



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**INFECCIONES NOSOCOMIALES EN UNIDADES  
DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES;  
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA DE LA LITERATURA.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
MÉDICA**

**P R E S E N T A**

**PAOLA CASTILLO SPÍNDOLA**

**TUTOR DE TESIS:**



**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI.**




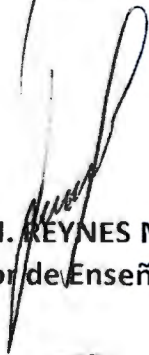
MÉXICO, D.F.

2010



**INFECCIONES NOSOCOMIALES EN UNIDADES DE CUIDADOS  
INTENSIVOS NEONATALES; REVISION BIBLIOGRÁFICA DE LA  
LITERATURA**



**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBÁÑEZ**  
Profesor Titular del Curso



**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR**  
Director de Enseñanza



**DRA. MIRÉLLA VÁZQUEZ RIVERA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
Pre y Postgrado



**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**  
-Tutor Académico

**INFECCIONES NOSOCOMIALES EN UNIDADES DE CUIDADOS  
INTENSIVOS NEONATALES; REVISION BIBLIOGRÁFICA DE LA  
LITERATURA**

**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBÁÑEZ**  
Profesor Titular del Curso

**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR**  
Director de Enseñanza

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza  
Pre y Postgrado

**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**  
Tutor Académico

***Dedicada a:***

***Todos mis pequeños pacientes y sus papás, que me enseñaron el verdadero sentido de la vida y reforzaron mi vocación de servicio poniendo su vida por un momento en mis manos.***

***A todos mis maestros y enfermeras, gracias por su apoyo, enseñanzas y por formar parte de mi escalera al éxito.***

***A mi familia y amigos, que aún en la distancia me apoyaron, caminaron junto a mí y comprendieron la ausencia.***

***A mis compañeros y amigos pediatras, por compartir un gran sueño.***

# INFECCIONES NOSOCOMIALES EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES; REVISION BIBLIOGRAFICA DE LA LITERATURA

## INDICE

1. Introducción	1
2. Epidemiología e Incidencia	1
2.1. Rutas de infección	2
2.2. Infección intrauterina	3
2.3. Infección posparto	3
2.3.1. Infección de vías aéreas inferiores	3
2.3.2. Infección relacionada a catéteres y agujas	4
2.3.2.1. Flebitis	4
2.3.2.2. Tromboflebitis purulenta	4
2.3.2.3. Infección local por catéter	5
2.3.2.4. Catéter colonizado	5
2.3.2.5. Celulitis por catéter	5
2.3.2.6. Catéteres umbilicales	5
2.3.2.7. Bacteremia	6
2.3.2.8. Sepsis relacionada a catéter	6
2.3.3. Bacteremia	6
2.3.3.1. Bacteremia primaria	7
2.3.3.2. Bacteremia secundaria	7
2.3.4. Sepsis	8
2.3.4.1. Criterios diagnósticos sugerentes de sepsis	8
2.3.4.1.1. Variables clínicas	9
2.3.4.1.2. Variables hemodinámicas	9
2.3.4.1.3. Variables de perfusión tisular	9
2.3.4.1.4. Variables inflamatorias	9
3. Bases inmunológicas de las infecciones nosocomiales	9
3.1. Mecanismos de defensa	9
3.1.1. Respuesta específica	9
3.1.2. Respuesta inespecífica	10

3.1.3. Complemento .....	10
3.2. Respuesta inmune contra bacterias y hongos .....	10
4. Microbiología .....	12
4.1. Patógenos bacterianos .....	14
4.1.1. CONS .....	14
4.1.2. <i>S. aureus</i> .....	14
4.1.3. Enterococos .....	15
4.2. Patógenos gram negativos .....	15
4.2.1. Ps. Aureuginosa .....	16
4.2.2. Klebsiella sp .....	16
4.2.3. Enterobacter sp .....	16
4.3. Patógenos fúngicos .....	16
4.3.1. Candida sp .....	16
4.3.2. Malassezia sp yTrichosporon sp .....	17
4.4. Virus .....	17
5. Juguetes en la UCIN .....	18
6. Alimentación enteral e infecciones nosocomiales .....	18
7. Mecanismos de resistencia bacteriana .....	19
7.1 Inhibición enzimática .....	21
7.2 Alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana y promoción de la salida del antibiótico .....	22
7.3 Resistencia por modificación del sitio de acción .....	23
7.4 Mutación o alteración de la vía metabólica .....	24
8. Prevención de infección y mantenimiento de catéteres intravasculares .....	25
8.1 Catéteres umbilicales y centrales .....	25
8.2 Recomendaciones para catéteres umbilicales .....	25
8.2.1 Reemplazo de catéteres .....	25
8.2.2 Cuidados del sitio de inserción del catéter .....	26
8.2.3 Higiene de manos y técnica aséptica .....	26
8.2.4 Antisepsia de piel .....	27
8.3 Recubrimientos antisépticos .....	27
8.4 Anticoagulantes .....	28

8.5 Reemplazo de catéteres .....	28
9. Bibliografía .....	30

# **INFECCIONES NOSOCOMIALES EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES; REVISION BIBLIOGRAFICA DE LA LITERATURA**

## **AUTORES**

- Dra. Paola Castillo Spíndola, Pediatría Médica, para obtener el grado de Especialista en Medicina
- Dr. Carlos López Candiani, Tutor, Jefe del Servicio de Neonatología

## **1. INTRODUCCIÓN**

Las mejoras en el manejo antenatal y en la unidad de cuidados intensivos neonatales en los últimos 10 a 15 años han cambiado el pronóstico de los pacientes prematuros. Mas del 85% de los pacientes nacidos alrededor de la semana 25 de gestación actualmente sobreviven a su nacimiento prematuro, en países desarrollados, lo que ha cambiado dramáticamente el número de lugares ocupados en las UCIN, el tiempo de estancia hospitalaria, ya que el tiempo de hospitalización es inversamente proporcional a su edad gestacional.<sup>(1)</sup> Por ejemplo, un recién nacido (RN) cerca del termino que cursa con un problema respiratorio o quirúrgico cursará con una estancia hospitalaria aproximada de 15 días y un pretermino nacido a las 26 semanas de gestación (SDG) cursará con una estancia aproximada de 2 meses.

La población más vulnerable a adquirir una infección de tipo nosocomial, es la de los recién nacidos de extremadamente bajo peso al nacer, ya que permanecen hospitalizados durante largos periodos, y son sometidos a numerosos procedimientos invasivos.

Las infecciones nosocomiales se definen como aquella infección localizada o sistémica que resulta de una reacción adversa ante un agente infeccioso o su toxina, que ocurre en un paciente hospitalizado o que es trasladado de otra unidad de cuidados intensivos neonatales, en quienes esta infección no estaba presente o incubándose al momento de su admisión.

Usualmente ocurren posterior a las 48-72 hrs de vida y son causadas por gérmenes no adquiridos vía materna.<sup>(1,2)</sup> Se han llegado a reportar bacteremias nosocomiales en menos de 24hrs de internamiento en pacientes sometidos a procedimientos invasivos.<sup>(2)</sup> Estas infecciones son 100 veces más comunes que la sepsis temprana, ocasionadas por patógenos adquiridos vía intrauterina o perinatal.

## **2. EPIDEMIOLOGIA E INCIDENCIA**

Se ha reportado que el 30% de estas es evitable. El riesgo de enfermar o morir por una razón que no era el motivo de ingreso, hace urgente y necesario la creación de normas de prevención y control, por ello el seguimiento de nuevas guías son medidas que pueden prevenir cualquier infección que atente contra la integridad de un



paciente hospitalizado. <sup>(2)</sup> De acuerdo a datos de la Red Neonatal Norteamericana "Neonatal Network NICHD", reportan una incidencia de infecciones nosocomiales de 29% en aquellos recién nacidos entre las 25 a 28 SDG y del 46% en los menores de 26 SDG. <sup>(1)</sup>

Las fuentes probables de infección nosocomial para el neonato son: la madre (exposición inicial a microorganismos del conducto o canal de parto), el personal de salud, otros recién nacidos, el contacto directo por parte de objetos inanimados como termómetros, transductores, equipo de reanimación, juguetes. En sentido estricto, las infecciones nosocomiales neonatales se clasifican como de inicio muy temprano, aquellas que se presentan en las 1as 24hrs de vida, de inicio temprano cuando se presentan después de 24hrs a 7 días y tardías si ocurren después de 8 días. <sup>(2,7)</sup>

Actualmente para el paciente de extremadamente bajo peso al nacer, se ha considerado de inicio muy temprano en las 1as 24hrs, de inicio temprano dentro de las primeras 72hrs, y de inicio tardío posterior a 72hrs. <sup>(2)</sup>

La morbimortalidad de las infecciones nosocomiales es enorme. Se ha reportado en los Estados Unidos aproximadamente 2 millones de casos anuales, de los cuales 50-60% son ocasionadas por gérmenes resistentes, y principalmente infecciones asociadas a catéteres.

