

Estrategias de prevención de infecciones tardías en unidades de cuidados intensivos neonatales

Infection prevention strategies in neonatal intensive care units

Soledad Urzúa¹; Alberto Toso¹

Resumen

Introducción: la sepsis tardía (ST) sigue siendo un problema relevante en las unidades de cuidados intensivos de neonatología (UCIN), especialmente en recién nacidos (RN) menores de 1500 g o RN de muy bajo peso al nacer (RNMBPN). **Método:** se realizó una búsqueda de la mejor evidencia disponible respecto a las estrategias de prevención de infecciones en unidades de cuidados intensivos neonatales. **Resultados:** se han descrito diversas estrategias para intentar disminuir su incidencia, entre estas se incluye el uso de vacunas en el embarazo, profilaxis con fluconazol y uso de probióticos. Han demostrado utilidad otras medidas destinadas a reducir y racionalizar el uso de antibióticos, la creación de equipos especializados y la incorporación de *bundles* a la práctica clínica. **Conclusiones:** Este artículo resume la evidencia actualmente disponible y proporciona herramientas que pueden ser utilizadas en la práctica cotidiana dentro de las UCIN.

Palabras clave: sepsis; infección; prevención; antimicrobial stewardship; bundles; prematurez.

Abstract

Introduction: Late-onset sepsis (LOS) has been an important problem in every neonatal intensive care unit (NICU). Very low birthweight infants are the most affected. **Methods:** Best available evidence on strategies to prevent infections in neonatal intensive care units were searched. **Results:** Several strategies have been described to try to reduce LOS incidence. These strategies include vaccines during pregnancy, prophylactic use of fluconazole and probiotics. Also, reduce and rationalize the use of antibiotics (antimicrobial stewardship), create specialized teams and incorporate bundles into clinical practice have been proven to be useful. **Conclusions:** This article summarizes the evidence currently available and provides tools that can be used in daily NICU practice.

Keywords: sepsis; infection; prevention; antimicrobial stewardship; bundles; premature birth.

Fecha de envío: 24 de julio de 2019 - Fecha de aprobación: 27 de septiembre de 2019

Introducción

Las infecciones en UCIN son causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos hospitalizados, especialmente los recién nacidos prematuros extremos. En la red neonatal Neocosur las infecciones son la principal causa de muerte de RNMBPN luego de su ingreso a UCIN. Se describe que en el periodo 2007-2016 hasta un 24% de las muertes posterior al ingreso a UCIN podrían atribuirse a infecciones (Toso *et al.*, 2018). Después de la implementación de las guías de prevención y de la profilaxis intraparto contra *Streptococcus grupo B*, se ha logrado disminuir considerablemente

las infecciones precoces. En cambio, en infecciones adquiridas más tardíamente (después de las 72 h), aún hay mucho que avanzar sobre todo en lo referente a su prevención y manejo.

Se define ST como un cuadro clínico sugerente de sepsis asociado a un hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo después de las 72 horas de vida. Se incluye como ST tanto a recién nacidos que estando en su casa se enferman como a recién nacidos hospitalizados.

(1) Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
Autor de correspondencia: altoso7@gmail.com



La incidencia de la ST fluctúa entre el 0,61% al 27% de los RN hospitalizados según las diferentes publicaciones internacionales (Dong *et al.*, 2015).

En Chile, nacen aproximadamente 2500 RN menores de 1500 gramos (RNMBPN) al año. La mortalidad neonatal da cuenta de casi dos tercios de la mortalidad infantil, llegando a 5,2 por 1000 RNV. De los RN fallecidos, cerca del 40% son RNMBPN, por lo tanto, la influencia que este grupo de pacientes tiene en la mortalidad infantil es muy relevante. Según datos obtenidos en la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), hubo más de 1300 casos de infecciones comprobadas en los recién nacidos durante el año 2014, cifra probablemente subvalorada y que no permite cuantificar con claridad el problema en RNMBPN. Si bien no se conoce con exactitud la magnitud del problema, en la red Neocosur, que incluye a 30 centros neonatales en Sudamérica y a 10 centros en Chile, la incidencia de sepsis tardía alcanza, en la mayoría de los centros, al 20% de los RNMBPN (Escalante *et al.*, 2018).

Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado en la unidad de neonatología del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, la tasa de sepsis tardía en los años 2011 y 2012 fue de 5,2 por 1000 RNV afectando al 20,9% de los < 1500 gramos.

Los agentes más frecuentemente aislados en ST son *Staphylococcus epidermidis* (o *S. coagulans* negativo SCoN), *Staphylococcus aureus*, bacilos gram negativos y *Cándida* sp. Si bien el SCoN es el más frecuente en prácticamente todas las series descritas, esto puede variar, existiendo algunas diferencias entre países desarrollados y en vías de desarrollo (Dong *et al.*, 2015) (Figura 1).

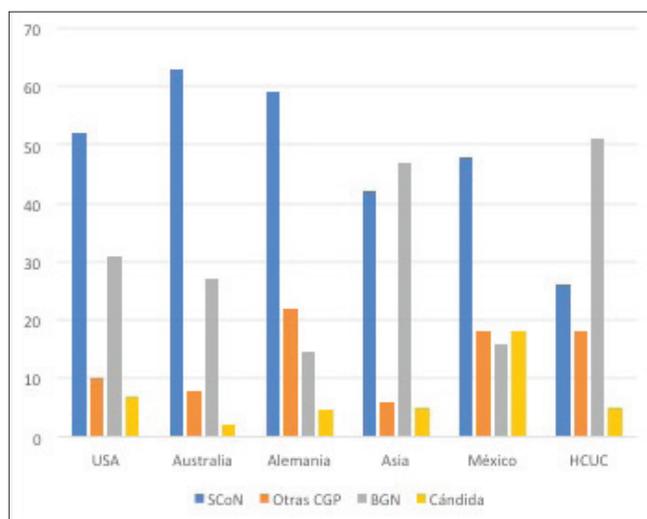


Figura 1: Agentes causales más frecuentes en Sepsis tardía por etiología y país. Adaptada de Dong *et al.*, 2015. SCoN: *Staphylococcus coagulans* negativo, CGP: Cocceas gram positivas, BGN: Bacilos gram negativos, HCUCh: Hospital Clínico Universidad Católica.

