



UNIVERSITAT<sub>DE</sub>  
BARCELONA

**Impacte d'una campanya de prevenció d'Infecció  
Nosocomial a una Unitat de Cures Intensives  
Pediàtriques. Utilitat d'un registre multicèntric  
d'infecció nosocomial**

Elisabeth Esteban Torné



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



Facultat de Medicina

Departament d'Obstetrícia, Ginecologia, Pediatria, Radiologia i Medicina Física

Programa de Doctorat en Medicina

“Impacte d’una campanya de prevenció d’Infecció Nosocomial a una Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. Utilitat d’un registre multicèntric d’infecció nosocomial”

Tesi Doctoral presentada per Elisabeth Esteban Torné per optar el títol de Doctora per la Universitat de Barcelona

Dra. Iolanda Jordan Garcia

Directora

Dr. Ricard Ferrer Roca

Director

Aquest treball ha estat realitzat sota la direcció de la Dra. Iolanda Jordan Garcia i el Dr. Ricard Ferrer Roca a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques de l'Hospital Sant Joan de Déu.

Elisabeth Esteban Torné

Barcelona, setembre 2015



## **Informe Directors de Tesi**

Els directors de la tesi, Dra. Iolanda Jordan Garcia (38091626S) i Dr. Ricard Ferrer Roca (38101799E),

CERTIFIQUEN que la Tesi Doctoral titulada:

“Impacte d’una campanya de prevenció d’Infecció Nosocomial a una Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. Utilitat d’un registre multicèntric d’infecció nosocomial”

presentada per Elisabeth Esteban Torné per a l’obtenció del grau de Doctor en Medicina de la Universitat de Barcelona compleix amb tots els requisits administratius i acadèmics per ser sotmesa a la seva defensa davant de la corresponent comissió, i

CERTIFIQUEN que els articles presentats en aquesta tesi:

Article 1: *The Impact of a Quality Improvement Intervention to Reduce Nosocomial Infections in a PICU*

Article 2: *Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units*

pertanyen a una mateixa temàtica, que la doctoranda és la primera autora/coautora de la primera publicació i la segona autora/coautora de la segona publicació i que estan publicades en revistes indexades. El primer article s'ha publicat en una revista situada en el primer quartil de la seva àrea de coneixement. El segon article, s'ha publicat en una revista situada en el tercer quartil de la seva àrea de coneixement, i que no formen part de cap altre tesi doctoral. Tanmateix, la participació de la doctoranda ha estat fonamental i decisiva en el disseny, interpretació i anàlisi de les dades i redacció dels treballs presentats.

Dra. Iolanda Jordan Garcia

Dr. Ricard Ferrer Roca

Barcelona, 15 de Setembre de 2015

El segon treball que conforma aquesta tesi ha rebut finançament per part de la  
Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos



## **A la meva germana**

*Si vols que alguna cosa es faci, encarrega-li a una persona enfeinada*

Proverbi xinès





# **AGRAÏMENTS**



## AGRAÏMENTS

---

Arribat el moment de presentar la memòria d'aquesta tesi, em plau començar agraint tots els que d'una o altra manera han estat al meu costat i m'han ajudat a fer-la possible.

En primer lloc, vull donar les gràcies a la Doctora Iolanda Jordan Garcia, la meva directora de tesi, però també companya i amiga, pel seu suport incansable en el transcurs d'aquests anys. Des del principi has confiat en mi per aquest projecte i has fet possible que es pogués dur a terme. Gràcies per fer la vida més fàcil i feliç, per la teva intel·ligència i comprensió. Ets la tercera germana, ja ho saps.

Gràcies al Doctor Ricard Ferrer Roca, co-director d'aquesta tesi i amic també, per aportar mètode al meu desordre, per la paciència infinita i per les oportunitats. Gràcies per fer lloc a la pediatria en els teus projectes, i per confiar en mi per dur-los a terme. Has estat un mecenes científic.