El Instituto Nacional de Pediatría reporta en el periodo de 1994-1996 una tasa de incidencia nosocomial neonatal de 15.8, siendo más frecuentes las bacteremias (49%) a diferencia de otro estudio del Hospital Infantil de México en el que se reporta una tasa de 38.5 x 100 ingresos en un promedio de 5 años, siendo la causa más frecuente también la bacteremia en un 27.9%. <sup>(9)</sup>

## **2.1 RUTAS DE INFECCION**

Las rutas más importantes de infección en el neonato incluyen a la madre, monitoreo invasivo (incluyendo la colocación de electrodos en cuero cabelludo), equipo de soporte terapéutico (accesos vasculares, tubos endotraqueales, ventilación mecánica), productos sanguíneos, retraso en la alimentación enteral, exposición a soluciones contaminadas, leche humana (contaminada con flora materna o por sistemas de extracción de leche), fórmula maternizada contaminada (en áreas de preparación, por mal almacenamiento o mal manejo), canalización de umbilical, circuncisión, personal de atención a la salud y otros pacientes cercanos. <sup>(7,8)</sup>

Las infecciones nosocomiales incrementan los costos de las unidades de cuidados intensivos, prolongan las estancias hospitalarias por algunas semanas, y son responsables por al menos el 50% de las muertes ocurridas posterior a las 2 semanas de vida. <sup>(2)</sup>

## 2.2 INFECCION INTRAUTERINA

Síntomas y signos que se presentan dentro de las primeras 48hrs posteriores a su internamiento, estas se relacionan con la flora del canal vaginal de la madre y puede adquirirse vía ascendente o hematógena-trasplacentaria. Los factores que aumentan el riesgo de desarrollarla y considerarse como infección nosocomial, se refieren a aquellos donde se han efectuado métodos de diagnóstico y tratamiento como: amniocentesis, que puede asociarse con corioamnioitis con una elevada morbimortalidad, la ruptura prematura de membranas sobre todo aquella que es mayor de 18hrs, nacimiento traumático, el nacimiento vía abdominal por urgencia condiciona a mayor riesgo de presentar síndrome de distress respiratorio y de manera secundaria riesgo de adquirir neumonía; transfusiones intrauterinas con productos contaminados (CMV, VHB, VHC, VIH); muestreo de sangre fetal a través de cuero cabelludo, que puede provocar abscesos, osteomielitis e incluso sepsis.<sup>(2,7)</sup>

## 2.3 INFECCION POSTPARTO

Signos y síntomas que se presentan después de 48hrs de su internamiento. El medio estéril del cuál procede es reemplazado rápidamente por microorganismos de la flora que adquiere a su paso por el canal del parto, el personal hospitalario, de sus familiares y del equipo del hospital.<sup>(2,7)</sup>

La colonización en el recién nacido sano de término ocurre en el segundo o tercer día de vida, siendo la flora normal *Streptococcus β hemoliticus* y *Staphylococcus epidermidis* en el aparato respiratorio alto y base del cordón umbilical; lactobacilos, anaerobios y *E. coli* en el tubo digestivo.

Una estancia hospitalaria breve disminuye la aparición de patógenos hospitalarios. Los neonatos que se hospitalizan por periodos prolongados y sobre todo aquellos de cuidados intensivos se colonizan por CONS, MRSA, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter*. La colonización anormal del tubo digestivo por enterobacterias con determinadas características de patogenicidad puede ser el reservorio de una cepa epidémica diseminable a través de las manos del personal y ocasionar un brote intrahospitalario.<sup>(2,7)</sup> La colonización patógena es el prelude de la infección sistémica.

La prematurez, el bajo peso al nacer y la asfisia perinatal, así como las anomalías congénitas, favorecen una mayor estancia hospitalaria así como manejos múltiples e invasivos.<sup>(7)</sup>

### 2.3.1. INFECCIONES DE VÍAS AÉREAS INFERIORES (NEUMONÍAS)

Consideradas como una causa importante de morbimortalidad, los pacientes susceptibles son aquellos que requieren intubación, uso de nebulizadores, humidificadores, traqueostomía, ventiladores (por tiempo prolongado), que permiten

mediante la alteración de los mecanismos de defensa normales, la penetración de gérmenes que originan el proceso neumónico.<sup>(1,2)</sup>

El rango de neumonías asociadas a ventilación mecánica, varía dependiendo del centro, con una media de 3.3 episodios por cada 1,000 días de ventilación. El diagnóstico de neumonía nosocomial es muy difícil en recién nacidos prematuros por que existen cambios radiográficos de atelectasias u otras enfermedades no infecciosas como la displasia broncopulmonar que dificultan el diagnóstico ya que difícilmente se le realizará una broncoscopia diagnóstica.<sup>(3)</sup>

Habitualmente se presentan después de las 72hrs postingreso, con 2 o más de las siguientes características:

1. Apnea
2. Bradicardia
3. Taquicardia
4. Estertores

Y al menos 1 de las siguientes características:

5. Presencia o aumento de las secreciones o cambio en las características de las mismas si ya las presentaba
6. Presencia de pus a través de la cánula orotraqueal
7. Radiografía compatible con neumonía, aislamiento de germen procedente de aspirado transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia
8. Serología por titulación de anticuerpos IgG (con aumento del título en muestras pareadas, cuatro veces más que la muestra inicial)
9. Aislamiento viral o detección de antígenos virales en secreción respiratoria
10. Aislamiento viral, bacteriano o micótico en sangre y/o secreciones respiratorias.

### **2.3.2. INFECCIONES RELACIONADAS A CATÉTERES Y AGUJAS**

Dentro de esta clasificación se han considerado las siguientes categorías:

#### **2.3.2.1. FLEBITIS**

Dos o más de los siguientes criterios hacen el diagnóstico:

Eritema, dolor, calor en una vena invadida por más de 48hrs, aumento de volumen local, hipersensibilidad local, cordón venoso palpable, escasa producción de pus o material seroso, cultivo positivo, persistencia de síntomas más de 48hrs o más, posterior a retiro del acceso vascular

#### **2.3.2.2. TROMBOFLEBITIS PURULENTA**

Dos o más de los siguientes criterios hacen el diagnóstico:

Drenaje purulento en el sitio donde se perfora la piel, sintomatología sistémica, eventos de bacteremia, cultivo positivo, persistencia de síntomas más de 48hrs posterior al retiro del acceso vascular.<sup>(1,2)</sup>

### **2.3.2.3. INFECCIÓN LOCAL POR CATÉTER.**

Cultivo semicuantitativo del catéter, que reporte 15 o más UFC para un germen.<sup>(1,2)</sup>

### **2.3.2.4. CATETER COLONIZADO**

Cultivo semicuantitativo por rodamiento del segmento distal del catéter, que reporte <15 UFC para un germen, cultivo de catéter que reporte agentes considerados de flora indígena de la piel o la presencia de dos o más gérmenes sin manifestaciones sistémicas y sin terapia antimicrobiana dirigida.<sup>(1,2)</sup>

### **2.3.2.5. CELULITIS POR CATETER**

Flebitis, extensión de la infección hacia áreas extensas de tejido celular subcutáneo, severa inflamación perivascular.<sup>(1,2)</sup>

### **2.3.2.6. CATETERES UMBILICALES**

A pesar de que el cordón umbilical se coloniza de manera importante en las primeras hrs posterior al nacimiento, la cateterización de los vasos umbilicales es un acceso vascular frecuente en los recién nacidos. Los vasos umbilicales pueden ser fácilmente canalizados y permiten la colección de muestras sanguíneas, así como la medición de parámetros hemodinámicos.

La incidencia de colonización de catéteres umbilicales es similar para arteriales y venosos. En algunos estudios se ha estimado un 40 a 55% de colonización de catéteres de los cuales un 5% son sepsis relacionada a catéter, en relación a los venosos 22 a 59% se colonizan con relación a sepsis asociada en un 3 a 8%.

La relación de sepsis asociada a catéter es similar en aquellos que se encuentra en posición alta (por arriba del diafragma) comparada con aquellos en posición baja (debajo del diafragma y debajo de la bifurcación de la aorta), los catéteres en posición elevada cursan con una menor incidencia de complicaciones vasculares.

Los factores de riesgo difieren en relación a catéteres arteriales y umbilicales. En un estudio, se encontró que los neonatos de muy bajo peso al nacer, que recibieron antibióticos por más de 10 días tuvieron un riesgo mayor de infección del catéter arterial y sepsis secundaria. En comparación con aquellos de mayor peso al nacimiento que recibieron nutrición parenteral cursaron con más riesgo de sepsis asociada a catéter venoso. La duración de la cateterización no fue un factor de riesgo independiente, ni tampoco en relación al tipo de catéter.<sup>(9)</sup>

### **2.3.2.7 BACTEREMIA**

Asociada a catéteres, líneas vasculares y terapia intravascular. Presencia de hemocultivo positivo, ausencia de foco evidente, identificación de catéter o soluciones contaminadas, desaparición de signos y síntomas al retiro del catéter o solución sospechosa, cultivo de punta de catéter >15 UFC/ml. <sup>(2)</sup>

### **2.3.2.8. SEPSIS RELACIONADA A CATETER**

Para su diagnóstico se requiere de: cultivo positivo semicuantitativo por rodamiento del segmento distal de catéter con más de 100 UFC para un germen o hemocultivo semicuantitativo del catéter positivo (central), hemocultivo periférico (percutáneo) positivo para el mismo germen, cultivo negativo de material infundido por el catéter (cualquier solución), sin otra ruta o causa aparente de sepsis, sepsis clínica que no responde a terapia antibiótica y que se resuelve posterior al retiro del catéter. Secreción purulenta con o sin cultivo de un sitio de colocación de un catéter intravenoso o de una aguja de venopunción, son suficientes para diagnosticar infección relacionada a estos. <sup>(2)</sup>

La CDC en 1996 reporta una incidencia de infecciones asociadas a catéter de 5 por cada 1000 catéteres en pacientes menores de 1,500 gr y de 15 por cada 1000 en aquellos menores de 1,000 gr. <sup>(7,9)</sup>

### **2.3.3. BACTEREMIA**

El diagnóstico se establece en un paciente con fiebre, hipotermia o distermia con un hemocultivo positivo. El hemocultivo puede ser positivo para gram negativos, *S. aureus* u hongos. Se entiende por la bacteremia la presencia de uno o más gérmenes en el hemocultivo de un paciente. Este hecho puede ser transitorio y sin trascendencia clínica o permanecer estable. Si el mismo germen se aísla en más de una muestra, habitualmente también hay signos y síntomas de sepsis, por lo que la clínica es esencial a la hora de perfilar el concepto.

Estas infecciones son consideradas como causa importante de morbilidad y mortalidad, en donde se hospitalicen pacientes por más de 48hrs y se les realicen procedimientos de diagnóstico invasivos o reciban terapia intravascular.

Son condicionados por ciertos factores tales como: soluciones de infusión endovenosa contaminadas, desde su origen o en forma externa, uso y abuso de catéteres IV, empleo de nutrición parenteral, estancia prolongada y procesos infecciosos localizados en la zona de punción.

El evento de bacteremia debe contar con las siguientes características: hemocultivo positivo a menos que el organismo se considere contaminante, hemocultivo positivo acompañado de signos clínicos de septicemia, estado toxico-infeccioso, alteraciones hemodinámicas, trastornos de la coagulación incluyendo

trombocitopenia, aislamiento del microorganismo en otro sitio anatómico, leucocitosis, leucopenia o trombocitopenia no inducida por fármacos.<sup>(2)</sup>

### **2.3.3.1 BACTEREMIA PRIMARIA**

Se caracteriza por manifestaciones clínicas de infección tales como: fiebre, leucocitosis y alteraciones hemodinámicas en cualquier paciente hospitalizado en quien no es posible identificar un foco infeccioso que explique los síntomas, pero con aislamiento de un patógeno en el hemocultivo o pruebas serológicas para detección de antígenos, el: *H. Influenzae*, *S. pneumonie*, *N. meningitidis*, *Streptococo* del grupo B.