La mortalidad de la ST es alta, más aún en RNMBPN. Dentro de los factores que influyen están: foco de infección, duración de ventilación mecánica, microorganismo involucrado, edad en que se presenta la infección, compromiso del sistema nervioso central, entre otros. Es así como la mortalidad asociada a bacteremias por bacilos gram negativos es la más alta (20-74%), seguida por *Cándida* (32-50%) y llegando a valores mucho más bajos en infecciones por SCoN (1%) (Karlovicz *et al.*, 2000). Además de comprometer la vida del RN, estas infecciones pueden contribuir a la aparición de otras consecuencias y complicaciones a largo plazo (Cantey *et al.*, 2015) (Tabla1).

Conocer las características de nuestros pacientes, el perfil epidemiológico de los microorganismos más frecuentes en conjunto con la incorporación de conductas y protocolos de prevención es fundamental para lograr incorporar estrategias que nos permitan un mejor control de infecciones, especialmente aquellas asociadas a la atención en salud.

En esta revisión realizaremos una revisión de las principales estrategias descritas para la prevención de ST y el uso racional de antimicrobianos. Estas medidas son:

- 1.- Inmunizaciones
- 2.- Probióticos
- 3.- Profilaxis con fluconazol para prevención de infecciones por *Cándida*
- 4.- Vigilancia en el uso de antibióticos
- 5.- Higiene de manos
- 6.- Bundles
- 7.- Equipos multidisciplinarios especializados en supervisión y control de infecciones

Estrategias de prevención de infecciones en UCIN

1. Inmunizaciones

La tos convulsiva y la influenza son enfermedades que pueden causar una alta morbimortalidad durante los primeros meses de vida. El RN es incapaz establecer una respuesta efectiva contra patógenos que lo infecten debido a su sistema inmune aún inmaduro. Por lo tanto, los anticuerpos transferidos por la madre tienen una gran relevancia durante los primeros meses de vida y en su ausencia, puede significar el desarrollo de una enfermedad grave que comprometa su vida.

La tos convulsiva sigue siendo una infección que puede afectar severamente a menores de 6 meses. Desde el año 2002 la incidencia se ha estabilizado en aproximadamente 7 casos por cada 100 mil habitantes, con un aumento de los casos entre los años 2011 a 2013, donde llegó hasta 33,1/100.000, siendo los menores

Tabla 1: Efectos adversos asociados a Infecciones en recién nacidos. Adaptado de Cantey *et al.*, 2015.

Efecto	Estudios	Efecto ajustado
Mortalidad	Stoll <i>et al.</i> , 1996 Stoll <i>et al.</i> , 2002 Makoul, 2002	↑ 2,4 veces ↑ 2,6 veces ↑ 2,0 veces
Alteración del neurodesarrollo	De Haan, 2013 Mitha, 2013 Schlapbach, 2011 Stoll, 2004	OR 4,8 (1,5-15,9) OR 2,2 (1,5-3,1) OR 3,2 (1,2-8,5) OR 1,4 (1,3-2,2)
Estadía hospitalaria	Stoll <i>et al.</i> , 1996 Stoll <i>et al.</i> , 2002 Makoul, 2002 Atif, 2008	↑ 19-22 días ↑ 18,6 días ↑ 27 días ↑ 9,2 días
Incremento costos	Payne <i>et al.</i> , 2004 Donovan, 2013	↑ US\$ 54.539 ↑ US\$ 16.800

de 1 año los más afectados, llegando a una tasa de 137,7/100.000 habitantes en el año 2015. De este grupo, el 82% corresponde a menores de 6 meses (Villena *et al.*, 2017).

Varios estudios han demostrado que al vacunar a mujeres durante el embarazo contra *B. pertussis* (vacuna acelular) se produce un aumento en los títulos de anticuerpos de tipo IgG con la consecuente elevación de estos en el RN. Este efecto no se observa si la vacuna se administra antes del embarazo ya que probablemente al vacunar en el 2^{do} o 3^{er} trimestre, se logra inducir niveles más elevados de IgG con el consecuente traspaso al feto. No se ha demostrado efectos adversos significativos en la madre ni en el RN, así como tampoco a largo plazo en lactantes.

Considerando esto, la recomendación del CDC y actualmente en Chile es vacunar a toda mujer en cada embarazo, entre las 27 y las 36 semanas de gestación independientemente de si ha sido o no vacunada anteriormente. Si no recibe la vacuna durante el embarazo, esta debe ser administrada a la madre inmediatamente después del parto, aunque el efecto no es el mismo.

En relación a influenza, se ha demostrado que vacunando a mujeres embarazadas después de las 13 semanas de gestación disminuye el riesgo de enfermedad en aproximadamente un 60% en los menores de 6 meses, lo que hace recomendable su administración (Madhi *et al.*, 2014). Se recomienda entonces vacunar a embarazadas después de las 13 semanas de embarazo durante periodo estacional de riesgo.

Cabe señalar que durante el embarazo ambas vacunas pueden ser administradas en conjunto en forma segura.

