

TRABAJO DE FIN DE GRADO

SEPSIS NOSOCOMIALES POR GRAM NEGATIVOS EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 1.500 GRAMOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS ENTRE LOS AÑOS 2006 Y 2017: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO.

MARTINA MARRERO AFONSO

AITOR D. MARRERO GALVÁN

TUTOR: PEDRO A. FUSTER JORGE

DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA

SERVICIO DE PEDIATRÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

En memoria de Aitor D. Marrero Galván.

RESUMEN

Se desarrolló este estudio retrospectivo con el objetivo de analizar la epidemiología de las sepsis nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Universitario de Canarias, en concreto aquellas producidas por microorganismos Gram negativos en recién nacidos (RN) con bajo peso al nacer (<1.500gr). Para ello, se estudiaron los 37 episodios de sepsis que se produjeron entre enero de 2006 y diciembre de 2017 que cumplían los siguientes criterios de inclusión: sepsis comprobada con inicio tras las primeras 72 horas de vida, clínica y biología compatible y hemocultivo positivo.

Los RN son especialmente vulnerables a las infecciones por tener un sistema inmune inmaduro. Dentro de este grupo, los niños prematuros y de bajo peso son los más susceptibles. Estos factores, asociados a la utilización de técnicas invasivas y a la mayor estancia hospitalaria que requieren estos neonatos, favorecen la aparición de bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios, aumentando la morbilidad, mortalidad y los costes médicos.

El grupo de pacientes estudiado presentó una tasa de sepsis por Gram negativos de 28.9%. Los microorganismos más comúnmente aislados fueron *Enterobacter spp*, *E. coli* y *Klebsiella spp*, con una mortalidad total en este grupo de 12.12%.

En la última década se ha producido un notable descenso en el número de sepsis nosocomiales por Gram negativos en la UCIN de este hospital. Esto se debe, fundamentalmente, a la preparación específica del personal sanitario y a la concienciación sobre la importancia de la asepsia en las técnicas invasivas y la higiene de manos.

Palabras clave: “infecciones nosocomiales”, “UCIN”, “bacilos Gram negativos”.

ABSTRACT

A retrospective study was performed to evaluate the epidemiology of nosocomial sepsis in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in the Hospital Universitario de Canarias, in particular those cases produced by Gram-negative microorganisms in newborns with low birth weight (<1500g). To achieve this, 37 episodes of sepsis were

studied. All were diagnosed between January 2006 and December 2017 and met the following criteria: proven sepsis with onset after the first 72 hours of life, clinical and compatible biology and positive blood culture.

Newborns are especially vulnerable to infections due to their immature immune system. Within this group, premature and low birth weight children are the most susceptible. These factors, associated with invasive techniques and the longer hospital stay required by these neonates, favour the appearance of healthcare-related bacteremia, increased morbidity, mortality and medical costs.

The patients studied presented a rate of sepsis due to Gram-negative microorganisms of 28.9%. The most commonly isolated bacteria were *Enterobacter spp*, *E. coli* and *Klebsiella spp*, and the overall mortality rate was 12.12%.

In the last decade, the number of nosocomial sepsis cases caused by Gram-negative microorganisms has seen a notable decrease in the NICU of this hospital. This is mainly thanks to specific preparation of healthcare personnel and greater awareness of the importance of adequate handwashing techniques and asepsis when invasive techniques are needed.

Keywords: “nosocomial infections”, “NICU”, “Gram-negative bacteria”.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.	1
2. OBJETIVOS.	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.	4
4. RESULTADOS.	6
5. DISCUSIÓN.	15
6. CONCLUSIONES.	19
7. ¿QUÉ HE APRENDIDO CON ESTE TFG?	20
8. BIBLIOGRAFÍA	21

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) son unidades de atención especializada que se encargan, principalmente, de aquellos recién nacidos (RN) o neonatos (de 1 a 28 días de vida) con patología grave que compromete la vida y que requieren de cuidados especiales, prematuros (<37 semanas de edad gestacional) o recién nacidos de bajo (<1.500g) o muy bajo peso al nacer (<1.000g). Generalmente, están constituidas por médicos especialistas en Neonatología y disponen de personal médico residente y de enfermería con formación específica.

En la década de los 60 del pasado siglo XX, a la vez que se reconoce la Neonatología como una nueva especialidad de la Pediatría⁽¹⁾, comienza el desarrollo de las primeras UCIN. En España se creó la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) en 1996 a partir de la Sección de Medicina Perinatal que había sido constituida en 1973 en el marco de la Asociación Española de Pediatría (AEP)⁽²⁾. Hoy en día existen en todo el país unas 50 unidades neonatales de nivel III (hospital de referencia o provincial) y entre 156-165 de nivel II (hospital general o de área).

Con la mejora de la tecnología, la investigación y la práctica de la medicina basada en la evidencia se ha conseguido disminuir en gran medida las tasas de mortalidad y morbilidad neonatal en las últimas décadas. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística⁽³⁾ (INE), la tasa de mortalidad neonatal ha disminuido desde 12,6/1.000 RN vivos a 2,28/1.000 RN vivos en 2006 y 1,86/1.000 RN vivos en 2017. Tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes se ha incrementado de forma considerable. Este logro se debe, fundamentalmente, a la mejora de atención integral a prematuros extremos y recién nacidos con malformaciones. Sin embargo, a pesar de estos cambios favorables, en nuestro medio, las malformaciones congénitas, las alteraciones adquiridas en el periodo perinatal (infecciones, alteraciones respiratorias y cardiológicas) y la prematuridad⁽⁴⁾ siguen siendo las principales causas de muerte neonatal.