Se incluyen en estas a las bacteremias, relacionadas a catéter de venoclisis u otro dispositivo intravascular, sondas o a la administración de líquidos endovenosos contaminados. Y los datos de bacteremia relacionada a catéteres y terapia intravascular se consideran ante la presencia de hemocultivo positivo de la línea o periférico con dos o mas de los siguientes datos: ausencia de otro foco evidente, signos relacionados entre la administración de soluciones o colocación de catéteres, identificación de contaminación ya sea de soluciones endovenosas o de catéter, desaparición de la sintomatología al retiro del factor condicionante, cultivo por rodamiento de punta de catéter con >15 UFC para un microorganismo.<sup>(2)</sup>

### **2.3.3.2 BACTEREMIA SECUNDARIA**

Es aquella que se presenta con síntomas de infección localizados a cualquier nivel y un hemocultivo positivo. Se consideran a las candidemias y a las bacteremias secundarias a procedimientos invasivos como: cateterismos cardiacos. Habitualmente la bacteremia secundaria se asocia con frecuencia a un foco infeccioso documentado, como infecciones de vías urinarias, respiratorias o gastrointestinales y de heridas quirúrgicas o de partes blandas.

Dos o más datos apoyan el diagnóstico: fiebre o hipotermia, taquicardia o bradicardia, taquipnea o bradipnea, apnea, leucocitosis o leucopenia, respuesta al tratamiento dirigido para bacteremia.

A menudo las infecciones asociadas a dispositivos intravenosos tienen relación con la cánula y son endémicas (no son parte de un brote), mientras que las relacionadas a los líquidos inducidos suelen ser epidémicas. Se considera bacteremia en caso de flora indígena de la piel como: *Difteroides*, *Bacillus sp*, *Propinebacterium sp*, *CONS* y *Micrococcus*, solo si: se aísla en dos o mas cultivos tomados en sitios u ocasiones diferentes, se aísla un hemocultivo de un catéter o línea intravenosa y con tratamiento antimicrobiano no apropiado dirigido contra dicho agente aislado.<sup>(2)</sup>

### 2.3.4. SEPSIS

Evento que sigue a un cuadro de bacteremia que ocurre de 48 a 72hrs, pero que puede extenderse hasta 5 o 7 días del mismo. La conferencia internacional de definición de sepsis (ISDC) en el 2001, define sepsis como el síndrome clínico en la presencia de infección y respuesta inflamatoria sistémica.<sup>(11,19)</sup>

Sepsis severa se define cuando un episodio de sepsis se complica con la disfunción de algún órgano e hipotensión.

Siendo el choque séptico aquel que se caracteriza por taquicardia, acompañada de datos de mala perfusión como llenado capilar mayor de 3" e hipotensión 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad.<sup>(11,19)</sup>

#### 2.3.4.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SUGERENTES DE SEPSIS EN NEONATOS.

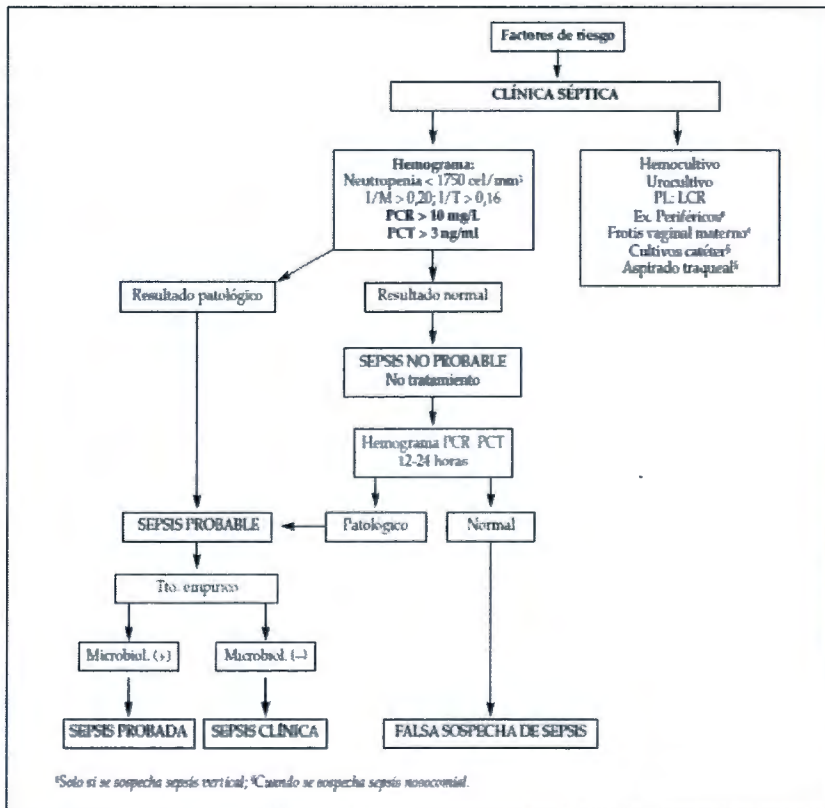


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la sepsis neonatal.

\*\* Modificado de: Cotallo, C., Ibañez, A., Protocolo diagnóstico terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr 2006; 46 (1):125-134

#### **2.3.4.1.1 VARIABLES CLÍNICAS**

Inestabilidad en la temperatura, taquicardia >180 o bradicardia <100, taquipnea >60, pausas respiratorias o desaturaciones, letargia o alteraciones del estado neurológico, intolerancia a la glucosa, intolerancia a la alimentación. <sup>(2,11,19)</sup>

#### **2.3.4.1.2. VARIABLES HEMODINÁMICAS**

Hipotensión 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, sistólica <50mmHg (1dveu), sistólica <65mmHg (1er mes de vida). <sup>(2,11,19)</sup>

#### **2.3.4.1.3 VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR.**

Llenado capilar >3seg, lactato plasmático >3mmol/L. <sup>(2,11,19)</sup>

#### **2.3.4.1.4 VARIABLES INFLAMATORIAS**

Leucocitosis >34,000, leucopenia <5,000, neutrofilos en banda >10%, relación banda neutrofilo >0.2, trombocitopenia <100,000, PCR >10mg/dl, procalcitonina >8.1mg/dl, IL-6 o IL-8 >70pg/mL, 16S PCR positiva. <sup>(2,11,19)</sup>

### **3. BASES INMUNOLÓGICAS DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES**

Es importante considerar que para que un recién nacido adquiera una infección es necesaria una interrelación entre el huésped y el patógeno implicado en esta. Dicha interrelación se ve favorecida por la capacidad del microorganismo para producir enfermedad y la capacidad de respuesta del huésped ante la infección, a esto se le ha llamado estrategias de patogenicidad y respuesta inmunológica.

#### **3.1 MECANISMOS DE DEFENSA**

Los mecanismos requeridos de inmunidad ante cualquier agente infeccioso depende de la estrategia utilizada para determinado patógeno capaz de causar enfermedad, así como de la estructura del mismo y la vulnerabilidad de las funciones protectoras disponibles del hospedero. La diversibilidad al respecto es principalmente observada en las bacterias.

Los mecanismos de defensa del huésped pueden clasificarse en 2 grandes grupos:

##### **3.1.1 RESPUESTA ESPECÍFICA**

Tiene la característica de ser inducible, transferible, capaz de crear memoria y autorregulable. En esta participan los macrófagos, linfocitos B y T, anticuerpos y moléculas del complemento. La respuesta inicia cuando la célula presentadora de antígeno (CPA), fagocita, procesa y presenta al antígeno unido a una molécula de histocompatibilidad clase II (MHCII), a un linfocito T CD4, específico para este antígeno, este a su vez interactúa con los linfocitos B, para que estos se diferencien a células plasmáticas, que son las productoras de los anticuerpos, estos últimos son específicos para el antígenos que les dio origen. <sup>(3,4)</sup>



### 3.1.2. RESPUESTA INESPECÍFICA

Llamada también inmunidad innata, se caracteriza por que no crea memoria, se activa de inmediato e involucra barreras mecánicas como la piel y mucosas, a través de los cilios, barreras químicas; pH, enzimas, INF  $\alpha$  y  $\beta$ , ácidos grasos, moco, factores secretados por la flora antagonista.

Células como macrófagos, NK que poseen receptores de reconocimiento de patógenos, que reconocen a patrones moleculares asociados a patógenos, los cuáles son comunes a muchos agentes patógenos por ejemplo los LPS, ácido teicoico, ARN doble cadena, manosas.<sup>(3,5)</sup>

### 3.1.3. SISTEMA DE COMPLEMENTO

Esta constituido por 33 glicoproteínas, 23 de ellas se encuentran de forma soluble, las 10 restantes se encuentran formando parte de las membranas celulares, que se activan en cascadas, cumplen con 3 objetivos finales: opsonización, lisis y liberación de sustancias quimiotácticas. Su activación se lleva a cabo por 3 vías la clásica que requiere de la unión del antígeno con el anticuerpo. (IgM o G) La alterna conocida como la de la properdina, necesaria para estabilizar a las moléculas y la independiente o vía de las lectinas, esta requiere de una molécula de unión a manosas para poder identificar los polímeros de azúcares propios de agentes patógenos.<sup>(3,6)</sup>

## 3.2 RESPUESTA INMUNE CONTRA BACTERIAS Y HONGOS

La interacción entre una determinada especie de bacteria y la respuesta inmune puede ser precedida al considerar los mecanismos inmunológicos disponibles en relación con la estructura de la bacteria. Todas las bacterias al igual que otro tipo de célula tienen una membrana interna con una doble capa lipídica, esta capa posee un componente llamado peptidoglicano, esta estructura es susceptible a la degradación por lisozima (muraminidasa) y algunas bacterias gram positivas son rápidamente destruidas por esta enzima. Sin embargo en muchos organismos existen estructuras adicionales que protegen al peptidoglicano de un ataque directo.