Es importante destacar que en las unidades de cuidados intensivos neonatales, todo el personal debe vacunarse contra la influenza, dado el riesgo de transmisión a pacientes sin una inmunidad adecuada.

2. Probióticos

La OMS define probióticos como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped.

Dentro de los más utilizados están los del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) GG y *Bifidobacterium lactis* (*B. Lactis*).

Varios estudios han sugerido que tienen un rol importante en la inmunidad a nivel digestivo y respiratorio, por lo que su uso pudiese contribuir al manejo y prevención de enfermedades infecciosas. Dado que los RNMBP tienen una colonización intestinal bacteriana diferente y frecuentemente son sometidos al uso de antibióticos que afecta directamente su microbioma, se piensa que los probióticos podrían modificar la microbiota y la respuesta inmune del recién nacido. Esto reduciría el riesgo de colonización por bacterias patógenas y posterior desarrollo de sepsis y/o enterocolitis necrotizante (ECN).

Si bien, el uso de probióticos ha demostrado reducir la incidencia de ECN en múltiples estudios, la evidencia de que su uso disminuye el riesgo de infecciones es menos contundente. Recién en el año 2016, Rao publicó un metaanálisis con 37 RCT y 9416 recién nacidos, demostrando una disminución significativa de sepsis tardía, con un RR 0.86 (IC 0.78-0.94) y un NNT de 44 (Rao *et al.*, 2016). Posteriormente, en el año 2018, van den Akker publica un "network metaanálisis", incluyendo 51 RCT y 11231 prematuros (van den Akker *et al.*, 2018). Este tipo de estudios, recientemente incorporados a la evidencia médica, aporta información detallada que permite combinar estrategias que originalmente no fueron evaluadas. Dentro de las conclusiones de este "network metaanálisis" destaca que sólo en 2 estudios disminuyó la incidencia de sepsis tardía. Este efecto se pudo observar al combinar *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, y *L. acidophilus* o *B. longum*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus R* y *S. boulardii*. Sin embargo, este análisis no permite determinar con certeza de que cepas o combinación de éstas produce algún efecto determinado.

Por lo tanto, si bien aparentemente el uso de probióticos tendría un efecto en prevenir y disminuir el riesgo de sepsis tardía, no está claro cuál es la combinación de probióticos, dosis, vía y tiempo de uso adecuados para recomendar su utilización de rutina.

En contraparte, se realizó una revisión sistemática de reportes y series de casos clínicos acerca de los posibles efectos adversos del uso de probióticos. Se describen 60 casos y 7 series de casos con un total de 93 pacientes. La fungemia fue la complicación más frecuentemente descrita y la sepsis por *Lactobacilos* en RN fue asociada a *Bifidobacterium*. Los autores de este estudio concluyen que el uso de probióticos no debiese ser considerado exento de riesgos sobre todo para cierto grupo de pacientes, incluyendo RN prematuros (Costa *et al.*, 2018).

3. Profilaxis con fluconazol para prevención de infecciones por *Cándida*

Varios estudios prospectivos en que se ha utilizado fluconazol profiláctico han demostrado disminuir la colonización (desde 30-60 a 10-20%) y enfermedad invasora por *Cándida* (desde 13-20 a 0-4%) en RN prematuros menores de 1500 g. (Kaufman *et al.*, 2001; Manzoni *et al.*, 2007), sin signos de toxicidad ni aumento de la resistencia demostrada a fluconazol.

En el año 2014, Benjamin publicó un ensayo clínico randomizado, doble ciego, comparando el uso de fluconazol con placebo en menores de 750 g con seguimiento posterior. Si bien, el estudio mostró una menor incidencia de candidiasis invasiva, no logró evidenciar diferencias en el resultado combinado de candidiasis o muerte ni en el pronóstico neurológico a largo plazo entre ambos grupos (Benjamin *et al.*, 2014).

Esta estrategia debe considerarse frente a ciertas circunstancias y grupos de riesgo, teniendo en cuenta la incidencia de candidiasis invasora que cada unidad tiene, el peso de nacimiento, uso de antibióticos previos, uso de bloqueadores H₂ y corticoides, asociación con enterocolitis necrotizante, accesos centrales, entre otros. En nuestra unidad, dado que la incidencia de candidiasis sistémica es menor al 10%, la indicación de fluconazol profiláctico se reserva para menores de 25 semanas de edad gestacional, que tengan un acceso central y utilicen antibióticos por más de 36 h y en menores de 28 semanas que cursen con enterocolitis necrotizante perforada.

4. Vigilancia en el uso de antibióticos

La vigilancia en el uso de antibióticos o *Antimicrobial stewardship* como se describe originalmente, es un concepto que involucra la coordinación de distintas intervenciones destinadas a medir y mejorar el uso apropiado de antimicrobianos. Promueve la selección adecuada, dosis, vía y duración de un determinado tratamiento antibiótico, de manera de lograr el resultado deseado, minimizando la toxicidad, los efectos adversos, los costos y limitando la resistencia bacteriana.