Los RN prematuros, y sobre todo grandes prematuros (< 34 semanas de edad gestacional) y de bajo peso o extremo bajo peso al nacer resultan ser, además de proclives

a la muerte neonatal, vulnerables al contagio de infecciones. La falta de desarrollo global, especialmente de su sistema inmune, neurológico y respiratorio, hace que este grupo de pacientes sea especialmente susceptible a contraer infecciones bacterianas y fúngicas de mayor gravedad.

Las infecciones nosocomiales constituyen un importante y frecuente problema en las Unidades de Cuidados Intensivos. Según la XXIII Reunión Anual del Grupo de Hospitales Castrillo (en octubre de 2017), con los datos declarados de 37 de los 43 hospitales componentes, se dató una incidencia a nivel nacional de infecciones nosocomiales del 21,27% (386 niños infectados/1.815 ingresos)⁽⁵⁾. Esto supone, no solo un aumento de morbilidad y mortalidad de los pacientes, sino también un incremento del tiempo de ingreso hospitalario y de los costes de la asistencia sanitaria.

El diagnóstico definitivo de las sepsis nosocomiales se realiza mediante hemocultivos. A nivel general, los patógenos más frecuentes son Gram positivos (*S. epidermidis* en la mayoría de casos), seguidos de Gram negativos (*Klebsiella* spp, *E. coli* y *Serratia* spp, entre otros) y, en último lugar, de hongos (*Candida* spp fundamentalmente); sin embargo, estos datos han ido variando con los años y difieren entre distintas UCIN.

El estudio de la epidemiología de las infecciones de cada UCIN y de los procedimientos terapéuticos que se relacionan con un ascenso de la incidencia de las mismas resulta fundamental a la hora de plantearse medidas de prevención, que ayuden a mejorar el pronóstico y la tasa de supervivencia de los pacientes que reciben atención en estas unidades.

Además, el análisis de las medidas adoptadas en estos pacientes y su resultado final, es decir, la tasa de curaciones y *exitus* relacionados con el proceso infeccioso, permite extraer conclusiones en cuanto al adecuado abordaje que debe llevarse a cabo de forma precoz cuando se sospecha de una infección nosocomial en un neonato.

2. OBJETIVOS.

Este trabajo pretende analizar la epidemiología de las infecciones nosocomiales en la UCIN del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) entre enero de 2006 y diciembre de 2017, en concreto, las que tienen como agente causal un patógeno Gram negativo. Además, se pretende establecer una comparación entre los datos obtenidos en este hospital frente a los recogidos por los diversos hospitales del territorio nacional que se encuentran asociados al Grupo de Hospitales Castrillo de la SENEo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la realización de este estudio se recogieron datos de todos aquellos RN con peso igual o inferior a 1.500 gramos, que fueron tratados en la UCIN del CHUC entre enero de 2006 y diciembre de 2017 por una sepsis tardía por microorganismos Gram negativos y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: sepsis comprobada con inicio posterior a las 72 horas de vida, clínica y biología compatible y hemocultivo positivo.

Para recoger los datos se utilizó el protocolo del año 2016 propuesto por el Grupo de Hospitales Castrillo (*figura 1*), integrado por 43 unidades o servicios de Neonatología de todo el territorio español, al que está adscrito el Servicio de Neonatología del CHUC, y que es coordinado desde el Hospital Universitario Central de Asturias en Oviedo. Se utilizó un protocolo por cada episodio de sepsis, independiente de si procedía del mismo niño.

SEPSIS NOSOCOMIAL EN < 1500 gr (un protocolo por cada episodio de sepsis)
AÑO 2016

----- **Datos generales** -----

Hospital..... Código hospital..... Mes de la sepsis.....

----- **Datos neonatales** -----

Nº Historia..... Peso RN..... EG..... CRIB (12h)..... Sexo: Hombre Mujer

----- **Factores de Riesgo² / Factores preventivos en el momento de la sepsis³** -----

No Factores Desconocidos

Antibiót. Intraparto Catéter epicután. Días..... Cat. arterial perifér. Cat. umbilical Aliment. Parenteral

Grasas I.V. Antióbt. previa Cirugía previa Vent. Mecánica Invasiva Vent. M. no Invas. (NCPAP/Alto-flujo)

Uso H₂ antagonistas Sepsis previa Ingreso en UCIN Días en UCIN.....

Lact. materna Método canguro Profilaxis antifúngica NO SI Fármaco..... Vía.....

Profilaxis con probióticos NO SI Tipo (nombre comercial).....

----- **Datos complementarios / Bioquímicos⁴** -----

PCR (inicio).....mg/dL. PCR (máxima).....mg/dL. PCT (inicio).....ng/ml. PCT (máxima).....ng/ml. IL-6 (inicio).....pg/ml.

Trombocitopenia SI NO Leucopenia SI NO Índice I/T > 0,2 SI NO

----- **Datos complementarios / Bacteriológicos⁵** -----

Episodio de sepsis nosocomial (señalar) 1º 2º 3º 4º..... Edad inicio de la clínica (días).....

Sepsis relac. con catéter SI NO Meningitis asociada SI NO NO PL ECN asoci. SI NO ITU asoci. SI NO

Germen: *S. Epidermidis* *E. coli* *Candida* (especificar tipo)..... Otro (especificar):.....

Germen en L.C.R. (en caso de hemocultivo negativo).....