Los organismos gram negativos tienen una bicapa lipídica externa dentro de la cuál se inserta una endotoxina conocida como lipopolisacárido (LPS), que es un potente factor quimiotáctico, por lo cuál muchas bacterias gram negativas son rápidamente destruidas aunque muchos organismos también pueden evitar este efecto.

Ante la entrada de un agente extraño se activan una gran diversidad de respuestas que en conjunto evitan la infección, el reclutamiento de neutrófilos a sitios extravasculares donde se encuentra la infección es esencial en la defensa del huésped en la que participan mediadores proinflamatorios, moléculas de adhesión y factores

quimiotácticos; las moléculas de adhesión limitarán la zona inflamatoria ya que los productos liberados por neutrófilos producirán daño tisular.

Cuando la infección es severa y los mecanismos de defensa del huésped son insuficientes, las bacterias alcanzan el torrente circulatorio produciendo una respuesta inflamatoria generalizada, lo cual resultará en sepsis, inestabilidad hemodinámica y lesión tisular conocida como respuesta inflamatoria sistémica.

Una de las infecciones más frecuentes en el paciente hospitalizado es la neumonía por lo que es importante recalcar algunos de los procesos inmunológicos que participan en los mecanismos de defensa del pulmón. A lo largo de toda la vía aérea se encuentra tejido linfoide; el 75% de los linfocitos contenidos en el aparato respiratorio son linfocitos T y 15% son linfocitos B, 10% NK que son activos en el pulmón sano.

La IgA se encuentra en su forma secretora y su papel fundamental es neutralizante, se encuentra principalmente en la vía aérea superior. La IgG tiene acción en las vías aéreas distales como factor de opsonización bacteriana facilitando la fagocitosis por macrófagos alveolares, estos tienen un receptor para la porción Fc de la IgG.

El sistema del complemento es parte fundamental de la primera línea de defensa del aparato respiratorio. En cuanto a los mecanismos celulares incluyen: macrófagos alveolares, que constituyen la primera línea de defensa contra los gérmenes que alcanzan el alveolo, su vida media larga hasta de varios meses, funciona como una célula fagocítica residente y como célula presentadora de antígeno para desencadenar una respuesta inmune celular.

Los monocitos constituyen la segunda línea fagocitaria, migran del espacio intravascular al alveolo por diapedesis y quimiotaxis. Los macrófagos alveolares son capaces de producir y liberar enzimas y citocinas. Se han realizado estudios en los pacientes que han cursado con neumonía nosocomial para determinar la respuesta inflamatoria local, normalmente el tracto respiratorio superior tiene mecanismos de defensa anatómicos y mecánicos que evitan la llegada al alveolo y es fagocitado por los macrófagos alveolares, estos son activados por los componentes de la pared celular y las endotoxinas, liberándose TNF, IL-1, IL-6, y así se inicia la cascada inflamatoria en búsqueda del control del proceso infeccioso, en algunos estudios se han encontrado niveles de citocinas proinflamatorias más elevados en lavado alveolar que en sangre, incluso en neumonías graves.

Dentro de las diversas enfermedades emergentes se han involucrado con mayor frecuencia la participación de fenómenos inmunológicos como parte importante de la producción del daño; se ha hablado de súper antígenos, una clase de proteínas que son capaces de unirse a la superficie externa de una molécula clase II e interactuar con el receptor de linfocito T de forma inespecífica, (Aproximadamente activa 20-30% de los linfocitos T, a diferencia del 1% que se activa con un antígeno).

El *Staphylococcus* coagulasa negativo (CONS) se ha visto involucrado en bacteremias nosocomiales de manera importante, constituyendo en algunos estudios hasta el 35%, esto se ve incrementado en lo recién nacidos de bajo y extremadamente bajo peso al nacer, que requieren de accesos vasculares centrales, y que se consideran inmaduros inmunológicamente.

En el caso de *Candida* sp se ha convertido en un agente común de las infecciones nosocomiales en aquellos pacientes que tienen factores de riesgo como tratamiento antibiótico de amplio espectro, catéteres venosos centrales de larga estancia, nutrición parenteral, granulocitopenia, cirugía abdominal, edad gestacional pequeña y bajo peso al nacer.

*Candida*, forma parte de la flora normal del tracto digestivo, actúa como patógeno oportunista, por lo que se requiere de una alteración de los mecanismos inmunológicos o inespecíficos de defensa para invadir los tejidos propios del recién nacido.<sup>(3)</sup>

#### 4. MICROBIOLOGÍA

Durante los últimos 50 años, la epidemiología de los patógenos que ocasionan infecciones nosocomiales en las UCIN ha cambiado dramáticamente. Durante los 50's el *Staphylococcus aureus* fagos tipo 80/81 era el patógeno más común de los recién nacidos hospitalizados.

En los 60's los bacilos gram negativos que incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp y *Escherichia coli*, se convirtieron en los más frecuentes, sin embargo en la década de los 70's el *Staphylococcus* coagulasa negativo (CONS), *S. epidermidis* y *S. aureus* incluyendo el metilino resistente (MRSA), se convirtieron en las principales causas de infecciones adquiridas intrahospitalariamente en las UCIN.

Hoy en día, los cocos gram positivos continúan siendo la causa más importante de infecciones nosocomiales, dentro de los cuales se incluyen, al MRSA, CONS y enterococos vancomicina resistentes (VRE), los cuales son multiresistentes.

Los bacilos gram negativos son los responsables del 20-30% de los casos de sepsis tardía y 30% de las neumonías nosocomiales. Algunos de los patógenos gram negativos son multidrogo resistentes, incluyendo los que expresan betalactamasas de amplio espectro como *K. pneumoniae*, *K. oxitoca* y otras enterobacterias como *E. coli*,

dichas enzimas pueden degradar cefalosporinas de 3ª generación, los organismos que son capaces de expresar dichas beta lactamasas deben ser tratados exitosamente con carbapenems como imipenem y meropenem.

*Candida sp* particularmente, *C. albicans* y *C. parapsilosis*, se han incrementado recientemente y forman parte del 10% de las sepsis tardías. Finalmente las infecciones virales también pueden provocar infecciones en los pacientes de UCIN como epidemias de virus sincicial respiratorio (VSR) o rotavirus (dichas epidemias coinciden con las que se presentan en la comunidad).

Cada unidad cuenta con su propia flora endémica, la vigilancia activa de las infecciones nosocomiales es crítica para guiar la antibioticoterapia empírica y para implementar las estrategias preventivas necesarias.

**Tabla 1. Principales Patógenos en Infecciones Nosocomiales en Pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales**

Sitio de infección	Patógenos frecuentes	Patógenos poco frecuentes
Sepsis	CONS <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Candida sp</i>	Enterococos <i>Klebsiella sp</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter sp</i> <i>Malassezia sp</i>
Neumonía	CONS <i>S. aureus</i> <i>Ps. aeruginosa</i> VSR	Enterococos <i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella</i> Influenza
Piel, tejido celular subcutáneo, heridas quirúrgicas	CONS <i>S. aureus</i>	Enterococos <i>S. marcescens</i> <i>Aspergillus sp</i>
Gastrointestinal	Rotavirus	Anaerobios Coronavirus
Conjuntivas	CONS <i>Ps. Aeruginosa</i>	<i>S. marcescens</i>
Tracto urinario	Bacilos gram negativos Enterococos	<i>Candida sp</i>
Endocarditis	CONS <i>S. aureus</i>	<i>Candida sp</i>
SNC	CONS <i>S. aureus</i>	<i>S. marcescens</i> <i>Enterobacter sp</i> <i>Candida sp</i>
Osteoartritis	<i>S. aureus</i> Estreptococo del grupo B	Bacilos gram negativos <i>Candida sp</i>

## **4.1. PATÓGENOS BACTERIANOS.**

### **4.1.1 *Staphylococo coagulasa negativo.* (CONS)**

Desde la de cada de los 80's el *Staphylococo coagulasa negativo* (CONS) particularmente el *S.epidermidis*, se le ha reconocido como el germen que causa el mayor número de infecciones adquiridas de manera intrahospitalaria. Aproximadamente 40-50% de las sepsis son causadas por estos microorganismos, así como 29% de las de ojos, nariz, oídos y garganta, 19% de las infecciones de la piel y tejidos blandos; 16% de las neumonía; y 10% de las infecciones del tracto gastrointestinal.

La incidencia precisa del CONS es difícil de determinar por que frecuentemente ocurre contaminación de los cultivos y es difícil de aislar. También puede causar meningitis, infecciones de sistemas ventriculoperitoneales, endocarditis asociada al uso de catéteres venosos centrales o catéteres venosos umbilicales. Infecciones secundarias a CONS son aquellas como sepsis tardías, que se presentan aproximadamente a las 3 semanas de hospitalización, principalmente en recién nacidos de extremadamente bajo peso (<1,000gr) y raramente causan la muerte. (1)

El incremento en la aparición de infecciones por CONS se debe a la mejoría en la sobrevivida de los recién nacidos de extremadamente bajo peso que incrementa la prevalencia de factores de riesgo específico, como la prolongación del tiempo de hospitalización, el uso de catéteres venosos centrales, el uso de lípidos intravenosos, nutrición parenteral, ventilación mecánica y el incremento en la severidad de la enfermedad.

La patogénesis del estafilococo coagulasa negativo esta relacionada a ciertos patrones de colonización. Iniciando por la piel, que puede contaminar la parte externa del catéter, así como las llaves de entrada, que posteriormente causara una infección a nivel sistémico o sepsis. Se cree que la mayoría de estas infecciones son endémicas, sin embargo también ocasionan epidemias, se estima que una cepa puede persistir dentro de una unidad de cuidados intensivos neonatales durante años.

La tipificación molecular a través de electroforesis en gel, así como otras técnicas de tipificación genética, han sido muy útiles para determinar cepas epidémicas, no se ha podido realizar el fenotipo por que las características del perfil bioquímico es inexacta y usualmente es multiresistente a diversas drogas.<sup>(1)</sup>

### **4.1.2. *Staphylococcus aureus***

El estafilococo es un germen común en la UCN y es muy virulento. Principalmente causa infecciones sistémicas, de piel, tejido subcutáneo, de heridas, osteoartritis y en menor frecuencia de sistema nervioso central como meningitis y

ventriculitis. Similar al CONS, la patogénesis de estafilococo está asociada a los patrones de colonización. Puede colonizar nariz, piel, nasofaringe, tracto gastrointestinal, respiratorio y ojos.