En este aspecto, existe fuerte evidencia sobre los efectos adversos relacionados al uso indiscriminado de antibióticos, así como, respecto a protocolos que apuntan al uso de esquemas antibióticos más selectivos para evitar efectos no deseados y resistencia antibiótica.

a) Uso prolongado de antibióticos y efectos a corto plazo:

Existen varios estudios que han mostrado como el uso prolongado de antibióticos (más de 5 días), sin infección confirmada, aumenta el riesgo de ECN, sepsis tardía y muerte (Cotten *et al.*, 2009; Alexander *et al.*, 2011; Kuppala *et al.*, 2011) (Tabla 2).

b) Uso prolongado de antibióticos y efectos a largo plazo:

En una cohorte histórica de más de 13.000 RNMBPN, donde el 84,9% recibieron antibióticos, se demostró que el uso de antibióticos en forma empírica, sin confirmar infección, aumentó la mortalidad, el daño pulmonar crónico y la retinopatía del prematuro (Ting *et al.*, 2016) (Tabla 2).

c) Restricción de uso de antibióticos de amplio espectro:

El uso de cefotaxima (cefalosporina de 3^{ra} generación) se ha relacionado con mayor mortalidad a toda edad gestacional y colonización intestinal y respiratoria por bacilos gram negativos resistentes, sobre todo *Enterobacter cloacae* resistente a cefotaxima (De Man *et al.*, 2000; Clark *et al.*, 2006).

Además, se ha observado un aumento significativo de la colonización rectal y de las infecciones invasoras por *Cándida*, con alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo (Benjamin *et al.*, 2006; Saiman *et al.*, 2001).

El uso de carbapenémicos también se ha asociado a colonización e infección por *Cándida* (Benjamin *et al.*, 2003).

Con relación a vancomicina, existen al menos 2 estudios que demuestran que el uso de vancomicina en forma empírica aumenta significativamente el riesgo de colonización e infección por bacilos gram negativos (Van Houten *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2010).

d) Protocolos de uso restrictivo de antibióticos:

Actualmente se promueve el desarrollo de protocolos de manejo antibiótico que incorporen esquemas empíricos que consideren la flora bacteriana local de cada UCIN.

En general, las UCIN tienen bacterias con patrones de sensibilidad y resistencia que son diferentes a los de otros servicios dentro de un mismo hospital, probablemente debido a que los pacientes se van colonizando paulatinamente desde el nacimiento.

Como ejemplo de esto, en la UCIN del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, prácticamente no existe aislamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) y la sensibilidad a aminoglicósidos como gentamicina y amikacina alcanzan el 92 y 98% respectivamente.

En el año 2011, Chiu evaluó un protocolo de uso restrictivo de vancomicina, en el cual la terapia empírica inicial consideraba el uso de nafcillina u oxacilina y gentamicina, reservando el uso de vancomicina para pacientes muy graves o con aislamiento de SCoN (Chiu *et al.*, 2011). Con esta conducta, se logró una disminución de un 35 y 62% del uso de vancomicina en dos hospitales. No se observó aumento de infecciones ni de mortalidad.

Además, se ha podido demostrar que es puede ser seguro suspender antibióticos a las 48 h desde su inicio, frente a cultivos negativos, sin que aumente la morbimortalidad (Astorga *et al.*, 2018).

En año 2017 publicamos la experiencia de incorporar una serie de medidas destinadas al control de infecciones y al uso racional de antibióticos en la UCIN del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Estas medidas incluían un esquema empírico para sepsis tardía basado en el uso de cloxacilina y amikacina, el uso restrictivo de antibióticos de amplio espectro (vancomicina y cefotaxima) y la suspensión de antibióticos a más tardar a las 48 h si los cultivos eran negativos. Con estas intervenciones se logró una disminución significativa de las infecciones sin aumentar la morbimortalidad. Además, se observó una disminución significativa en el uso de vancomicina, cefotaxima y costos económicos asociados (Urzúa *et al.*, 2017) (Tabla 3).

Tabla 2: Efectos del uso de antibióticos a corto y largo plazo. Adaptado de: Cotten *et al.*, 2009; Kuppala *et al.*, 2011; Ting *et al.*, 2016. ECN: enterocolitis necrotizante, EPC: enfermedad pulmonar crónica, ROP: Retinopatía del prematuro.

Resultado	OR (IC)
ECN o Muerte	1,30 (1,10-1,54)
Sepsis tardía	2,45 (1,28-4,69)
Sepsis, ECN o muerte	2,66 (1,12-6,3)
Mortalidad, EPC y ROP	1,18 (1,13-1,23)
Mortalidad	2,04 (1,87-2,21)
EPC	1,04 (1,00-1,10)
ROP (>o=3)	1,18 (1,06-1,32)

Tabla 3: Características generales de todos los de los RN hospitalizados en los periodos pre y post intervención. Adaptada de Urzúa *et al.*, 2017.

Variable	CONTROL	INTERVENCIÓN	p
RNV	2100	2345	
Hospitalizados	269	356	<0,05
Peso	2425	2033	ns
EG (semanas)	34	31	<0,05
Episodios Infección	51	35	<0,05
RN infectados	37	29	ns
Infecciones x 1000 RNV	14,3	8,5	<0,05
Sepsis tardía	5,7	2,9	ns
Fallecidos	0	1	ns
Días Hospitalización	61	48	ns

5. Bundles

Bundles se refiere a un grupo de prácticas o medidas que, aplicadas en conjunto, logran mejorar la calidad de los cuidados de los pacientes. Estas prácticas son necesarias para proporcionar un cuidado más seguro y eficiente; cada elemento que es en sí mismo fundamental, al asociarse a otros igualmente importantes, mejoran aún más los resultados. Este conjunto de medidas debe ser pequeño y conciso, idealmente entre 3 a 5 prácticas basadas en la evidencia y deben ser realizados en el mismo lugar y tiempo.

En RN, se ha descrito el uso de *bundles* para disminuir infecciones asociadas a la atención de salud desde hace varios años y existen numerosas publicaciones que avalan su implementación. La mayoría de estos se relacionan a la instalación y cuidados de catéteres venosos centrales para disminuir las infecciones del torrente sanguíneo (ITS-CVC) (Schulman *et al.*, 2011) (Tabla 4).