Sensibilidad antibiótica:

Gram positivos	S ⁵	I ⁵	R ⁵	Gram Negativos	S ⁵	I ⁵	R ⁵	Hongos	S ⁵	I ⁵	R ⁵
Amikacina				Amikacina				Anfotericina B			
Ampicilina				Ampicilina				Anidolofungina			
Amox-clavulánico				Amox-clavulánico				Caspofungina			
Cefotaxima				Carbencilina				Fluconazol			
Cefuroxima				Cefotaxima				Flucitosina			
Clindamicina				Cefuroxima				Micafungina			
Eritromicina				Ciprofloxacino				Nistatina			
Gentamicina				Gentamicina				Voriconazol			
Imipenem				Imipenem							
Oxacilina				Meropenem							
Taicoplanina				Piperacilina-Tazobactam							
Vancomicina				Tobramicina							
Otro.....				Otro.....							

----- **Complicaciones / Tratamiento⁶ (Tto)** -----

Tto. Inicial (empírico)..... Tto. Definitivo..... Días totales.....

Complicaciones: Shock Séptico SI NO CID SI NO

Resultado final: Curación Exitus relacionado con la sepsis Edad al exitus.....

Grupo de Hospitales Castrillo

Figura 1. Protocolo de recogida de datos del Grupo de Hospitales Castrillo: sepsis nosocomial en <1500g (año 2016) ⁽¹⁰⁾

Este protocolo incluye datos demográficos como el sexo, la edad gestacional (EG), el peso del RN y el CRIB⁽⁶⁾ (*Clinical Risk Index in Babies*). Este último es un índice que se utiliza como predictor de mortalidad en los RN y se calcula a partir del peso al nacer, las semanas de EG, las malformaciones congénitas, el máximo exceso de bases en las primeras 12h (mmol/L) y el mínimo y el máximo FiO₂ apropiado en las 12 primeras horas. Puede presentar valores del 0 al 23 y a mayor valor, mayor probabilidad de muerte. También incluye factores de riesgo como la administración de antibioterapia previa, días totales de ingreso en UCIN y el uso de dispositivos invasivos (catéter epicutáneo, arterial periférico o umbilical, nutrición parenteral y ventilación mecánica invasiva o no invasiva); factores protectores como la lactancia materna o el método canguro; datos bioquímicos (PCR, plaquetas y leucocitos); datos bacteriológicos como el número de episodio de sepsis, la edad al inicio de la clínica, la patología asociada, el germen y su sensibilidad antibiótica; y por último, el tratamiento empírico y definitivo, los días totales de tratamiento, las complicaciones y el resultado final (curación o *exitus*).

Se utilizó el programa Neosoft[®] para filtrar la búsqueda de los pacientes siguiendo los criterios “RN <1500g”, “fecha de ingreso entre 01/01/2006 y 31/12/2017”, “sepsis tardía por *E. coli*” y “sepsis tardía por otros microorganismos”. Tras la obtención de los números de episodios de cada sepsis se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes y se extrajeron los datos para cumplimentar el protocolo ya mencionado.

Los datos fueron recogidos en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel[®] (versión 16.16.9) y se realizó un análisis estadístico descriptivo de los mismos mediante el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS[®]) (versión 25.0). Las variables categóricas se expresaron como proporciones (porcentajes), mientras que las variables cuantitativas se expresaron como medias, desviaciones estándar, medianas y/o rangos. Las comparaciones cruzadas de proporciones se realizaron con la prueba Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se fijó la significación estadística en valores de $p < 0.05$.

4. RESULTADOS.

Entre los años 2006 y 2017 hubo un total de 33.430 ingresos en el Servicio de Neonatología del CHUC. De estos, 469 RN presentaban un peso al nacer inferior a 1500 gr, lo cual constituye un 1.4% de todos los ingresos. La estancia media de ingreso en el servicio fue de 4.9 días y de 12.5 días en la UCIN.

En este periodo de tiempo hubo 128 sepsis en RN <1500gr, 76 por microorganismos Gram positivos (59.38%), 37 por Gram negativos (28.9%) y 15 candidiasis sistémicas (11.79%). En la *figura 2* se muestra una representación gráfica de la distribución de los episodios por Gram negativos para cada año estudiado.

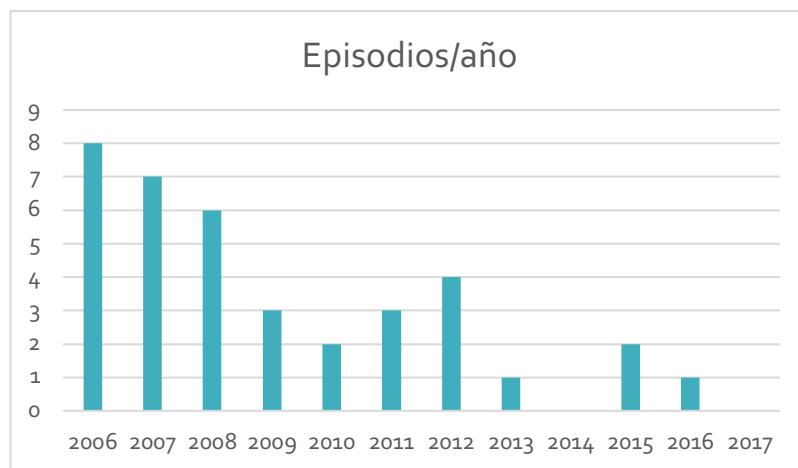


Figura 2. Gráfica de episodios de sepsis nosocomial en RN <1500g por Gram negativos en la UCIN del CHUC entre 2006-2017.

