en los primeros días de vida, ha sido práctica habitual durante años en muchos centros no iniciar la alimentación enteral en la primera semana de vida.

El método de alimentación por vía enteral cuando la succión no es posible, aprovechando la estructura y función del sistema digestivo, es introducir el alimento

a través de una sonda que llegue al estómago, evitando la porción inicial del tracto digestivo.

Siempre que la vía enteral se encuentre disponible, es recomendable comenzar precozmente con alimentación trófica o alimentación enteral mínima (AEM). La AEM es la administración enteral de leche humana, en volúmenes que progresan desde 0,1ml/Kg./día hasta 24 ml/Kg./día. Tiene un efecto trófico y actúa tapizando la mucosa del tracto digestivo, favoreciendo así la colonización con flora benigna habitual y la madurez anatómico funcional para un óptimo desempeño en el aprovechamiento de nutrientes, incorporados a través de la alimentación. La AEM tiene eficacia y seguridad comprobadas.

El inicio precoz de la AEM, especialmente en los neonatos de muy bajo peso al nacer, reduce la posibilidad de infección por *Staphylococcus_coagulasa* negativo, dado que los niños llegan más rápidamente a la alimentación enteral completa y requieren menos días de nutrición par enteral.

La leche humana es la primera elección, dado la extensa evidencia científica en favor de los múltiples beneficios que otorga al neonato. ^(30, 34)

En nuestra unidad se utilizó la nutrición parenteral total en el 71,2% de los pacientes con una mediana de 7 días de uso y la nutrición entera en un 81,7% de los niños con una mediana de 6 días de uso. Desconocemos más datos referentes al manejo de la nutrición del neonato en nuestra Unidad, por lo que dada su importancia en la prevención de la infección podría ser motivo de un posterior análisis.

Por otra parte resulta igualmente importante la adecuación del tratamiento antibiótico. El empleo empírico de antibióticos en recién nacidos con factores de riesgo y sin evidencia de infección, no debería durar más allá de las 48 horas, una vez se haya comprobado una buena evolución y ausencia de crecimiento en los cultivos. El mantenimiento de una antibioterapia de amplio espectro más allá de cinco días se ha relacionado con un aumento de las probabilidades de sufrir enterocolitis necrotizante, infección fúngica invasora, sepsis bacteriana tardía y muerte, especialmente, en recién nacidos pretermino.

En la UCIN del HUMS la antibioterapia empírica se realiza principalmente con Gentamicina y Amoxicilina/Ampicilina, no obstante, nos encontramos con limitaciones a la hora de interpretar los resultados sobre los días de utilización de antibioterapia previa a la aparición de infección, ya que no podemos discernir entre tratamiento empírico propiamente dicho y el tratamiento antibiótico utilizado como profilaxis, por lo que este apartado debería ser analizado de forma más específica.

A nivel terapéutico nuevas terapias o profilaxis relacionadas con la inmunidad están siendo investigadas a nivel internacional, entre las cuales vale la pena nombrar a los probióticos, la lactoferrina, la glutamina, los estimulantes de colonias granulocíticas, el selenio, la pentoxifilina, las inmunoglobulinas enriquecidas en IgM, los anticuerpos monoclonales frente a SCoN (Pagibaximab), la proteína C activada y la IgG humana policlonal con altos niveles de opsonización frente a *S. aureus* (Altastaph).^(4,8)

A pesar de la mejoría de la asistencia perinatal y los avances terapéuticos, se han descrito elevadas tasas de mortalidad (4-6%) en los pacientes ingresados en UCIN⁽²⁷⁾ y que coinciden con las obtenidas en nuestra Unidad (5,6%) donde fallecieron 15 de los pacientes con BACC (24% de todos los exitus) por lo que resultados como el de este estudio deben hacernos reflexionar y encaminarnos hacia la mejora de la asistencia del neonato.

Todo ello no será suficientemente efectivo si no se convence a todo el personal sanitario de que las infecciones nosocomiales pueden y deben ser evitadas y para ilusionarlo en la consecución de este objetivo, deben realizarse sesiones periódicas sobre lo que son las infecciones nosocomiales, cómo se transmiten y de qué medios disponemos para evitarlas.