En el año 2018, Payne publicó un metaanálisis que incluyó 24 estudios y demostró que con la incorporación de *bundles*, la incidencia de ITS-CVC se redujo en un 60%. (RR 0,40; IC 0,31 a 0,51; p<0,00001) (Payne *et al.*, 2018).

Por otra parte, Azab realizó un estudio prospectivo en una UCIN evaluando la incidencia de neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVM) antes y después de la incorporación de *bundles*. Dentro de las medidas que se incorporaron a los *bundles* estaban: elevar cabeza 30°, manejo y succión del tubo endotraqueal con técnica estéril, cambio de circuito sólo si está dañado o manchado, aseo de boca con suero fisiológico y aspiración bucofaringea antes de la aspiración del tubo endotraqueal y evaluación diaria de necesidad de conexión a ventilación mecánica invasiva. El estudio

mostró una disminución de la incidencia de NAVM de 36,4 a 23 neumonías por 1000 días de VM (RR 0,56; IC 0,408-0,782; p=0,0006) y una reducción en los días de VM (Azab *et al.*, 2015).

Tabla 4: Bundles para manejo de CVC: inserción y mantención. Adaptado de Schulman *et al.*, 2011.

Bundles Inserción CVC	Bundles Mantención CVC
a) Contar con un KIT de inserción de CVC que contenga todo lo que se va a utilizar	a) Realizar higiene de manos apropiada antes y después de acceder al CVC o antes y después de cambiar la cobertura.
b) Higiene de manos con anti-sépticos recomendados.	b) Evaluar diariamente el sitio de inserción buscando signos de infección.
c) Uso de barreras de protección y campos estériles	c) Si el parche o cobertura del CVC esta sucia, húmeda o suelta, cámbiela y desinfecte la piel alrededor del sitio de infección con una solución antiséptica apropiada.
d) Desinfección de piel con solución apropiada antes de la inserción del CVC	d) Use y cambie los conectores y tubos estandarizados.
e) Uso de cobertor transparente semipermeable o gasa estéril en sitio de inserción.	e) Use técnica estéril para manipular e ingresar al CVC.
	d) Revisar diariamente la necesidad del CVC y retírelo cuando no lo ocupe más.

6. Higiene de manos

Múltiples estudios han demostrado que la implementación de programas de higiene de manos disminuye las infecciones asociadas a la atención de salud. Se han publicado estudios evaluando higiene de manos con diferentes técnicas y a pesar de la variabilidad y limitaciones de cada uno, casi todos demostraron una reducción significativa de las infecciones y de la transmisión de estas, tanto en unidades de cuidados intensivos de adultos como de recién nacidos.

Ehrenkranz demostró que la transmisión de bacilos gram negativos de la piel de un paciente colonizado a un catéter a través de las manos de enfermeras fue de sólo 17% después del uso de alcohol gel versus 92% cuando la higiene de manos se realizó con agua y jabón (Ehrenkranz *et al.*, 1991).

Varios otros estudios, han comparado la eficacia de los distintos métodos utilizados en la higiene de manos. La mayoría ha demostrado también que el uso de alcohol gel comparado con el lavado de manos utilizando jabón es superior en reducir la carga bacteriana exceptuando pacientes portadores o infectados

por *C. difficile*, donde el lavado de manos con agua y jabón es lo recomendado, dado que el alcohol tiene baja actividad contra las esporas (Diomedei *et al.*, 2017).

7. Equipos multidisciplinarios especializados en supervisión y control de infecciones

La existencia de “equipos” multidisciplinarios especializados ha demostrado mejorar las prácticas y los resultados en diferentes áreas de la medicina (Sinsky *et al.*, 2015). En este modelo de trabajo, los diferentes integrantes del equipo juegan un rol fundamental en el cuidado del paciente. Generalmente es liderado por un médico o una enfermera. En estos equipos participan distintos profesionales o trabajadores de la salud aportando cada uno desde su área de conocimiento.

La evidencia recomienda la existencia de estos equipos especializados para el mejor manejo de los pacientes y en el caso de las infecciones, no parece ser la excepción.

En la UCIN del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica se creó el equipo de supervisión y control de infecciones neonatales el año 2014. Este equipo está liderado por un neonatólogo experto en infecciones neonatales y participan además neonatólogos, infectólogos pediátricos, enfermeras del servicio de neonatología, enfermeras del comité de IAAS del hospital y un químico farmacéutico.

Los objetivos de trabajo de este equipo incluyen:

1. supervisar a todos los pacientes con algún tipo de invasión (catéter, ventilador o sonda urinaria) y realizar recomendaciones con relación a la mantención y/o retiro de dispositivos.
2. analizar a todos los pacientes que reciban tratamiento antibiótico (empírico o no) y realizar recomendaciones en cuanto a su mantención, suspensión y duración.
3. apoyo en “crisis” frente a posibles brotes o aumento inesperado de casos de infecciones.
4. creación de *bundles* y pautas de prevención y manejo de infecciones.

Para lograr esto, el equipo se reúne cada semana y realiza una visita a todos los pacientes hospitalizados “al lado” de la cuna del paciente. Al final de la visita, se realizan las recomendaciones que surjan de la discusión y se analizan situaciones especiales.

Desde que se creó el equipo, se ha logrado una disminución significativa de las infecciones asociadas a la atención de salud, así como del uso de antibióticos de amplio espectro y los días de tratamiento en infecciones confirmadas. Además, se han creado guías de manejo para infecciones por bacilos gram negativos y de uso de antibióticos en pacientes conectados a ECMO.

Áreas de controversia

A pesar de toda la evidencia disponible, aún hay temas en los que no se han podido establecer recomendaciones o los resultados que se han obtenido en los diferentes estudios son controversiales.