La distribución de estos episodios de sepsis por meses se presenta en la *figura 3*, mostrando una disposición homogénea a lo largo del año (con picos de máxima incidencia en los meses de invierno y julio).

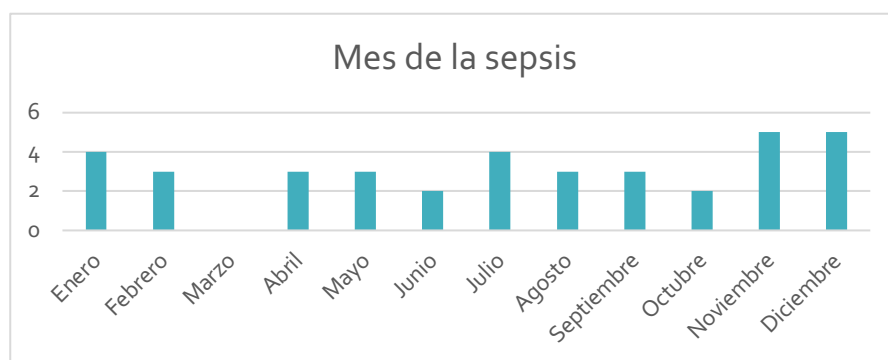


Figura 3. Gráfica de episodios de sepsis nosocomial por Gram negativos en RN<1500gr en la UCIN del CHUC entre 2006 y 2017 por meses.

De los 33 niños que padecieron al menos un episodio de sepsis nosocomial por gérmenes Gram negativos, un 51.4% eran varones y un 48.6% eran mujeres. El peso medio de estos niños fue de $1.069.89 \pm 2.67$ gr, teniendo un 36.36% de los ellos un peso inferior a 1.000 gr. En cuanto a la edad gestacional al nacer, la media fue de 28.35 ± 2.97 semanas.

Se recogió el CRIB en 29 de los 33 niños (en los cuatro restantes no constaba este dato en el programa Neosoft®). De los datos disponibles, la media era 2.94 ± 2.97 , la mediana de 2 y el rango 0-10.

Todos los pacientes estuvieron ingresados en la UCIN en los tres días previos al inicio de la infección. Un 97.3% de los niños tuvo un catéter epicutáneo durante 7.89 ± 3.64 días de media, mientras que solo un 5.4% y un 2.7% tuvieron catéter umbilical o catéter arterial periférico, respectivamente. El 81.1% requirieron el uso de ventilación mecánica no invasiva (N-CPAP) y el 18.9% de ventilación mecánica invasiva. El 75.7% de los niños requirieron alimentación parenteral y grasas intravenosas. Hasta un 40.5% de los niños habían padecido una sepsis previa, un 78.4% habían recibido antibioterapia previa y un 64.9% antibioterapia intraparto. Sólo en un 2.7% se utilizaron H2 agonistas. Ninguno de los niños de la muestra se sometió a cirugías previas al episodio de sepsis estudiado.

Un 43.2% de los niños fue alimentado al menos durante 72 horas con lactancia materna en la mitad de sus tomas. Un 24.3% de los padres de los niños realizaron método canguro previo a la sepsis. Un 8.1% de los niños recibió profilaxis antifúngica, pero ninguno de ellos recibió profilaxis con probióticos.

En cuanto a los datos analíticos, el 85.2% de los niños presentó una PCR >1 mg/dL al inicio de la sepsis, con una media de 4.56 ± 3.04 mg/dL y una mediana de 3.9 mg/dL. Un 64.9% de los niños presentaron trombopenia y un 56.8% leucopenia. Los datos de procalcitonina (PCT), IL-6 e índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (I/T)>0.2 no se calcularon por no estar presentes en las historias clínicas.

La etiología de los episodios de sepsis estudiados se recoge en la *figura 4*. A lo largo de los 11 años estudiados hubo 13 casos de sepsis por *Enterobacter* (diez por *E. cloacae* y tres por *E. aerogenes*), 8 casos de sepsis por *E. coli*, 7 casos por *Klebsiella* (cuatro por *K. oxytoca* y tres por *K. pneumoniae*), 3 casos por *Citrobacter* (dos por *C. freundii* y uno por *C. koseri*), 2 casos por *Serratia marcescens*, 2 casos por *Proteus* (uno por *P. mirabilis* y otro por *P. vulgaris*) y un caso por *Pseudomona aeruginosa*.

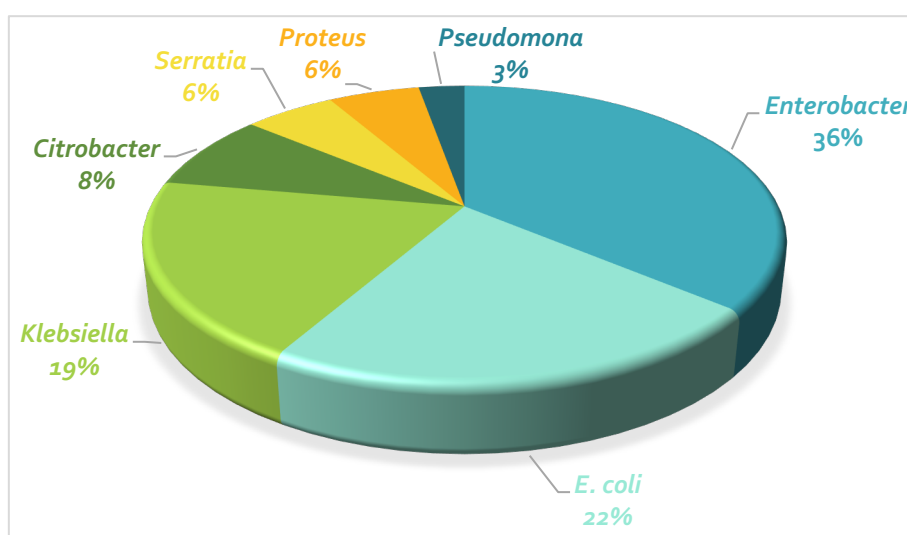


Figura 4. Gráfica de proporción de episodios de sepsis nosocomial en RN < 1500gr entre 2006 y 2017 en la UCIN del CHUC por cada microorganismo Gram negativo.