Aproximadamente 7 a 9% de los casos de sepsis tardía, 17% de la neumonías y 22% de las infecciones de heridas quirúrgicas de los pacientes en UCIN están relacionadas con *S. aureus*. Los factores de riesgo para la colonización / infección por *S. aureus* meticilino sensible (MSSA) son la estancia hospitalaria prolongada y el bajo peso al nacimiento.

La mayoría de los *S. aureus* meticilino resistentes (MRSA) son asociadas a epidemias. Los trabajadores de salud frecuentemente están implicados en esta transmisión. MRSA coloniza las narinas y se disemina paciente a paciente a través de las manos.

El MRSA se ha vuelto endémico y puede colonizar hasta el 36% de una UCIN, los factores de riesgo asociados a su adquisición son: hospitalización prolongada, exposición a antibióticos, procedimientos invasivos como colocación de catéteres. No parece ser más virulento que el meticilino sensible, sin embargo los costos asociados al meticilino resistente son más elevados.<sup>(1)</sup>

#### **4.1.3 Enterococos**

Los enterococos ocasionalmente causan infecciones en las UCIN, aproximadamente 6% de las sepsis tardías, 5% de las neumonías y 9% de las infecciones de heridas quirúrgicas, son causadas por estos microorganismos.

En 1999 la Red Estadounidense de prevención pediátrica, reporta una prevalencia de 10% de infecciones sistémicas, el 16.7% de las infecciones de vías urinarias, son atribuidas a enterococos. Los factores de riesgo asociados a colonización gastrointestinal e infección sistémica posterior son la hospitalización prolongada, el uso de catéteres de larga estancia y el uso prolongado de antibióticos.

Se han descrito epidemias de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VRE), en ambientes donde se ha encontrado una contaminación extensa, las cuales se han contenido con mejorías en el estado de limpieza, el uso restringido de vancomicina, el aislamiento de los casos colonizados o infectados y el uso de aislamiento de contacto.<sup>(1)</sup>

## **4.2 PATÓGENOS GRAM NEGATIVOS**

### **4.2.1 *Pseudomonas aeruginosa***

Es un agente bien conocido dentro de la etiología de los cuadros sépticos, neumonías, conjuntivitis y endoftalmítis, se asocia a tasas de mortalidad elevadas. Los reservorios potenciales para *Pseudomonas* dentro de la UCIN incluyen: equipo de

reanimación, humidificadores, incubadoras, fórmulas, extractores de leche, lavabos, drenajes, agua embotellada, estancias hospitalarias prolongadas y las manos de los trabajadores de salud.

Dentro de los factores de riesgo para la adquisición de *Ps. Aeruginosa* se encuentran: Intolerancia a la alimentación, uso prolongado de nutrición parenteral y de antibióticos.<sup>(1)</sup>

#### **4.2.2 *Klebsiella* sp**

Particularmente *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*, son gérmenes reconocidos como infectantes de pacientes de UCIN, como sepsis, infecciones de vías urinarias y neumonía. Fue reconocida como una de las causas más comunes en los años 70's de epidemias dentro de las UCIN y la mayoría fueron resistentes a kanamicina. Recientemente las especies de *Klebsiella* productoras de una  $\beta$  lactamasa de espectro extendido, se han identificado como resistentes a cefalosporinas de 3ª generación.

El plásmido que contiene el gen de la  $\beta$  lactamasa de espectro extendido, puede ser transmitido a otras especies de enterobacterias in vivo.<sup>(1)</sup>

#### **4.2.3 *Enterobacter* sp**

Las enterobacterias como *E. cloacae*, *E. agglomerans* y *E. sakazakii*, son la causa menos frecuente de infecciones nosocomiales en la UCIN, las enterobacterias son gérmenes multidrogo resistentes, causantes de meningitis y sepsis principalmente en prematuros extremos. Las infecciones con estos patógenos están asociadas a altas tasas de mortalidad. Se han reportado epidemias severas asociadas a contaminación de soluciones de dextrosa y fórmulas maternizadas.<sup>(1)</sup>

### **4.3 PATÓGENOS FÚNGICOS.**

#### **4.3.1 *Candida* sp**

Por más de 2 décadas se ha reconocido que los recién nacidos prematuros son susceptibles a infecciones fúngicas ocasionadas por *Candida* sp principalmente por *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*. Otras especies de *Candida* como *Candida tropicalis*, *C. lusitanae* y *C. glabrata*, son causas poco frecuentes de sepsis tardía.

Existen especies resistentes a fluconazol y a anfotericina por lo que en los casos de una pobre respuesta clínica, es necesario considerar realizar pruebas de sensibilidad. La candidemia principalmente se asocia a colonización catéteres de larga estancia, sepsis, infecciones de vías urinarias, endocarditis, osteomielitis y meningitis. Sin embargo la realidad sobre las candidemias es que su mortalidad va en un rango de 23 a 50% de los casos.

Los factores de riesgo para una enfermedad invasiva causada por hongos incluyen: prematuridad, catéteres venosos centrales, bloqueadores H2, antibióticos de amplio espectro, nutrición parenteral, lípidos intravenosos, intubación, estancia

hospitalaria prolongada y colonización con especies de *Candida* principalmente en el tracto respiratorio.<sup>(1)</sup>

#### **4.3.2 *Malassezia* sp y *Trichosporon* sp**

Particularmente *M. furfur* y *M. pachidermatis*, están bien descritas como dos de las causas menos frecuentes de sepsis tardía. El factor de riesgo más importante para contraerlas es el uso de lípidos intravenosos ya que *M. furfur* para su crecimiento requiere de ácidos grasos exógenos de C<sub>12</sub> a C<sub>24</sub>. La fungemia por *Malassezia* sp generalmente se resuelve con el retiro del catéter central, aparentemente no requiere de un manejo antifúngico adicional.<sup>(1)</sup>

#### **4.4 PATÓGENOS VIRALES**

Las infecciones virales adquiridas en las UCIN coinciden con las epidemias de la comunidad. 30% de las infecciones gastrointestinales, 5% de las de ojo, oídos, nariz y garganta son ocasionadas por un agente viral. Se han descrito epidemias por virus respiratorios como sincicial respiratorio e influenza, así como por rotavirus.

Los recién nacidos pretermino pueden cursar asintomáticos e incubar virus por periodos prolongados, contaminando el ambiente y favoreciendo la transmisión paciente a paciente a través de las manos del staff.

Aquellos miembros del equipo médico que se encuentren enfermos también pueden ser la fuente para algunas infecciones nosocomiales de origen viral. La detección de agentes patógenos requiere de un alto sentido de sospecha por que los síntomas de infecciones virales en prematuros es muy inespecífica por ejemplo apnea e inestabilidad en la temperatura.<sup>(1)</sup>

#### **5. JUGUETES EN LA UCIN**

Los juguetes son colocados comúnmente dentro de las incubadoras con los neonatos enfermos por que se considera por los padres y el personal de salud una medida para hacer el medio de la terapia intermedia o intensiva más amigable. Sin embargo la preocupación sobre los juguetes es que son un reservorio de flora potencialmente patógena para los recién nacidos. Se ha implicado a los juguetes en epidemias como vectores mecánicos, tanto en osos de peluche como en juguetes que se sumergen al agua durante el baño del recién nacido.

Se realizó un estudio en el Hospital Real para mujeres en Melbourne, Australia, en el que se analizaron los juguetes de la UCIN semanalmente desde su llegada y su estancia durante el primer mes, y se encontraron cultivos positivos en el 98% de las tomas que se hicieron, por lo general crecían más de un germen en los cultivos realizados.



El 19% se encontraban en cunas de calor radiante y el 6% en incubadoras con humidificador, durante la realización del estudio se encontró que en 63% de los pacientes se aisló el mismo germen que en sus juguetes, sin embargo no se desarrollo tipificación de DNA para conocer si provenía de la flora del recién nacido hacia el juguete o viceversa.

La principal flora que se encontró fue: CONS, Micrococcus sp, Bacillus sp, MRSA, Streptococcus del grupo B (GBS), a pesar de que se hicieron tomas seriadas durante 4 semanas no se encontraron hongos durante el estudio.

Los juguetes pueden ser los únicos objetos dentro de la cuna o incubadora que no ingresan de manera estéril y que permanecen por mucho tiempo, lo que hace que se puedan colonizar de la flora normal del recién nacido, aunado al manejo por las manos de los padres y del personal de salud, a pesar de un adecuado manejo de lavado de manos.

No hay una evidencia suficientemente fuerte para indicar que los juguetes fueron la fuente de infección primaria, sin embargo debe de considerarse que pueden contar con flora potencialmente patógena para el recién nacido.<sup>(10)</sup>

## **6. ALIMENTACIÓN ENTERAL E INFECCIONES NOSOCOMIALES**

La introducción temprana de la alimentación en el recién nacido pretermino se ha asociado con mejoría en el crecimiento, un mejor balance nitrogenado y la presencia de una flora intestinal saludable. Sin embargo también se ha involucrado en la patogénesis de la enterocolitis necrosante, razón por la cuál en algunos centros se ha decidido retrasar la alimentación por varias semanas.

El 30% de los pacientes de UCIN cursan con un evento de infección nosocomial el cuál se puede manifestar como enterocolitis necrosante en el 5 a 12% de los casos. Se realizó un estudio en prematuros extremos a los que se les inicio la vía enteral a los 2 o 3 días de vida extrauterina, lo cual redujo la asociación con la presentación de sepsis nosocomial, sin incrementar el riesgo de enterocolitis necrosante. La alimentación inicio con estimulación enteral mínima realizando aumentos progresivos, hasta llegar a la cantidad calórica deseada para incremento de peso.

Los mecanismos a través de los cuales se logra reducir la tasa de infección fueron:

1. La prevención de la atrofia gastrointestinal: Estudios en animales han demostrado que la atrofia intestinal se desarrolla a los 3 días de ayuno, aún en aquellos que se mantienen con balance nitrogenado positivo. La razón de esto es por que el enterocito depende del lumen para su nutrición.