Dentro de estos temas, el uso de lactoferrina aún se discute y es fuente de evaluación.

Lactoferrina (LF) es una glicoproteína producida por células epiteliales de mucosas y está presente en varios fluidos corporales como saliva, lágrimas y leche materna. También se describe su presencia en neutrófilos y en pequeñas cantidades en el plasma sanguíneo. Una vez que la LF ha cumplido su vida media, es transportada a través de la sangre hacia el hígado, donde es reconocida por receptores específicos que la retiran de la circulación. En la LM se encuentra en una concentración de 1 mg/mL y en el calostro, alcanza concentraciones altas que llegan a 7 g/L. Existe LF comercialmente disponible derivada de bovino (70% semejanza con la humana).

Es considerada un antimicrobiano de amplio espectro, que actúa a través de distintos mecanismos como: bloqueo de la adhesión bacteriana a las células huésped, modulación de la producción de citoquinas de células intestinales, interacción directa con lipopolisacárido bacteriano y glicosaminoglicano de virus encapsulados entre otras.

Considerando estas características, se han realizado varios estudios para evaluar los efectos de suplementar lactoferrina en infecciones. Uno de ellos está publicado en el año 2009 por Manzoni, estudio prospectivo, doble ciego, llevado a cabo en 11 unidades de cuidados intensivos neonatales. Incluyó 472 RNMBPN, de los cuales aproximadamente 1/3 recibió LF, 1/3 LF asociado a *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y 1/3 placebo. Los resultados mostraron que el uso de LF sola y asociada a *Lactobacillus rhamnosus* disminuyeron significativamente la incidencia de sepsis tardía, con un NNT de 9 y 8 respectivamente (Manzoni *et al.*, 2009).

Posteriormente, un metaanálisis publicado en el 2017 confirma este resultado (Pammi *et al.*, 2017); sin embargo, recientemente han sido publicado los resultados del estudio denominado "ELFIN Trial".

Este fue un ensayo clínico, randomizado, realizado en 37 hospitales del Reino Unido. Este estudio comparó el uso de LF versus placebo (sucrosa) desde de las 72 horas de vida hasta las 34 semanas de edad gestacional. Incluyó a RN menores de 32 semanas de edad gestacional. El resultado primario fue sepsis tardía confirmada o clínica. Participaron 2203 RN, 1098 en el grupo LF y 1101 en el grupo placebo. En el grupo que recibió LF hubo 316 (29%) casos de ST confirmada o clínica comparado con 334 (31%) en el grupo

control ($p=0,233$). Además, se reportaron 2 casos que presentaron efectos adversos considerados serios y posiblemente relacionados al uso de LF (sangre en deposiciones y muerte por perforación intestinal) (ELFIN trial investigators group, 2019).

Finalmente, se publicó un metaanálisis donde se evalúa la LF para el tratamiento de ECN y sepsis neonatal como complemento al tratamiento antibiótico. Los autores no lograron identificar estudios elegibles que evaluaran la LF como tratamiento para sepsis neonatal o ECN y no recomiendan realizar otros estudios con este fin (Pammi *et al.*, 2019).

Recomendaciones de sociedades científicas

Varias sociedades científicas, tanto a nivel nacional como internacional, han elaborado recomendaciones y directrices relacionadas con la prevención de infecciones y uso racional de antibióticos.

La OMS ha elaborado pautas sobre la higiene de manos en la atención hospitalaria basada en la evidencia científica disponible para disminuir así las IAAS. En estas se incluyen elementos teóricos, prácticos y de evaluación del procedimiento.

Tanto el centro para el control de enfermedades (CDC) como la sociedad de enfermedades infecciosas de América (IDSA), han desarrollado programas y guías en *antimicrobial stewardship* que sugieren la implementación de intervenciones que regulen el uso de antibióticos para reducir su uso inapropiado y la resistencia a estos en la UCIN (Barlam *et al.*, 2016).

La Sociedad Chilena de Infectología y la Sociedad Chilena de Pediatría, a través de la revista Chilena de Infectología y la revista Chilena de Pediatría respectivamente, han publicado diversos artículos relacionados con el uso racional de antibióticos, inmunización en embarazo y prevención de infecciones. (Sandoval *et al.*, 2015; Villena *et al.*, 2017; Urzúa *et al.*, 2017;).

Recomendaciones

1. Durante el embarazo, deben administrarse las vacunas contra *B. pertussis* e Influenza estacional según las recomendaciones del CDC y Ministerio de Salud.

2. Para el uso de probióticos aún es necesario dilucidar cual combinación es la más apropiada, dosis, duración etc. A pesar de los posibles beneficios de su uso, existe el riesgo teórico de sepsis bacteriana, que, si bien no se ha documentado claramente, es una de las razones por las cuales su uso no se ha masificado. Sin perjuicio de esto, cada unidad debe evaluar la importancia de este problema en su centro y la eventual necesidad de utilizarlos.

3. Reservar el uso de fluconazol profiláctico para unidades con una incidencia de candidiasis sistémica igual o superior a 10% y/o frente a la asociación de factores de riesgo como peso bajo 1500 g al nacer, uso prolongado de antibióticos, uso de catéteres intravasculares, enfermedad y cirugía digestiva, uso de corticoesteroides y bloqueadores H₂ y colonización gastrointestinal.

4. Cada UCIN debe desarrollar protocolos propios destinados a restringir el uso de antibióticos, evitando el uso de vancomicina, cefotaxima y carbapenémicos. Cefotaxima se sugiere reservar para meningitis por BGN y vancomicina en aislamiento de SCoN o sepsis grave con compromiso vital. Esto busca disminuir el riesgo de los efectos a corto y largo plazo de los antibióticos.