Especialment, vull agrair a la Doctora Mireya Urrea i a la Diplomada Universitària en Infermeria Librada Rozas, de l'equip de Control d'Infeccions de l'Hospital de Sant Joan de Déu, l'esforç i dedicació per la prevenció de la infecció nosocomial. Feu una feina important, que salva vides. Gràcies per tot l'ajut en la realització d'aquesta tesi, és el vostre mèrit.

Gràcies al Servei de Microbiologia de l'hospital de Sant Joan de Déu, per ajudar-nos en tot en l'elaboració d'aquesta tesi, sempre disposats a col·laborar amb entusiasme.

Al grup de treball de malalties infeccioses de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos, pel seu suport i esforç per aquesta tesi. Sense el treball en equip, no hauria estat possible.

Gràcies a la Doctora Mercedes Palomar, pel seu suport sempre, a la prevenció de la infecció nosocomial en nens. Gràcies pels teus comentaris i suggeriments, han estat fonamentals.

De manera molt especial i sentida, vull donar les gràcies a la Doctora M<sup>a</sup> Jesús López-Pueyo, experta en prevenció de infecció nosocomial, per tots els consells que em va donar quan vam començar aquest projecte. Però gràcies sobretot per haver estat la meva amiga, sempre present, sempre estimada.

Gràcies a l'Hospital Sant Joan de Déu, per acollir-me i afavorir el desenvolupament de la meva carrera acadèmica. És la meva segona llar.

Tinc molta sort de treballar a la Unitat de Cures Intensives pediàtrica, on hi ha una petita família, al costat de la qual i juntament amb el seu esforç, he

anat configurant aquest projecte. Gràcies a les infermeres i auxiliars, totes elles autèntiques cuidadores dels nens, que vetllen pel seu benestar. Sou grans professionals, que lluiteu cada dia per prevenir la infecció nosocomial.

Gràcies també als meus companys i amics d'equip mèdic, la Susana, l'Aida, el Martí...per fer que aquesta feina tan complexa no ens superi i segueixi sent els nostre repte diari. Gràcies Monica, la meva "bessona", per la teva valentia, per ser el meu "yin". I a la Lluï, gràcies per ser com ets, per ser el meu "yan", per fer-me la vida tan feliç i arrencar-me els majors somriures.

Al Doctor Martín, Doctor Palomeque i al Doctor Cambra, els meus caps a la Unitat de Cures Intensives Pediàtrica, gràcies. Per confiar en aquella resident que va arribar de l'hospital del Mar, per donar-me l'oportunitat de la meva vida, i per no permetre que la deixés passar. Estimació i admiració, sempre.

Al Doctor Josep Caritg, el meu cap al transport, el mestre i l'amic, gràcies per formar part de la meva vida, ets el germà gran que tothom voldria tenir.

Un record especial, a l'equip de Pediatria de l'Hospital del Mar, amb molt d'afecte. Em vau ensenyar a ser pediatre.

A la meva família i amics, gràcies. Per la paciència amb aquests horaris impossibles, i pels oasis de felicitat amb vosaltres. Tinc molt a compensar per aquests anys, ha estat molt més fàcil sabent que estàveu allà.

Al meu pare i la meva mare, per haver-ho donat TOT, perquè les seves filles fossin allò que es proposessin. Gràcies per l'amor amb el què ens heu tractat sempre, i ara als nostres fills. Estic molt orgullosa de ser la vostra filla.

A l'Alex, el Guillem i el Martí, els homes de la meva vida i els meus companys de viatge infinit. Gràcies per tot, però sobretot per les estones que aquest projecte us ha robat i per estar pensant sempre quin serà el proper destí.

I per acabar, gràcies a l'Ester, la meva germana gran, ajut inestimable en l'elaboració d'aquest projecte. Li he dedicat aquesta tesi, i he de dir, que tinc molts motius. Podria ser perquè treia els monstres de sota el meu llit quan érem petites, perquè em va ensenyar a llegir i escriure als tres anys, per totes les vegades que va creuar el Parc Cervantes després de cuidar el petit Martí quan jo no podia... però en realitat, aquesta tesi li dedico per ser la dona més intel·ligent que conec.