2. **Traslocación bacteriana:** La ausencia total de alimento en el lumen intestinal favorece una alteración en la flora, permitiendo el sobrecrecimiento de gérmenes patógenos. La colonización por un agente patógeno a nivel intestinal induce cambios en la permeabilidad, lo que facilita el paso hacia el torrente sanguíneo.
3. La alimentación temprana permite que se use en menor cantidad la nutrición parenteral, la cuál ha demostrado tener un efecto inmunosupresor. Se ha demostrado que cuando se administra la NPT por más de 2 semanas impide la fagocitosis y la destrucción del CONS, lo cuál con la introducción de estimulación enteral se ve disminuido.
4. La alimentación enteral temprana disminuye la necesidad de dispositivos intravenosos, con menor daño a la piel y menos oportunidades para los gérmenes patógenos de invasión al torrente.
5. **Inmunidad de la mucosa:** La fuente de mayor inmunidad a nivel de mucosas es la intestinal por la presencia de placas de Peyer asociadas a tejido linfoide. Los neonatos no poseen ningún tejido linfoide asociado a intestino, este se va desarrollando finalizando a los 2 años de vida, sin embargo existe evidencia que la alimentación temprana, principalmente calostro y leche humana, promueven el desarrollo del sistema inmune, su función y asociación con el tejido linfoide intestinal.

## **7. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA**

Se conoce como resistencia bacteriana a la falla de respuesta clínica ante la administración de un antibiótico. Actualmente existen pruebas de laboratorio para medir la susceptibilidad para la resistencia, así como la medición de concentraciones séricas. La susceptibilidad antimicrobiana se determina a través de la concentración mínima inhibitoria (MIC), que es la menor concentración a la cual se inhibe el crecimiento bacteriano. Una extensión de la MIC, es la concentración mínima bactericida que corresponde a la concentración más baja de un antibiótico capaz de matar a las células bacterianas.<sup>(14,15)</sup>

Existen diversos principios básicos en la resistencia bacteriana dentro de los que se incluyen:

1. Con el suficiente tiempo y uso del antibiótico la resistencia aparecerá.
2. La resistencia es<sup>o</sup> progresiva, desarrollándose inicialmente bajos niveles, posteriormente intermedios y altos niveles.

3. Los organismos que son resistentes a un antibiótico, es probable que se vuelvan resistentes a otros.
4. Una vez que aparece la resistencia, en algunos organismos es probable que disminuya.
5. El uso de antibióticos en un paciente afecta a otros en el ambiente inmediato como en el general, en relación a la resistencia.

Para que un antibiótico ejerza su efecto contra las bacterias debe tener un acceso apropiado a estas, alcanzar su objetivo en forma activa, en los casos de resistencia se disminuyen estos procesos. Aquella bacteria resistente es la que requiere concentraciones mínimas inhibitorias superiores a las obtenidas en los tejidos con dosis terapéutica.

Existen diversos mecanismos de resistencia de antimicrobianos en las bacterias, dentro de ellos se encuentra: la inhibición enzimática, alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana, alteración de los sitios de unión a los ribosomas, alteración de los sitios de unión de precursores de la pared celular, alteración de enzimas blanco, paso por alto de la inhibición del antibiótico.<sup>(14,16)</sup>

La base genética de la resistencia bacteriana es importante, ya que se calcula que 1 en 100 millones de bacterias pueden mutarse y volverse resistentes a un antibiótico, la mutación es un fenómeno que ocurre de manera excepcional. La mutación en las bacterias depende de la fracción alterada, el material genético consiste en ADN cromosómico y circular o plásmidos, quienes codifican factores de virulencia y genes de resistencia.

Los transposones, son moléculas de menor tamaño, que son capaces de mediar la transferencia de ADN al remover e insertarse en el cromosoma del huésped o en el ADN plásmido.<sup>(14,17,18)</sup>

La **resistencia natural** es un atributo inherente a la bacteria en particular, aquellas que carecen de un sitio específico donde actúa el antibiótico o posee barreras naturales que previenen que el agente alcance el sitio de acción. Como el caso de las bacterias gram negativas a la vancomicina debido a la incapacidad de esta de penetrar la membrana externa de las bacterias, o la resistencia intrínseca de enterococos por modificación de las bacterias fijadoras de penicilina, presentando resistencia a penicilinas y cefalosporinas, anaerobios resistentes a aminoglicosidos por reducción del transporte de membrana.

La **resistencia adquirida** es la de mayor relevancia clínica, es en la cuál existe un verdadero cambio en la carga genética que la convierte de ser sensible inicialmente a un antibiótico a ser resistente al mismo. La tolerancia contra el efecto bactericida,

también se modifica a pesar de conservar la sensibilidad.<sup>(16)</sup> Esta resistencia es inducida en muchas ocasiones, por el uso de antibióticos, que frente a ciertas bacterias deja de reprimir los genes de resistencia por medio de mutación o adquisición de nuevo material genético.

En ciertos casos, la variabilidad genética juega un rol muy importante en la resistencia bacteriana, algunos antibióticos inducen cambios de microevolución o mutaciones puntuales (de solo un par de bases), que pueden modificar el sitio blanco de acción del antibiótico, bloqueándolo de esa manera, interfiriendo con su actividad. Cuando ocurren cambios grandes en la información genética o cambios de macroevolución se debe a transposones o secuencias de inserción. El último nivel de variabilidad es cuando se inserta un ADN extraño, a través de plásmidos, fagos o ADN aislado.

La mutación cromosómica se establece de manera progresiva y lenta, se transmite a toda la progerie y la resistencia se convierte entonces en una propiedad estable de la bacteria como en el caso de la penicilina y el *Streptococco pneumonie*.

En algunos casos, para que la resistencia se exprese requiere de exposición previa al antibiótico, una vez que el antibiótico se elimina, se regresa el gen a su estado latente, expresándose de nuevo en una segunda exposición. Como en el caso de las betalactamasas por algunos bacilos gran negativos.

El origen genético más común de la resistencia bacteriana es a través de plásmidos, fragmentos circulares de ADN, que pueden replicarse por si mismos, no se encuentran en los cromosomas, y además promueven su propia transmisión, lo que se logra con la decodificación de un elemento conjugante y la disponibilidad de genes para la transferencia del plásmido receptor.

El plásmido puede difundirse a toda la población sin división celular y además puede observarse transferencia lateral de algunos plásmidos entre diferentes especies, como la transferencia de la resistencia a ampicilina de *E. coli* a *Salmonella* patógena, por lo que todos los microorganismos de un foco podrían recibir el plásmido y volverse resistentes, este tipo de actividad se asocia a enzimas inactivadoras de los antibióticos las cuales están codificadas por genes llamados transposones.

### **7.1 INHIBICIÓN ENZIMÁTICA**

Es el mecanismo más común por adquisición de genes extracromosómicos que son capaces de neutralizar el antibiótico o modificar su estructura. Como en el caso de los betalactamicos, aminoglucósidos y cloramfenicol.

Existen diversos tipos de inhibición enzimática: Las más estudiadas son las betalactamasas que confieren resistencia a los antibióticos betalactámicos, estas enzimas inactivan los antibióticos por desintegración de la unión amida del anillo betalactámico, las que se han detectado son codificadas por genes cromosómicos o por genes transferidos por plásmidos o transposones.

Las enzimas modificantes de aminoglucósidos, usualmente son transferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas, que codifican para resistencia a aminoglucosidos en enterobacterias.

La resistencia al cloranfenicol está producida por la acetiltransferasa de cloramfenicol de las bacterias gram positivas siendo estas inducibles, así como las negativas que son constitutivas. Estas enzimas se comportan de manera similar a las betalactamasas que en bacterias gram positivas se secretan y en gram negativas se encuentran en el espacio periplasmático.

La esterasa de eritromicina, se ha aislado de *E.coli* e hidroliza a este antibiótico, aunque no es su principal mecanismo de resistencia, es mediado por plásmidos que producen un alto grado de resistencia.

Se han encontrado otras enzimas de *Streptococcus hemolyticus* y *S. aureus*, que inactivan macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.

## **7.2 ALTERACION DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA BACTERIANA Y PROMOCION DE LA SALIDA DEL ANTIBIÓTICO**

La disminución en la permeabilidad de la membrana externa es un mecanismo común de resistencia en bacterias gram negativas por la complejidad de esta. En ocasiones es debida a la ausencia de vías de permeabilidad selectiva en la membrana exterior (Porinas), mutación de la membrana interna que tiene como función impulsar el antibiótico hacia el interior de la célula.

Los bacilos gram negativos modifican las porinas, siendo resistentes a las cefalosporinas y la bomba de aminoglucósidos de algunas especies de *Ps. Aureoginosa*, los aminoglucósidos ingresan al espacio periplasmático, pero son incapaces de llegar hasta el citoplasma para inhibir la síntesis proteica.

A través de modificar la penetración del antibiótico y disminuir su concentración en el interior el enterococo muestra una resistencia natural a los aminoglucósidos. En ausencia de vías de permeabilidad de la membrana externa, que facilitan la penetración del antibiótico presentan resistencia a cefotaxime, cloranfenicol y ciprofloxacina.

Otro mecanismo de resistencia es la exocitosis del antibiótico de la bacteria por bombas de salida que consiste en el traslado del antibiótico que se encontraba

adentro de la bacteria hacia el exterior. Este mecanismo se ha encontrado en bacterias resistentes a tetraciclinas, cloranfenicol, fluoroquinolonas y macrólidos.

### 7.3 RESISTENCIA POR MODIFICACIÓN DEL SITIO DE ACCIÓN

Los antibióticos actúan en blancos bacterianos extra o intracelulares muy específicos, cuando existe alteración de estos sitios blanco se desarrolla resistencia, dado que este mecanismo modifica la unión del antibiótico con su receptor.