La edad al inicio de la clínica presentaba una alta variabilidad, con una media de 16.84 ± 10.68 días, mediana de 13 días y rango de 4-43. Un 13.51% de los casos se presentaron antes de los 7 días de vida.

De los 37 episodios de sepsis el 56.76% constituían el primer episodio, el 21.62% el segundo y el 16.22% el tercero (*figura 5*). Uno de los niños padeció hasta seis episodios (tres de ellos por Gram negativos). Se contabilizaron como nuevo número de episodio de sepsis todas las previas, sin tener en cuenta el microorganismo.



Figura 5. Gráfica de distribución de número de episodio que representa la sepsis nosocomial estudiada por Gram negativos en RN <1500gr en la UCIN del CHUC entre 2006-2017.

En cuanto a la patología asociada, 6 de los casos de sepsis estaba asociado a catéter (16.22%) y hubo un caso de enterocolitis necrotizante (ECN). No se registraron casos de meningitis ni infecciones del tracto urinario (ITU).

De los 33 niños estudiados, 4 de ellos fallecieron en relación con la sepsis (12.12% de los casos), con una edad media al *exitus* de 21.75 ± 11.33 días, mediana de 21 días y rango 12-33. Todos ellos eran RN pretérmino, 2 presentaban un peso entre 750-1.000gr y los otros dos entre 1.001-1.500gr. Tres de los niños fallecidos padecieron una sepsis por *E. cloacae* y uno por *E. coli*. Uno de ellos no tenía el CRIB calculado, de los demás el mayor CRIB era 3.

En la *figura 6* se describen los tratamientos empíricos por protocolo e individualizados que se pautaron en los 37 episodios de sepsis estudiados.

PROTOCOLO	CASOS	%	ANTIBIÓTICO	CASOS	%
Cefotaxima-Vancomicina	7	18.92%	Cefotaxima	29	33.72%
Cefotaxima-Vancomicina-Gentamicina	6	16.22%	Vancomicina	21	24.41%
Cefotaxima-Gentamicina	5	13.51%	Gentamicina	14	16.28%
Cefotaxima-Vancomicina-Tobramicina	4	10.81%	Tobramicina	8	9.30%
Ceftacidima-Tobramicina	2	5.41%	Linezolid	3	3.49%
Cefotaxima-Linezolid	2	5.41%	Meropenem	5	5.81%
Meropenem	2	5.41%	Ampicilina	2	2.33%
Cefotaxima-Vancomicina-Meropenem	1	2.7%	Ceftazidima	2	2.33%
Ampicilina-Gentamicina	1	2.7%	Amikacina	2	2.33%
Meropenem-Vancomicina	1	2.7%			
Meropenem-Gentamicina	1	2.7%			
Vancomicina-Amikacina	1	2.7%			
Cefotaxima-Gentamicina-Linezolid	1	2.7%			
Cefotaxima-Tobramicina	1	2.7%			
Cefotaxima-Vancomicina-Amikacina	1	2.7%			
Cefotaxima-Tobramicina-Ampicilina	1	2.7%			

Figura 6. Tabla de tratamientos antibióticos empíricos utilizados en los episodios de sepsis nosocomial por Gram negativos en RN <1500gr en la UCIN del CHUC entre 2006-2017.

Los protocolos estaban compuestos en un 29.73% de los casos de una combinación de cefalosporina de 3ª generación (C3ªG), aminoglucósido y glucopéptido; en un 21.62% de una C3ªG y un aminoglucósido; y en el 18.92% de una C3ªG y un glucopéptido. Por su parte, en los tratamientos individualizados se utilizó una C3ªG en el 36.05% de los casos, un glucopéptido en el 24.41%, un aminoglucósido en el 27.91% y un carbapenem en el 5.81%.

En cuanto a los tratamientos definitivos, se describen en la *figura 7*.

PROTOCOLO	CASOS	%	ANTIBIÓTICO	CASOS	%
Cefotaxima-Gentamicina	5	13.51%	Cefotaxima	16	23.88%
Meropenem	5	13.51%	Meropenem	15	22.39%
Cefotaxima	5	13.51%	Tobramicina	13	19.40%
Meropenem-Tobramicina	4	10.81%	Gentamicina	10	14.93%
Cefotaxima-Tobramicina	3	8,11%	Vancomicina	6	8,96%
Meropenem-Gentamicina	3	8,11%	Imipenem	2	2,99%
Cefotaxima-Vancomicina	2	5,41%	Linezolid	1	1,49%
Gentamicina-Imipenem	2	5,41%	Ceftazidima	1	1,49%
Vancomicina-Tobramicina- Meropenem	1	2,7%	Amikacina	1	1,49%
Vancomicina-Gentamicina- Meropenem	1	2,7%	Ampicilina	1	1,49%
Ceftacidima-Tobramicina	1	2,7%	Eritromicina	1	1,49%
Cefotaxima-Vancomicina- Gentamicina	1	2,7%			
Vancomicina-Amikacina- Eritromicina	1	2,7%			
Ampicilina	1	2,7%			
Meropenem-Tobramicina- Linezolid	1	2,7%			
Tobramicina	1	2,7%			

Figura 7. Tabla de tratamientos antibióticos definitivos utilizados en los episodios de sepsis nosocomial por Gram negativos en <1500gr en la UCIN del CHUC entre 2006-2017.