5. Si la UCIN tiene baja incidencia de SAMR, oxacilina puede ser considerada como una alternativa de terapia empírica, asociado a amikacina.

6. La terapia empírica debe ser suspendida a las 48 h si todos los cultivos son negativos y es posible descartar la infección por la evolución clínica. Para suspender antibióticos es importante considerar el método utilizado para la toma de hemocultivos. Con los sistemas automatizados actualmente existentes, tipo "Bact alert" y asegurando una técnica de toma de muestra adecuada con un volumen de sangre de 1 ml, la sensibilidad de los hemocultivos alcanza el 98%, cuando la carga bacteriana es de 4 UFC/mL (Sche- lonka *et al.*, 1996).

7. La incorporación de *bundles* en el manejo cotidiano de pacientes portadores de un catéter venoso central y/o conectado a ventilación mecánica, disminuye significativamente la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo y de neumonías respectivamente. Otros *bundles* para instalación o manejo de catéter urinario permanente también debiesen ser implementados.

8. Se recomienda el uso de alcohol gel como alternativa de elección para la higiene de manos cuando estas están visiblemente limpias y debe ser aplicado en los "5 momentos" relacionados a la atención del paciente: antes del contacto con el paciente, antes de algún procedimiento limpio o aséptico, después de exponerse a fluidos corporales, después del contacto con el paciente y después de contacto con el entorno del paciente. La excepción a esta recomendación es la portación o infección por *C. difficile*.

9. Es recomendable tener un equipo multidisciplinario dedicado e las infecciones neonatales que supervise y apoye en el manejo de los RN.

Conclusiones

1. Las infecciones en recién nacidos continúan siendo un problema relevante en neonatología, tanto por los efectos en morbilidad, estadía hospitalaria, mortalidad y costos asociados como por los efectos a largo plazo especialmente en relación con el pronóstico neurológico.

2. El uso de probióticos ha demostrado utilidad en disminuir las infecciones tardías en recién nacidos. Sin embargo, aún falta claridad respecto de qué combinación utilizar, su dosis y los posibles efectos adversos a largo plazos.

3. El uso de fluconazol profiláctico en forma rutinaria en todos los pacientes debe ser considerado frente a factores de riesgo específicos e incidencia de infección por *Cándida* de cada unidad.

4. Los antibióticos son fundamentales en el manejo de infecciones, sin embargo se han asociado a efectos adversos cuando su uso se prolonga sin evidencia de una infección confirmada.

5. El uso de antibióticos de amplio espectro puede aumentar la mortalidad (cefotaxima), la colonización e infección por BGN resistentes (cefotaxima, carbapenémicos y vancomicina) y la colonización e infección por *Cándida* (cefotaxima, carbapenémicos).

6. Existe evidencia suficiente para racionalizar el uso de antibióticos a través de guías y protocolos, evitando así los efectos secundarios y la resistencia bacteriana sin aumentar la morbimortalidad. Para esto, es necesario que cada unidad conozca las bacterias que causan infección en sus recién nacidos y sus patrones de sensibilidad.

7. La evidencia aún es insuficiente para indicar el uso rutinario de LF.

8. Es fundamental incorporar *bundles* y formar equipos multidisciplinarios que trabajen en disminuir las infecciones y cuidar el buen uso de los antibióticos en nuestras unidades de cuidados intensivos neonatales.

Referencias

Alexander VN, Northrup V & Bizzarro MJ. (2011). Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* **159**, 392-397.

Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N, Ebert AM, Ebert SC, Porte MA & Kling PJ. (2018). Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* **8**, 310-316.

- Azab SFA, Sherbiny HS, Saleh SH, Elsaheed WF, Elshafey MM, Siam AG, Arafa MA, Alghobashy AA, Bendary EA, Basset MAA, Ismail SM, Akeel NE, Elsamad NA, Mokhtar WA & Gheith T. (2015). Reducing ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit using "VAP prevention Bundle": a cohort study. *BMC Infect Dis* **15**, 314-314.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK & Trivedi KK. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases* **62**, e51-e77.
- Benjamin DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ & Clark RH. (2003). Empirical Therapy for Neonatal Candidemia in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **112**, 543-547.
- Benjamin DK, Jr, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT, Natarajan G, Burchfield DJ, White RD, Shattuck KE, Neu N, Bendel CM, Kim MR, Finer NN, Stewart DL, Arrieta AC, Wade KC, Kaufman DA, Manzoni P, Prather KO, Testoni D, Berezny KY, Smith PB & Team ftFPS. (2014). Effect of Fluconazole Prophylaxis on Candidiasis and Mortality in Premature Infants: A Randomized Clinical Trial Fluconazole Prophylaxis, Candidiasis, and Mortality Fluconazole Prophylaxis, Candidiasis, and Mortality. *JAMA* **311**, 1742-1749.
- Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A & Goldberg R. (2006). Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months. *Pediatrics* **117**, 84-92.
- Cantey JB & Milstone AM. (2015). Bloodstream Infections: Epidemiology and Resistance. *Clinics in Perinatology* **42**, 1-16.
- Chiu C-H, Michelow IC, Cronin J, Ringer SA, Ferris TG & Puopolo KM. (2011). Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **30**, 273-278.
- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR & Gerstmann DR. (2006). Reported Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Data From a Large National Data Set. *Pediatrics* **117**, 1979-1987.
- Costa RL, Moreira J, Lorenzo A & Lamas CC. (2018). Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **18**, 329.
- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N & Benjamin DK. (2009). Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **123**, 58-66.
- De Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC & van den Anker JN. (2000). An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *The Lancet* **355**, 973-978.
- Diomedi A, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenao MI, Medel M, Quintanilla M, Riedel G, Tinoco J & Cifuentes M. (2017). Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Revista chilena de infectología* **34**, 156-174.
- Dong Y & Speer CP. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **100**, F257-F263.
- Ehrenkranz NJ & Alfonso BC. (1991). Failure of Bland Soap Handwash to Prevent Hand Transfer of Patient Bacteria to Urethral Catheters. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **12**, 654-662.
- Escalante MJ, Ceriani-Cernadas JM, D'Apremont I, Bancalari A, Webb V, Genes L, Villarreal L, Munoz E, Tapia JL & Network ftNN. (2018). Late Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in the South American NEOCOSUR Network. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **37**, 1022-1027.
- ELFIN trial investigators group. (2019). Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **393**, 423-433.
- Karlowicz MG, Buescher ES & Surka AE. (2000). Fulminant Late-Onset Sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit, 1988-1997, and the Impact of Avoiding Empiric Vancomycin Therapy. *Pediatrics* **106**, 1387-1390.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M & Donowitz LG. (2001). Fluconazole Prophylaxis against Fungal Colonization and Infection in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine* **345**, 1660-1666.
- Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL & Schibler KR. (2011). Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* **159**, 720-725.
- Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, Adrian PV, van Niekerk N, Treurnicht F, Ortiz JR, Venter M, Violari A, Neuzil KM, Simões EAF, Klugman KP & Nunes MC. (2014). Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *New England Journal of Medicine* **371**, 918-931.

- Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, Stolfi I, Decembrino L, Laforgia N, Vagnarelli F, Memo L, Bordignon L, Saia OS, Maule M, Gallo E, Mostert M, Magnani C, Quercia M, Bollani L, Pedicino R, Renzullo L, Betta P, Mosca F, Ferrari F, Magaldi R, Stronati M, Farina D, Study ftITFft & Prevention of Neonatal Fungal Infections tISoN. (2009). Bovine Lactoferrin Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low-Birth-Weight Neonates: A Randomized Trial. *JAMA* **302**, 1421-1428.
- Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Decembrino L, Magnani C, Vetrano G, Tridapalli E, Corona G, Giovannozzi C, Farina D, Arisio R, Merletti F, Maule M, Mosca F, Pedicino R, Stronati M, Mostert M & Gomirato G. (2007). A Multicenter, Randomized Trial of Prophylactic Fluconazole in Preterm Neonates. *New England Journal of Medicine* **356**, 2483-2495.
- Pammi M & Abrams SA. (2019). Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Pammi M & Suresh G. (2017). Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **6**, CD007137-CD007137.
- Payne V, Hall M, Prieto J & Johnson M. (2018). Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **103**, F422.
- Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN & Patole SK. (2016). Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* **137**, e20153684.
- Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Blumberg HM, Pfaller M, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W & Group Tneomss. (2001). Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* **20**, 1119-1124.
- Sandoval A, Cofré F, Delpiano L, Izquierdo G, Labraña Y & Reyes A. (2015). Reposicionando la cloxacilina como antibioticoterapia empírica inicial de la sepsis tardía neonatal. *Revista chilena de infectología* **32**, 182-189.
- Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM & Ascher DP. (1996). Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* **129**, 275-278.
- Schulman J, Stricof R, Stevens TP, Horgan M, Gase K, Holzman IR, Koppel RI, Nafday S, Gibbs K, Angert R, Simmonds A, Furdon SA & Saiman L. (2011). Statewide NICU Central-Line-Associated Bloodstream Infection Rates Decline After Bundles and Checklists. *Pediatrics* **127**, 436-444.
- Sinsky C & Rajcevic E. Implementing team-based care to increase practice efficiency: engage the entire team in caring for patients. American Medical Association; 2015 Accedido en: <https://www.stepsforward.org/modules/team-based-care> el 02 de febrero 2019.
- Smith A, Saiman L, Zhou J, Della-Latta P, Jia H & Graham PL, 3rd. (2010). Concordance of Gastrointestinal Tract Colonization and Subsequent Bloodstream Infections With Gram-negative Bacilli in Very Low Birth Weight Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *The Pediatric infectious disease journal* **29**, 831-835.
- Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, Lee K-S, Dobson S, Lee SK, Shah PS & Investigators ftCNN. (2016). Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis Antibiotic Use and Adverse Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants Without Proven Sepsis Antibiotic Use and Adverse Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants Without Proven Sepsis. *JAMA Pediatrics* **170**, 1181-1187.
- Toso A, Vaz Ferreira MC, Herrera TI, Villarroel L, Brusadin M, Escalante MJ, Masoli D, D'Apremont IL, Mariani G, Tapia JL and Neocosur Neonatal Network. (2018). Mortality in Very Low Birth Weight (VLBW) Infants in the South American NEOCOSUR Network: Timing and Causes. *Pediatric Academic Societies Meeting 2018*.
- Urzúa S, Ferrés M, García P, Sánchez A & Luco M. (2017). Estrategias para reducir infecciones, uso de antimicrobianos y sus efectos en una unidad de neonatología. *Revista chilena de infectología* **34**, 99-107.
- Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, Shamir R, for the ESPGHAN Working Group for Probiotics P & Nutrition Co. (2018). Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **67**, 103-122.
- Van Houten MA, Uiterwaal CSPM, Heesen GJM, Arends JP & Kimpen JLL. (2001). Does the empiric use of vancomycin in pediatrics increase the risk for Gram-negative bacteremia? *The Pediatric Infectious Disease Journal* **20**, 171-177.
- Villena R, Vidal P, Carrillo F & Salinas M. (2017). Vacunación con pertussis en el embarazo: una estrategia segura y efectiva para proteger al lactante menor. *Revista chilena de pediatría* **88**, 318-323.