- a) Alteración de los sitios de unión a ribosomas donde actúan los aminoglucósidos por mutación de la proteína S12 de la subunidad ribosomal 30S como en el caso de la resistencia a gran negativos y micobacterias a la estreptomycin. Además por la metilación de la fracción 23S del ARNr que resulta en disminución de la unión de la fracción ribosomal 50S de las bacterias desarrollan resistencia a macrólidos, lincosaminas y estreptomycin.
- b) Alteración de los sitios de unión de precursores de la pared celular, como la vancomicina y la teicoplanina que se unen a la D-alanina que es el precursor de la pared celular, evitando la formación de esta. Varias bacterias como *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* expresan resistencia a estos antibióticos debido a que forman un precursor diferente al cuál tiene poca actividad los glicopéptidos (D-alanina, D-lactato), esta resistencia codificada en plásmidos del *E. faecium* puede ser transferida por conjugación a otras bacterias como *E. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. sanguis* y *L. monocytogenes*.
- c) Alteración de enzimas blanco, la más representativa es la modificación de proteínas fijadoras de penicilina (PBP), en el caso de la resistencia a antibióticos betalactámicos por *Staphylococcus metilino resistente*, *N. gonorrhoeae*, *S. pneumonie resistente o tolerante a penicilina*. Alteración de la DNAg para evitar la acción de las quinolonas como se ha demostrado en cepas de *Ps. Aeruginosa* y enterobacterias. Alteración de la ARN polimerasa, para evitar la acción de la rifampicina.
- d) Sobreproducción de enzimas blanco.

## **7.4 MUTACIÓN O ALTERACIÓN DE LA VÍA METABÓLICA**

Este mecanismo es por el desarrollo de auxotrófos que requieren factores de crecimiento diferentes de los de la bacteria sensible. Por lo tanto los antibióticos que impiden la síntesis de ciertas sustancias necesarias para la bacteria se vuelven inútiles al encontrar la bacteria otra vía para obtener dichos compuestos.

La resistencia a TMP por *Shigella* sp y *E.coli* lo cuál ha aumentado por el uso veterinario de este antibiótico. Se conocen 8 tipos de enzima dehidrofolato reductasas codificadas por plásmidos responsables del incremento progresivo de la resistencia, de tal modo que cepas resistentes funcionan como reservorios de dichos plásmidos no conjugados, para otras cepas e incluso para especies diferentes como *Staphilococcus* y *H. influenzae*.

La mutación no siempre involucra el objetivo en forma directa, ya que puede afectar la regulación de su expresión, por ejemplo puede sintetizar una proteína en forma excesiva como sucede en la dehidrofolato.

## **8. PREVENCIÓN DE INFECCIONES Y MANTENIMIENTO DE CATÉTERES INTRAVASCULARES**

### **8.1 CATÉTERES UMBILICALES Y CATÉTERES CENTRALES CATÉTERES UMBILICALES**

A pesar de que el muñón umbilical se coloniza ampliamente en las primeras horas posteriores al nacimiento, la cateterización umbilical es un acceso muy utilizado en los recién nacidos. Los vasos umbilicales se canalizan fácilmente y permiten la toma de muestras así como la monitorización hemodinámica.<sup>(9)</sup>

La incidencia de colonización del catéter es similar entre catéteres arteriales y venosos, En varios estudios, se ha estimado un 40 a 55% de colonización bacteriana de los catéteres arteriales umbilicales y 5% resultan en sepsis asociada a catéter, los catéteres venosos umbilicales se han asociado con colonización en el 22-59% de los casos <sup>(20,21,22)</sup> y en sepsis asociada a catéter en 3-8% <sup>(21)</sup>. Sin embargo, la sepsis asociada a catéter se ha demostrado en la misma proporción en aquellos catéteres en posición alta o baja, sin embargo los catéteres colocados en posición alta tienen una menor incidencia de complicaciones vasculares sin un verdadero incremento en secuelas infecciosas. <sup>(21)</sup>

Los factores de riesgo entre catéteres arteriales y venosos umbilicales son diferentes. Se analizó un estudio en el que se evaluaron, neonatos de muy bajo peso que recibieron antibióticos por más de 10 días quienes estuvieron frente a un riesgo más elevado de sepsis neonatal por la presencia del catéter arterial umbilical <sup>(21)</sup>. En

comparación, con aquellos de un peso gestacional mayor que recibieron nutrición parenteral quienes se enfrentaron a un riesgo aún más elevado de sepsis asociada a catéter venoso. La permanencia del catéter no fue un factor de riesgo independiente para el riesgo de infección en ninguno de los dos catéteres. <sup>(9)</sup>

### **CATÉTERES VENOSOS CENTRALES**

Debido a lo limitado de los accesos vasculares en los recién nacidos, se debe de poner especial atención en la frecuencia en la cuál los catéteres deben ser reemplazados. En un estudio, en el cuál se evaluó con técnicas de análisis de sobrevida, la relación entre la estancia de catéteres venosos centrales y las complicaciones en pacientes de terapia intensiva, de los pacientes estudiados (n=397) se mantuvieron libres de infección por una media de 23.7 días <sup>(9,23)</sup>.

No se encontró relación durante el tiempo de cateterización y la probabilidad de infección de acuerdo al número de días ( $r=0.21$ ;  $p>0.1$ ), lo que sugiere que el reemplazo rutinario de catéteres venosos centrales no reduce la incidencia de infecciones asociadas a catéter. <sup>(9,23)</sup>

### **CUIDADO DEL SITIO DE INSERCIÓN**

Existen datos limitados sobre el uso de esponjas impregnadas con clorhexidina (Biopatch) en niños, en un estudio aleatorizado, controlado que incluyo a 705 neonatos, se demostró la disminución en la colonización de las puntas de catéter en aquellos pacientes en los que se utilizo un biopatch, se comparo el grupo con coberturas estándar encontrándose 15 vs 24%; RR=0.6, 95% CI=0.5, pero sin diferencia en la incidencia de sepsis asociada a catéter o en aquella sin germen aislado.

El uso del biopatch se asocio con dermatitis por contacto en los prematuros de muy bajo peso al nacer, efecto que se vio disminuía conforme la edad gestacional fue mayor <sup>(9,24)</sup>

## **8.2. RECOMENDACIONES PARA CATÉTERES UMBILICALES**

### **8.2.1. REEMPLAZO DE CATÉTERES**

- a. Retirar catéter en caso de tener datos de sepsis asociada a catéter, insuficiencia vascular o trombosis, sin colocar uno nuevo en el mismo sitio.
- b. Retirar y no reemplazar catéteres venosos si existen signos de sepsis asociada a catéter o trombosis.
- c. No hay recomendación firme para administrar tratamiento antibiótico a través de un catéter umbilical venoso que se sospeche infectado.
- d. Reemplace el catéter umbilical venoso por uno nuevo cuando hay evidencia de mal funcionamiento. <sup>(9)</sup>



### 8.2.2 CUIDADOS DEL SITIO DE INSERCIÓN DEL CATÉTER

- a. Limpie el cordón umbilical con una solución antiséptica previo a la colocación del catéter. Evite tintura de yodo por el efecto potencial sobre la tiroides neonatal. Otros productos derivados del yodo como la iodopovidona si pueden ser utilizados.
- b. No utilizar ungüentos o cremas tópicas con antibióticos ya que promueve la colonización fúngica y la resistencia microbiana.
- c. Agregar dosis mínimas de heparina en infusión a los catéteres arteriales (0.25 a 1 U/ml)
- d. Retire los catéteres umbilicales tan pronto como sea posible cuando ya no sean necesarios o ante cualquier dato de insuficiencia vascular de las extremidades inferiores. De manera óptima los catéteres arteriales no deben de permanecer más de 5 días.
- e. Los catéteres umbilicales venosos se deben de retirar tan pronto como sea posible, con un máximo de 14 días con un adecuado manejo aséptico.<sup>(9)</sup>

### 8.2.3 HIGIENE DE MANOS Y TÉCNICA ASEPTICA

Para catéteres periféricos de corta estancia, se debe mantener una adecuada higiene de manos antes de la inserción así como para su manipulación, esto nos proveerá de una mejor protección frente a las infecciones asociadas.

Una adecuada higiene de manos se obtiene con el uso de productos basados en alcohol, jabón antibacterial y agua con un enjuague adecuado. <sup>(9,25,26)</sup> Una apropiada técnica aséptica no necesariamente requiere del uso de guantes estériles, se pueden utilizar un par de guantes no estériles en conjunción con una técnica de “no tocar” para la inserción de catéteres periféricos. De cualquier manera el uso de guantes es una recomendación estándar de la administración de salud y medicina ocupacional para prevenir la exposición a productos sanguíneos potencialmente infectados. <sup>(9)</sup>

Comparado con los catéteres venosos periféricos, los catéteres centrales representan un potencial riesgo para infección, razón por lo cuál el nivel de medidas que requiere para prevenir infecciones durante su inserción deben ser más exigentes.

Las precauciones y barreras estériles deben ser mayores, durante la inserción de catéteres centrales, por ejemplo el uso de gorro, cubrebocas, bata estéril, guantes y campos quirúrgicos, con el fin de evitar la infección asociada al catéter. <sup>(9,27,28)</sup>. Sin embargo, la eficacia de estas precauciones durante la inserción de catéteres percutáneos o catéteres de media distancia no se ha demostrado, sin embargo estas precauciones pueden ser aplicables a los catéteres percutáneos. <sup>(9)</sup>

## 8.2.4 ANTISEPSIA DE LA PIEL

La iodopovidona ha sido el antiséptico de mayor uso para la higiene de los sitios de inserción de catéteres venosos y arteriales, sin embargo se ha estudiado el uso de clorohexidina acuosa al 2% que disminuye la incidencia de hemocultivos positivos, comparado con la solución de iodopovidona al 10% o alcohol isopropílico al 70%.