En este caso, los protocolos estaban compuestos en un 24.33% de los casos de una combinación de carbapenem y aminoglucósido; en un 24.32% de una C3^aG y un aminoglucósido; y en el 5.41% de una C3^aG y un glucopéptido. En los tratamientos individualizados se utilizaba un aminoglucósido en el 35.82% de los casos, un carbapenem en el 25.38% y una C3^aG en el 25.37%.

La duración media del tratamiento fue de 11.14 ± 2.68 días, con una mediana de 10 días y un rango de 7-17.

Un 21.6% de las sepsis se complicaron en forma de shock séptico y un 8.1% padecieron una coagulación intravascular diseminada (CID), que en todos los casos también se asociaba a shock séptico. Todos los pacientes fallecidos presentaron estas complicaciones, a excepción de uno de ellos que no presentó CID, pero sí shock séptico.

Por último, se procederá a describir las resistencias antibióticas de los tres microorganismos más frecuentes: *Enterobacter* (figura 8), *E. coli* (figura 9) y *Klebsiella* (figura 10).

<i>ENTEROBACTER</i>	<u>2006</u>	<u>2007</u>	<u>2008</u>	<u>2009</u>	<u>2011</u>	<u>GLOBAL</u>
Amikacina	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ampicilina	50%	0%	0%	0%	0%	10%
Amoxicilina-Clavulánico	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Cefotaxima	50%	0%	50%	0%	100%	40%
Cefuroxima	50%	33%	0%	0%	83.5%	33.3%
Ciprofloxacino	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Gentamicina	100%	100%	100%	50%	100%	90%
Imipenem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Piperacilina-Tazobactam	100%	33%	66%	50%	100%	69.8%
Tobramicina	100%	100%	100%	100%	83.5%	96.7%

Figura 8. Tabla de sensibilidades antibióticas para *Enterobacter*, según datos recogidos entre las sepsis nosomiales en RN<1500gr en la UCIN del CHUC entre 2006-2017.

Enterobacter resulta 100% sensible a Amikacina, Ciprofloxacino e Imipenem y 100% resistente a Amoxicilina-Clavulánico en todo el periodo de tiempo estudiado. Del resto de antibióticos, los aminoglucósidos son los que demuestran mejor sensibilidad.

<i>E. COLI</i>	<u>2006</u>	<u>2007</u>	<u>2010</u>	<u>2013</u>	<u>2015</u>	<u>2016</u>	<u>GLOBAL</u>
Amikacina	100%	100%	100%	100%	-	-	100%
Ampicilina	100%	50%	0%	100%	100%	100%	75%
Amoxicilina-Clavulánico	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Cefotaxima	100%	50%	0%	100%	100%	100%	75%
Cefuroxima	100%	50%	0%	100%	100%	100%	75%
Ciprofloxacino	100%	50%	100%	100%	100%	0%	75%
Gentamicina	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Imipenem	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Piperacilina-Tazobactam	100%	100%	100%	100%	-	-	100%
Tobramicina	100%	100%	100%	100%	-	-	100%

Figura 9. Tabla de sensibilidades antibióticas para *E. coli*, según datos recogidos entre las sepsis nosomiales en RN<1500gr en la UCIN del CHUC entre 2006-2017.

E. coli resulta 100% sensible a Amikacina, Amoxicilina-Clavulánico, Gentamicina, Imipenem, Piperacilina-Tazobactam y Tobramicina. No es 100% resistente a ninguno de los antibióticos estudiados.

<i>KLEBSIELLA</i>	<u>2006</u>	<u>2007</u>	<u>2008</u>	<u>2009</u>	<u>2012</u>	<u>GLOBAL</u>
Amikacina	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ampicilina	-	0%	0%	0%	0%	0%
Amoxicina-Clavulánico	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Cefotaxima	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Cefuroxima	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ciprofloxacino	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Gentamicina	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Imipenem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Piperacilina-Tazobactam	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Tobramicina	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Figura 10. Tabla de sensibilidades antibióticas para Klebsiella, según datos recogidos entre las sepsis nosomiales en RN<1500gr en la UCIN del CHUC entre 2006-2017.

Klebsiella resulta 100% resistente a Ampicilina y 100% sensible al resto de antibióticos estudiados.

5. DISCUSIÓN.

El estudio de infecciones nosocomiales en las UCIN de nuestro país ha sido llevado a cabo desde hace más de dos décadas por el Grupo de Hospitales Castrillo de la SENEo. En 2002 se publicó el primer estudio de este grupo sobre sepsis nosocomial neonatal en España⁽⁷⁾. En este estudio prospectivo, Sastre et al. analizaron los datos recogidos entre enero de 1996 y diciembre de 1997 por 27 servicios de Neonatología de todo el país, con el objetivo de determinar la frecuencia, etiología y la tasa de mortalidad de la sepsis neonatal tardía.

Resulta interesante destacar que un 29.5% de sus casos se debieron a microorganismos Gram negativos, siendo los más frecuentes *E. coli* y *Klebsiella spp.* Durante el periodo de tiempo estudiado presentaron una tasa de mortalidad global del 11.8%, que era significativamente mayor en aquellas sepsis causadas por microorganismos Gram negativos (18.8% vs. 5.1% en Gram positivos).