7. Conclusiones

- ? La incidencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria y de BACC en la UCIN del HUMS muestra cifras similares a las descritas en otros centros de características semejantes.
- ? Queda reflejada la emergencia e importancia de los gérmenes multirresistentes en la actualidad al aparecer *Klebsiella Pneumoniae* cepa BLEA, como segundo agente causal de IRAS.
- ? Es necesario revisar el manejo de la nutrición en el neonato para favorecer el inicio precoz de la alimentación enteral y disminuir así la exposición a nutrición parenteral total.
- ? Es preciso revisar y adecuar los protocolos de antibioterapia empírica para evitar su uso inadecuado y prolongado
- ? Es muy importante insistir en la utilización de técnicas estériles para la colocación de catéteres invasivos y para el manejo de sus conexiones .
- ? Sería conveniente la realización de sesiones periódicas sobre lo que son las infecciones nosocomiales, cómo se transmiten y de qué esta en nuestras manos hacer para poder evitarlas y compararse con otros servicios de complejidad similar para conocer en que situación estamos y así poder aplicar medidas de mejora.
- ? Resultaría de interés plantearse la viabilidad de algunos de estos pacientes valorando el elevado riesgo de padecer complicaciones que pueden influir directamente en su posterior desarrollo cognitivo y psicomotor y que serían objeto de posteriores análisis .

8. Bibliografía

- 1- Arias M, Villegas M. Infecciones del torrente sanguíneo asociadas al catéter venoso central en el servicio de cuidado intensivo neonatal. Rev Enfermería actual en Costa Rica 2012; 23: 1 -9.
- 2- Abián Montesdeoca Melián. Tratamiento y prevención de la infección neonatal. Humanidades en pediatría. Canarias pediátrica. Vol 38, 3:144-153.
- 3- Newman CD. Catheter- related bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. Semin Pediatr Infect Dis, 2006;17:20-24.
- 4- 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): 926-933.
- 5- Olsen A, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen LP, Tvenstrup E. Nosocomial infection in a Danish neonatal intensive care unit: a prospective study. Foundation acta paediatrica. 2009; 98:1294 -1299.
- 6- Moro ML, De Toni A, Stolfi I, Carrieri MP, Braga M, Zunin C. Risk factors for nosocomial sepsis in newborn intensive and intermediate care units. Eur J Pediatr. 1996; 155: 315 -322.
- 7 - Enfedaque C, Gentile A, Del Valle H, Procopio A, Durante A. Impacto de las bacteriemias nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Arch Argent pediatr. 2004; 102(5): 335-343.
- 8- López JB, Coto GD, Fernández B. "Grupo de Hospitales Castrillo". ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LA SEPSIS NEONATAL DE TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL. J Perinat Med 2002; 30: 149-57.
- 9- Fernández B, López JB, Coto GD. Ramos, A. Ibáñez A. Sepsis del recién nacido. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. 189 - 206.

- 10- Rellán S, García de Ribera C, Aragón MP. El recién nacido prematuro. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación española de pediatría: Neonatología.
- 11- Egan F. Revisando técnicas: Canalización venosa y arterial umbilical. Revista de enfermería 2011, 2: 13-15.
- 12- Hilal Ozkan, Merih Cetinkaya, Nilgün Koksall, Solmaz Celebi, Mustafa Hacimustafaoglu. Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7-year period: Coagulase -negative *Staphylococcus* as the predominant pathogen. 10.1111/ped.12218
- 13- Landers S, Moise AA, Fraley JK, Smith E, Baker CJ. Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates. Am J Dis Child 1991; 145: 657 -80.
- 14- Ramasethu J. Complications of Vascular Catheters in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol 2008; 35:199–222
- 15- DE LAS CUEVAS I. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. BOL PEDIATR 2009; 49: 162-166.
- 16- Costello J, Forbes D, Graham D, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. Pediatrics 2008; 121: 915 -23.
- 17- Harris MC, Polin RA. Diagnosis of neonatal sepsis. En: Spitzer AR. Intensive care of the fetus & neonate. 2ª ed. Elsevier Mosby. Philadelphia. 2005.
- 18- Yang LR, Peng MJ, Li H, Pang Y. Pathogen distribution and risk factors of nosocomial infections in neonates in the neonatal intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 926 -933.
- 19- Lopez JB, Fernandez B, Coto GD, Ramos A y “Grupo de hospitales Castrillo” A. Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. Acta Paediatr 2005; 94:451 -457

- 20- Chapman RL, Faix RG. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 17-21
- 21- Mendivil C, Egües J, Polo P, Ollaquindia P, Nuin MA, Del Real C. Infección nosocomial, vigilancia y control de la infección en neonatología. *Anales del sistema sanitario de Navarra*.
- 22- Shanmuganathan C, Ananthakrishnan A, Jayakeerthi SR, Kanungo R, Kumar A, Bhattacharya S. Learning from an outbreak: ESBL -the essential points. *Indian J Med Microbiol*. 2004; 22: 255-257.
- 23- Shalini A, Thomas N, Veeraraghavan B, Jana AK. Prevalence of extended spectrum B-lactamase producing E.Coli and Klebsiella spp in a neonatal intensive care unit. *Indian Pediatrics*. 2009; 46: 1106 -1107
- 24- Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended - spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection*.2007; 35: 339 -345
- 25- Biran V, Gaudin A, Mariani-Kurdjian P, Doit C, Bingen E, Aujard Y. Implication of extended-spectrum beta-lactamase enterobacteriaceae in nosocomial infections in neonates. *Arch Pediatr*. 2010; 17(4):150 -153.
- 26- Tucker J. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet* 2002; 359: 99-107
- 27- Hernández N, Salas S, García-Alix A, Rodríguez C, Pérez J, Omeñaca F, Quero J. Morbilidad a los 2 años de edad en niños con peso al nacimiento menor de 1500 gramos. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 320 -327.
- 28- Yumani D, Van den Dungen F, Van Weissenbruch M. Incidence and risk factors for catheter-associated bloodstream infections in neonatal intensive care. *Acta Paediatrica* 2013; 102: 293 -298