Los productos comerciales con otras concentraciones de clorohexidina pueden no ser efectivos como la tintura de gluconato de clorohexidina al 0.5% no es más eficaz que la iodopovidona al 10%, lo cual se demostró en un estudio aleatorizado realizado en adultos. (9,29,30,31) Sin embargo, en otro estudio aleatorizado que incluyó neonatos, la clorohexidina al 0.5% redujo la colonización IV comparado con la iodopovidona (20/418 vs 38/408 catéteres;  $p=0.01$ ) (32). Este estudio no incluye catéteres centrales venosos y es un número insuficiente para compararlo con los índices de aislamiento en hemocultivo. (9,32)

## 8.3 RECUBRIMIENTO DE CATÉTERES

Los recubrimientos transparentes semipermeables de poliuretano, son los más comunes para la protección de los sitios de inserción de catéteres. Los parches transparentes permiten la visualización continua del sitio de inserción, permiten el baño y la humedad, así como disminuye la frecuencia de cambio en relación a los recubrimientos estándares como gasas o apósitos, además de que optimizan el tiempo del personal ya que reduce el tiempo dedicado al cambio de apósitos.(9,33,34)

En el estudio controlado más grande en relación a los apósitos para catéteres periféricos, se analizó la morbilidad asociada a infección con el uso de parches transparentes en aproximadamente 2,000 líneas, este estudio sugiere una incidencia de colonización de catéteres con apósito transparente de 5.7% al compararse con apósitos de gasa, sin diferencias sustanciales en la colonización del sitio de infección o flebitis. Este estudio sugiere que los apósitos transparentes son seguros para su uso en catéteres periféricos, sin incrementar el riesgo de tromboflebitis.(9)

Se revisó un meta análisis en que se compararon diversos estudios que evaluaron el riesgo de infección asociada a catéter en dos distintos grupos aquellos que utilizaron apósitos de gasa y apósitos transparentes, el riesgo de infección asociada a catéter no fue diferente en ambos grupos. La elección del apósito es una cuestión de preferencia, si hay sangre en el sitio de inserción un apósito de gasa puede ser el más apropiado. (9,33)

En un estudio multicéntrico, se colocaron Biopatch con clorohexidina sobre los catéteres arteriales de corta estancia y los catéteres centrales venosos, con el fin de reducir la colonización y la sepsis asociada a catéter, resultando un factor favorable

para la prevención sin presentar efectos adversos sistémicos por el uso de este parche protector. (9,34)

#### **8.4 USO DE ANTICOAGULANTES**

El uso de soluciones anticoagulantes es ampliamente usado para prevenir la trombosis asociada a catéter, debido a que la fibrina y los trombos se depositan en los catéteres, funcionando como medio de cultivo para bacterias, que colonizan el catéter. El uso de los anticoagulantes está asociado a la infección del catéter intravascular. (9,35,36)

En un meta análisis se evaluó el beneficio de la profilaxis con heparina (3U/ml en NPT, 5,000UI cada 6 o 12hrs en bolo o 2,500UI de heparina de bajo peso molecular subcutánea) en pacientes con catéteres centrales venosos de corta estancia, en los que se demostró que se reduce el riesgo de trombosis asociada a la presencia del catéter central con el uso de heparina. (37) Sin embargo, no se observó diferencia substancial en la incidencia de infecciones asociadas a catéteres, debido a que la mayoría de las soluciones de heparina contienen conservadores con actividad antimicrobiana, cualquier reducción en la incidencia de la sepsis asociada a catéter esta relacionada con el conservador antibacteriano, con la disminución en la incidencia de la formación de trombos o ambos, lo cuál permanece incierto. (9)

La mayoría de los catéteres pulmonares arteriales, umbilicales y venosos centrales se encuentran disponibles con recubrimiento de heparina, la mayoría de estos cuentan con una cobertura de cloruro de benzalconio, que le otorga al catéter una actividad antimicrobiana y provee de un efecto antitrombótico. (9,38,39)

La warfarina también se ha evaluado como factor protector de la sepsis asociada a catéter reduciendo la formación de trombos asociados a catéter. En pacientes con catéteres centrales venosos de largo plazo, dosis bajas de warfarina como 1mg/día reduce la incidencia de trombosis del catéter. No hay datos que demuestren que la warfarina disminuye la incidencia de sepsis asociada a catéter. (9,41,42)

#### **8.5 REEMPLAZO DE CATÉTERES CENTRALES VENOSOS Y PERCUTÁNEOS**

El reemplazo de catéteres en un tiempo programado es un método para reducir las infecciones asociadas a catéter, sin embargo no se ha demostrado que disminuya los índices de presentación. Se revisaron dos estudios, en los que se utilizó la estrategia de cambio de catéter cada 7 días comparado con el cambio de estrategia de catéteres de acuerdo a la necesidad.

Uno de estos estudios incluyó 112 pacientes de UCIN quirúrgicos que necesitaron catéter venoso central, catéteres para arteria pulmonar, o catéteres arteriales periféricos, mientras que en el otro estudio solo se realizó en catéteres subclavios de hemodiálisis.

En ambos estudios, no se observó diferencia en la incidencia de sepsis asociada a catéter en relación al cambio de catéter a los 7 días en relación a los que se cambian de acuerdo al requerimiento. (43,44)

Los cambios intencionados de catéteres, es una estrategia para prevenir la sepsis asociada, se revisó un meta análisis de 12 estudios controlados aleatorizados, en el que la intervención resultó de poca efectividad en la prevención, el reemplazo no es necesario realizarlo de manera rutinaria, ya que en presencia de bacteremia puede ser un factor de riesgo para la diseminación de la infección. (9)

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Polin. R, Saiman. L, Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit, *Neoreviews* Vol 4, No 3, Marzo 2003
2. Coria. J, Glz. N, Saavedra. M, Definiciones de infecciones nosocomiales en pediatría con propósito de vigilancia. En: Coria. J, Gómez-Barreto. D, Saavedra. M, *Avances en el control de infecciones nosocomiales en el paciente pediátrico*, 2005
3. Matías.N, Coria.J, Bases inmunológicas de las infecciones nosocomiales, En: Coria. J, Gómez-Barreto. D, Saavedra. M, *Avances en el control de infecciones nosocomiales en el paciente pediátrico*, 2005
4. Parker. DC, T-cell dependent B-cell activation. *Ann Rev Immunol* 1993; 11:331-334
5. Ezekowitz. R, Hoffman J, Innate immunity. *Curr Op Immunol* 1998; 10:9-53
6. Tomlinson. S, Complement defense mechanism. *Current Op Immunol* 1993; 5:83-9
7. Coria. J, Luévanos. A, Infecciones nosocomiales en el neonato y medidas de prevención. En: Coria. J, Gómez-Barreto. D, Saavedra. M, *Avances en el control de infecciones nosocomiales en el paciente pediátrico*, 2005
8. Donowitz.LG, *Pediatric infection control*, En: Long. S, *Principles and practice of pediatric infectious diseases* 2ed 2003
9. CDC guidelines for prevention of intravascular catheter related infections. 2002
10. Davies. M, Mehr. S, Bacterial colonization of toys in neonatal intensive care cots, *Pediatrics* 2000; 106:18-24
11. Haque. K, Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric critical care med* 2005 Vol.6, No3
12. Hwang. J, Choi. CH, The efficacy of clinical strategies to reduce nosocomial sepsis in extremely low birth weight infants. *Journal Korean Med Sci* 2005; 20: 177-81
13. Flidel.O, Friedman.S Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89:289-92
14. Becerra. A, Macías.M, Mecanismos de Resistencia Bacteriana. En: Coria. J, Gómez-Barreto. D, Saavedra. M, *Avances en el control de infecciones nosocomiales en el paciente pediátrico*, 2005, 253-274
15. Baridó MR, Rangel. FS, *Manual de prevención y control de infecciones hospitalarias*. 18-22pp
16. Mandell, Douglas and Bennett's, *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2000, 5<sup>th</sup> edition Churchill Livingstone
17. Kaye, K., Fraimow, H., *Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, Molecular Mechanisms and Clinical Management. Infectious Diseases Clinics of North America*. 2000; Vol 14, Number 2, 293-319

18. Pickering LK, Dajani AS. *Infectious Diseases Clinics of North America* 1992, Vol 6, Number 1, 197-217
19. Cotallo, C., Ibañez, A., *Protocolo diagnóstico terapéutico de la sepsis neonatal. Bol Pediatr* 2006; 46 (1):125-134
20. Krauss AN, Albert RF, Kannan MM. Contamination of umbilical catheters in the newborn infant. *J Pediatr* 1970;77:965--9.
21. Landers S, Moise AA, Fraley JK, Smith EO, Baker CJ. Factors associated with umbilical catheter-related sepsis in neonates. *Am J Dis Child* 1991;145:675--80.
22. Balagtas RC, Bell CE, Edwards LD, Levin S. Risk of local and systemic infections associated with umbilical vein catheterization: a prospective study in 86 newborn patients. *Pediatrics* 1971;48:359--67.
23. Stenzel JP, Green TP, Fuhrman BP, Carlson PE, Marchessault RP. Percutaneous central venous catheterization in a pediatric intensive care unit: a survival analysis of complications. *Crit Care Med* 1989;17:984--8.
24. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* 2001;107:1431--6.
25. Pittet D, Hugonnet S, Harbath S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 2000; 356: 1307-9.
26. Larson EL, Rackoff WR, Weiman M, et al. APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 1995;23:251-69.
27. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305-9.
28. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 231-3.
29. Clemence MA, Walker D, Farr BM. Central venous catheter practices: results of a survey. *Am J Infect Control* 1995; 23:5-12.
30. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991; 338: 339-43.
31. Humar A, Ostromecki A, Direnfeld J, et al. Prospective randomized trial of 10% povidone-iodine versus 0.5% tincture of chlorhexidine as cutaneous antisepsis for prevention of central venous catheter infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1001-7.
32. Garland JS, Buck RK, Maloney P, et al. Comparison of 10% povidone-iodine and 0.5% chlorhexidine gluconate for the prevention of peripheral intravenous catheter colonization in neonates: a prospective trial. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 510-6.

33. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing: a meta-analysis of the infection risks. *JAMA* 1992; 267: 2072-6.
34. Maki DG, Mermel LA, Klugar D, et al. The efficacy of a chlorhexidine impregnated sponge (Biopatch) for the prevention of intravascular catheter-related infection a prospective randomized controlled multicenter study. Presented at the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario, Canada: American Society for Microbiology, 2000.
35. Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994; 271: 1014-6.
36. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998; 114:207-13.
37. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998;113: 165-71.
38. Mermel LA, Stolz SM, Maki DG. Surface antimicrobial activity of heparin-bonded and antiseptic-impregnated vascular catheters. *J Infect Dis* 1993; 167: 920-4.
39. Pierce CM, Wade A, Mok Q. Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26: 967-72.
40. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8.
41. Boraks P, Seale J, Price J, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1998; 101: 483-6.
42. Collin J, Collin C. Infusion thrombophlebitis. *Lancet* 1975; 2: 458.
43. Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, Cerra F. Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 1990; 18: 1073-9.
44. Uldall PR, Merchant N, Woods F, Yarworski U, Vas S. Changing subclavian haemodialysis cannulas to reduce infection. *Lancet* 1981; 1: 1373.
45. Cook D, Randolph A, Kernerman P, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997; 25: 1417-24.

46. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 1992; 327: 1062-8.