Determinaron que el bajo peso al nacer era el factor de riesgo más importante para el desarrollo de sepsis, con una tasa de infecciones nosocomiales en RN de muy bajo peso al nacer del 15.6% en comparación con un 1.6% en RN >1500gr. Algunos de los motivos de este fenómeno que describieron fueron la inmadurez inmunológica de los RN, las técnicas invasivas requeridas para el tratamiento y monitorización de estos niños en las UCIN y su estancia en el hospital por un tiempo prolongado.

Este grupo de investigación realiza reuniones anuales en las que evalúan los resultados globales de todos los Servicios de Neonatología participantes y las comparan con sus datos previos. En la XXIII Reunión del Grupo de Hospitales Castrillo, que tuvo lugar en Astorga en octubre de 2017, se describieron los datos obtenidos desde 2006 hasta 2016⁽⁵⁾, un total de 6.100 episodios de sepsis y 4.756 RN de bajo peso al nacer infectados en relación con los cuidados sanitarios.

Respecto a los datos del año 2016, estudiaron 474 episodios de sepsis en 386 niños, sin diferenciar por microorganismos. El peso medio fue de 947±254 gr y la EG de 27,8±2,5 semanas. La proporción de sexos era un 53.2% para varones y un 46.8% para mujeres. La mediana de CRIB fue 3. Un 81% de los niños padecían su primer episodio

de sepsis y un 14% el segundo. Además, se describió un predominio de casos durante los meses de noviembre, diciembre, abril y julio, coincidiendo con los meses de invierno y periodos vacacionales. En nuestro estudio las proporciones son similares, a excepción del número de episodios de sepsis, que fue de primer caso en un 56.76% de los casos y de segundo en un 21.62%, presentando los niños de nuestro estudio una tasa mayor de sepsis previas. La distribución según los meses del año también fue similar en nuestro caso.

En sus casos, destaca un 53.4% de sepsis por Gram positivos relacionada con catéter, un 15.0% y un 17.6% de ECN y un 8.2% y un 7.1% de meningitis por Gram negativos y hongos, respectivamente. Como factores de riesgo más declarados para el desarrollo de una sepsis constaban el ingreso en la UCIN, la alimentación parenteral y el uso de catéter epicutáneo. En nuestro estudio, además de estos tres, también tenía gran relevancia el uso de ventilación mecánica no invasiva (N-CPAP).

Además, otro dato relevante es que el 26.9% de los episodios de sepsis por Gram positivos se acompañaban de trombopenia, frente al 62.4% y el 82.4% en sepsis por Gram negativos y hongos, respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$). En nuestro estudio, hasta un 64.9% de los casos de sepsis por Gram negativos se acompañaba de trombopenia.

Entre 2006 y 2016, describen un 65.4% de sepsis por Gram positivos, un 27.8% por Gram negativos y un 6.7% por hongos. A nivel nacional, los microorganismos Gram negativos más frecuentes siguen siendo *Klebsiella spp* (40.16%) y *E. coli* (17.15%), seguido por *Enterobacter spp* (16.56%). Nuestro estudio demuestra una epidemiología diferente en la UCIN del CHUC, siendo un 35.14% de estas sepsis por *Enterobacter spp*, un 21.62% por *E. coli* y un 18,92% por *Klebsiella spp*.

La mediana de la edad del inicio de la clínica para Gram negativos es 17 [4-175] días y la duración media del tratamiento en Gram negativos es de 12 ± 6 , con mediana de 13 [10-14] días y rango de 1-30. En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares.

En este periodo de tiempo, la mortalidad para sepsis por Gram positivos es de 2.9%, de 18.85% para Gram negativos y de 19.46% para hongos. En la UCIN del CHUC la mortalidad debida a sepsis por Gram negativos en este mismo periodo de tiempo fue de

12.12%, por lo tanto, inferior a la media nacional. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la muestra de nuestro estudio es mucho más reducida (37 vs 1703 casos).

En 2010, Castro B. defendió su tesis doctoral ⁽⁸⁾ sobre la epidemiología de las bacteriemias por bacilos Gram negativos en la UCIN del CHUC entre enero de 2001 y diciembre de 2005. En ella describió las 84 bacteriemias producidas por *E. coli*, *E. cloacae* y *Klebsiella spp* en 80 neonatos que fueron ingresados en dicha unidad. De todas, 63 (el 75%) eran asociadas a cuidados sanitarios, un 42.85% por *E. cloacae*, un 30.16% por *E. coli* y un 26.98% por *Klebsiella spp*.

Entre 2001 y 2005 hubo un total de 12.912 ingresos en el Servicio de Neonatología (15% de ellos en la UCIN). De todos ellos, un 10.52% eran de peso inferior a 1500 gr. El 68.25% de los niños con bacteriemia estaban ingresados en UCIN y el resto en la Unidad de Cuidados Intermedios (UCMN). Un 57.62% de los niños con bacteriemia presentaba un peso al nacer inferior a 1500gr. Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre peso inferior o igual a 1500gr y superior a 1500gr (9.97% vs 0.87%, $p < 0.001$). La mayor parte de los niños con bacteriemia eran pretérmino (86.43%) y se observaron diferencias estadísticamente significativas entre niños con < 36 semanas y > 36 semanas de EG (4.13% vs 0.4%; $p < 0.001$). La diferencia de proporción de sexos no presentaba diferencias significativas.