29- Del Rosal T, Sáenz de Pipaón M, Martínez M, Dorronsoro I. Quero J. Alimentación parenteral, líquidos y Electrolitos. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008

30- Clinical Nutrition Guidelines. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22(4):655-663

31- P. Balboa Cardemil y C. Castillo Durán Factores de riesgo de infecciones del tracto sanguíneo asociadas a alimentación parenteral en pacientes pediátricos. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1428 -1434

32- Flidel-Rimon O, Branski D, Shinwell ES. The fear of necrotizing enterocolitis versus achieving optimal growth in preterm infants--an opinion. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1341-1344.

33- Doménech E. Avances en la alimentación del prematuro. *Can Pediatr* 2011; 35 (2): 77-90

34- Torres G, Alberto M, Figueroa R. Leche humana y nutrición en el prematuro pequeño, *Nutr.Hosp*.2004 N°.4 Madrid jul. -ago.2004

Otra bibliografía consultada:

- ? Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA et al. Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*.1994; 13(12): 1110 -1116.
- ? Benenson S, Levin PD, Block C, Adler A, Ergaz Z, Peleg O. Continuous vigilance for reduction of extended-spectrum B-lactamases *Klebsiella Pneumoniae* colonization on neonatology intensive care unit. *Neonatology*. 2013; 103: 155-160.
- ? Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, Raimondi F, Rossano F, Triassi M et al. Risk factors for extended -spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella Pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007; 67: 135 -141.
- ? De Liria G, Rodrigo C. El neonato frente a la infección nosocomial. *Med Clin*. 1998; 110: 535-537.
- ? Shakil S, Akram M, Syed M, Asad UK. Acquisition of extended-spectrum b-lactamase producing *E.Coli* strains in male and female infants admitted to a

neonatal intensive care unit: molecular epidemiology and analysis of risk factors. J Med Microbiol. 2010; 59: 948-954

- ? Marti M, Cabrera JC, Reyes D, Castillo de Vera M, Toledo L, Calvo F. Repercusión en el neonato de la drogadicción materna. BSCP Can Ped 2001; 25- nº 3
- ? Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. Nutr Hosp. 2008;23(Supl. 2):25 -33
- ? Alimentación enteral del recién nacido prematuro menor o igual a 32 semanas de edad gestacional. México. Secretaría de salud. 2010.

Anexo 1- Definiciones:

1. Infección nosocomial

Es una condición sistémica o localizada que resulta de la reacción adversa a un agente infeccioso o sus toxinas, que no estaba presente o incubándose en el momento de admisión al hospital.

2. Bacteriemia

2.1 Bacteriemia nosocomial o sepsis comprobada por laboratorio

Presencia de gérmenes en el hemocultivo, adquirida después de 48 horas de internación.

Criterio 1: Aislamiento de patógeno en hemocultivo, no relacionado con infección en otro sitio.

Criterio 2: Paciente con edad menor o igual a 1 año, con uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre ($> 38^{\circ}$), hipotermia, apnea o bradicardia sin otra causa conocida más **uno** de los siguientes:

- ✍ Dos hemocultivos recogidos en momentos diferentes y positivos para contaminantes de piel, con un organismo no relacionado con infección en otro sitio.
- ✍ Un Hemocultivo positivo para contaminante de piel en un paciente con acceso intravascular y en el que el médico inicia terapia ATB adecuada.
- ✍ Prueba de antígeno positiva en sangre y el patógeno no está relacionado con infección en otro sitio.

2.2 Sepsis clínica

Paciente con edad menor o igual a 1 año con uno de los siguientes signos o síntomas, sin otra causa conocida: fiebre, hipotermia, apnea, más **todos** los siguientes:

- ✍ Hemocultivo negativo o no realizado.
- ✍ Ninguna infección aparente en otra localización.
- ✍ Médico instituye terapia ATB adecuada.