La mortalidad por bacteriemia asociada a cuidados sanitarios por Enterobacterias fue de 8.47% (un total de 5 casos), todos pretérmino y 4 de ellos entre 750-1500gr. Los dispositivos invasivos más utilizados fueron el catéter epicutáneo, la nutrición parenteral y la sonda nasogástrica.

Como vemos, la epidemiología de la UCIN del CHUC no ha cambiado mucho desde 2001. Enterobacter *spp*, *E. coli* y *Klebsiella spp* continúan siendo los microorganismos Gram negativos más frecuentemente aislados, siendo la mortalidad por sepsis similar. Solo entre 2001 y 2005 hubo 34 niños con peso < 1500 gr que padecieron una sepsis nosocomial por Gram negativos, mientras que hubo una cantidad similar (33 niños) entre 2006 y 2017, en más del doble de tiempo. En los últimos años se ha conseguido disminuir los casos de sepsis nosocomial por Gram negativos hasta valores mínimos, tanto es así que no hubo ningún caso ni en el año 2014 ni en año 2017. Sin duda, la mejora de la

formación del personal sanitario que trabaja en la UCIN durante todo el año, incluyendo los periodos vacacionales, y la concienciación sobre la gran importancia de la asepsia y la higiene de manos han jugado un papel muy importante en esta reducción de casos de sepsis nosocomial⁽⁹⁾.

A pesar de todo esto, es importante asumir las limitaciones del estudio realizado. El pequeño tamaño de la muestra no permite tener la suficiente potencia estadística para determinar diferencias estadísticamente significativas entre los meses de la sepsis y la mortalidad, el CRIB y la mortalidad, la lactancia materna como factor protector ($p < 0.09$), y la relación entre peso y mortalidad. Se requeriría realizar estudios a mayor escala o durante un tiempo mayor para determinar lo anteriormente descrito.

6. CONCLUSIONES.

En la última década se ha conseguido reducir al mínimo los casos de RN con sepsis relacionada con los cuidados sanitarios y producida microorganismos Gram negativos en el CHUC, llegando al punto de no existir ningún caso en el último año cubierto por este estudio (2017). Esto es debido, fundamentalmente, a la concienciación sobre la importancia de las medidas asépticas al implantar dispositivos invasivos y de la higiene de manos. El servicio de Pediatría se encuentra a la cabeza del CHUC en cuanto a adherencia a medidas profilácticas para evitar infecciones nosocomiales. Gracias a esto se consigue disminuir la morbi-mortalidad de los RN más frágiles y además se reducen los costes sanitarios asociados que estas complicaciones conllevan.

7. ¿QUÉ HE APRENDIDO CON ESTE TRABAJO DE FIN DE GRADO?

- A utilizar el programa Microsoft Excel® para realizar una base de datos y a cómo organizarla para que sea de utilidad a la hora de analizar los datos estadísticamente.
- A utilizar los programas informáticos de gestión de historias clínicas del CHUC (SAP® y Neosoft®) y a revisar historias clínicas en papel, dándome cuenta de lo fácil que resulta perder información importante por una mala organización o preservación de los documentos.
- La importancia de dejar constancia de forma ordenada de toda la información clínica relevante para que resulte más fácil la recopilación de datos a la hora de realizar un estudio retrospectivo.
- Sobre la epidemiología de las infecciones graves la UCIN del CHUC y el tipo de medidas que se llevan a cabo en dicha unidad para el tratamiento de sus pacientes.
- La importancia de una correcta profilaxis, asepsia cuando se realizan medidas invasivas y de la higiene de manos para reducir el número de infecciones que se adquieren en relación a los cuidados sanitarios.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez J. Historia de la neonatología y los desafíos del siglo XXI. Rev. Med. Clin. Condes. 2008; 19 (3): p: 152-157.
2. Aloy JF. La Neonatología, primera Área de Capacitación Específica de la Pediatría en España. Anales de Pediatría. 2015 Febrero; 82 (2); p: 57-124.
3. Instituto Nacional de Estadística. Tasa de mortalidad infantil neonatal [base de datos en Internet]. Madrid. [Citado 4 de Enero de 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es/consul/serie.do?s=IDB82249&c=2&nult=0>
4. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones de menores de un año por causas, sexo y provincia de residencia [base de datos en Internet]. Madrid. [Citado 4 de Enero de 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es/consul/serie.do?s=IDB82249&http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p417/a2015/10/&file=03002.px&L=0=2&nult=0>
5. G Coto GD, Fernández B. Sepsis nosocomial en menores de 1500 gramos. En: XXII Reunión Anual del Grupo de Hospitales Castrillo. Astoga; 2017.
6. Hernández M et al. Utilidad del CRIB como predictor de mortalidad en neonatos menores de 1.500 gramos. A S Sin. 2009; 3(3): p. 47-50.
7. Sastre et al. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". J Perinat Med. 2002; 30(2): p. 149-157.
8. Castro B. Epidemiología de las bacteriemias por bacilos Gram negativos en las UCIN y UCMN del HUC, durante los años 2001-2005. [Tesis doctoral]. La Laguna: Servicio de publicaciones, Universidad de La Laguna; 2009. Disponible en: <ftp://tesis.bbtik.ull.es/ccppytec/cp319.pdf>
9. Servicio de Medicina Preventiva del CHUC. Programa de control clínico-epidemiológico de la infección nosocomial en el Servicio de Neonatología del HUC. Facultad de Medicina, ULL 2001-2017.
- 10 "Grupo Hospitales Castrillo" de la SENEo. Reunión anual, Astorga, octubre 2017. Protocolo Hospitales Castrillo.