2.3 Bacteriemia o sepsis clínica asociada a catéteres

Paciente que presenta alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1: Signos clínicos ya definidos en ítems anteriores con cultivo positivo de la punta de catéter por técnica semicuantitativa de Maki con recuento ≥ 15 UFC o cuantitativo de Brun Buisson con recuento ≥ 1.000 UFC/ml para bacterias o

desarrollo de levaduras (sin recuento) y hemocultivos positivos con igual germen de muestras tomadas antes de retirar el catéter .

Criterio 2: Hemocultivo positivo de sangre periférica más cultivo positivo de la punta del catéter por técnica de Maki o Brun Buisson, sin otro foco responsable de bacteriemia.

Criterio 3: Hemocultivo positivo más signos clínicos de sepsis más hallazgos por imágenes (ecodoppler, TAC, RNM, flebografía) de trombosis de venas centrales o colección compatible con émbolo séptico o fungosa relacionados con la permanencia de catéteres centrales.

Criterio 4: Retrocultivo cuantitativo positivo con un recuento diferencial de colonias =5 a 10 veces en relación con el recuento de colonias de un mismo germen de hemocultivo periférico asociado al cuadro clínico.

Criterio 5: Hemocultivo positivo más cultivo positivo por punción aspiración del área de inserción del catéter.

2.4 Sepsis precoz

Infección probada en el cultivo de líquido cefalo-raquídeo (LCR) o hemocultivo de un recién nacido menor de 7 días (< 72h si es de muy bajo peso al nacimiento) .

2.5 Sepsis tardía

La que aparece entre 7-89/120 días tras el nacimiento; > 72h en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento.

Diagnóstico de sepsis neonatal

Se fundamenta en la presencia de sintomatología, hemograma alterado (leucopenia, trombocitopenia, relación neutrófilos inmaduros/maduros>0,2, neutrófilos inmaduros/totales>0,16), reactantes de fase aguda alterados (elevación de la PCR, PCT e Interleucina-6) y hemocultivo positivo.

Anexo 2 - Clínica de sepsis neonatal

Las manifestaciones clínicas de la sepsis neonatal son similares en los dos tipos de sepsis (precoz y tardía) pudiendo ser los síntomas muy variados y por ello muy inespecíficos. Suelen ser insidiosas, generalizadas y casi siempre graves.

La sepsis nosocomial, suele evolucionar de forma más solapada sobre todo las debidas a *S. epidermidis* y *Candida spp.* Los signos que orientan hacia la sospecha de sepsis son, entre otros, la presencia de taquicardia inexplicable, el aumento de los requerimientos ventilatorios o la necesidad de reintroducir la ventilación mecánica sin causa aparente.

1. Clínica inicial

Mala regulación de la temperatura (fiebre/hipotermia), dificultades para la alimentación, apatía, taquicardia inexplicable...

2. Fase de estado

Se acentúa la clínica inicial y además aparecen:

Síntomas digestivos	Signos neurológicos	Síntomas respiratorios
<ul style="list-style-type: none">? Rechazo de tomas? Vómitos/diarrea? Distensión abdominal? Hepatomegalia? Ictericia	<ul style="list-style-type: none">? Apatía/Irritabilidad? Hipotonía/hipertonía? Temblores/convulsiones? Fontanela tensa	<ul style="list-style-type: none">? Quejido, aleteo, retracciones.? Respiración irregular? Taquipnea? Cianosis? Fases de apnea

3. Fase tardía.

Se acentúa la clínica anterior y además:

Signos cardiocirculatorios	Signos hematológicos
<ul style="list-style-type: none">? Palidez/cianosis/moteado ("aspecto séptico")? Hipotermia, pulso débil? Respiración irregular? Relleno capilar lento? Hipotensión	<ul style="list-style-type: none">? Ictericia a bilirrubina mixta? Hepatoesplenomegalia? Palidez? Púrpura? Hemorragias

Anexo 3 - Test de Apgar

Es un examen rápido que se realiza al primer y al quinto minuto después del nacimiento del bebé. La puntuación obtenida en el minuto 1 determina cómo toleró el bebé el proceso de nacimiento, mientras que la puntuación al minuto 5 le indica al médico cómo está evolucionando el bebé fuera del vientre materno.

Si la puntuación total se mantiene inferior a 3 se recomienda realizarlo a los 10, 15 y 30 minutos.

El profesional de la salud (médico, enfermera, matrona...) examinará en el bebé:

- ? Esfuerzo respiratorio
- ? Frecuencia cardíaca
- ? Tono muscular
- ? Reflejos
- ? Color de la piel

A cada una de estas categorías se le da una puntuación de 0, 1 ó 2 dependiendo del estado observado, para obtener una suma/puntuación final que oscila de 1 a 10 puntos, de forma que a mayor puntuación mejor es la evolución del recién nacido.