# **ACRÒNIMS I ABREVIATURES**



## ACRÒNIMS I ABREVIATURES

---

Bacils Gram Negatiu (BGN)

Enterobacteris productors de betalactamases d'espectre extès (BLEE)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Cocs Gram Positiu (CGP)

Catèter venós central (CVC)

European Center for Control Disease (ECDC)

Extracorporeal membrane oxigenation (ECMO)

Encuesta sobre la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España (EPINE)

Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN)

*Enterococcus spp.* resistant a vancomicina (ERV)

Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS)

Infeccions associades a l'assistència sanitària (IAAS)

Interval de Confiança (IC)

Institute of Healthcare Improvement (IHI)

Infecció nosocomial (IN)

International Nosocomial Infection Control Consortium Report (INICC)

Infecció de tracte urinari associada a sondatge uretral (ITU-SU)

Microorganismes multirresistents (MMR)

Pneumònia associada a ventilació mecànica (PNAVM)

National Healthcare Safety Network (NHSN)

National Nosocomial Infections Surveillance System Report (NNIS)

National Patient Safety Goals (NPSG)

Organització Mundial de la Salut (OMS)

Odds Ratio (OR)

Risc Relatiu (RR)

*Staphylococcus. aureus* resistent a meticilina (SARM)

Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP)

Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC)

Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias  
(SEMICYUC)

Sonda urinària (SU)

Traqueobronquitis associada a ventilació mecànica (TAVM)

Unitat de Cures Intensives (UCI)

Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP)

Vigilància de la Infecció Nosocomial a Catalunya (VinCat)

Vigilancia de Infección Nosocomial en Cuidados Intensivos Pediátricos

(VINCIP)

Ventilació mecànica (VM)



# ÍNDEX





# ÍNDIX

---

<b>1. INTRODUCCIÓ</b>	<b>1</b>
1.1 Generalitats	3
1.2 Record històric	4
1.3 Impacte de les infeccions nosocomials	7
1.3.1 Importància global de les infeccions nosocomials	7
1.3.2 Impacte de les infeccions nosocomials a les Unitats de Cures Intensives Pediàtriques	10
1.4 Tipus d'infeccions nosocomials per localització	12
1.5 Bacterièmia relacionada amb catèter	13
1.5.1 Epidemiologia global	14
1.5.2 Etiologia	14
1.5.3 Bacterièmia relacionada amb catèter a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques	15
1.5.4 Mesures per reduir les taxes de bacterièmia relacionada amb catèter	16
1.6 Pneumònia associada a la ventilació mecànica	19
1.6.1 Epidemiologia global	20

1.6.2	Etiologia	21
1.6.3	Pneumònia associada a la ventilació mecànica a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques	21
1.6.4	Mesures per reduir les taxes de pneumònia associada amb ventilació mecànica	23
1.7	Infecció de tracte urinari associat a sondatge uretral	25
1.7.1	Epidemiologia global	25
1.7.2	Etiologia	27
1.7.3	Infecció de tracte urinari associat a sondatge uretral a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques	27
1.7.4	Mesures per reduir les taxes d'infecció de tracte urinari associat a sondatge uretral	28
1.8	Multirresistència	28
1.9	Sistemes de vigilància i programes de control de la infecció nosocomial a les Unitats de Cures Intensives	32
1.10	La infecció nosocomial dins de la cultura de Seguretat del pacient	36
	<b>2. JUSTIFICACIÓ I HIPOTESIS</b>	<b>43</b>
	<b>3. OBJECTIUS</b>	<b>51</b>
3.1	Objectius Primer estudi	51

3.2	Objectius Segon estudi	52
<b>4.</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>59</b>
4.1	Primer article	61
4.2	Resum primer article	71
4.3	Segon article	75
4.4	Resum segon article	85
<b>5.</b>	<b>ANNEX DE RESULTATS</b>	<b>93</b>
4.1	Tercer article	93
4.2	Resum tercer article	103
<b>6.</b>	<b>DISCUSSIÓ</b>	<b>111</b>
6.1.	Intervenció múltiple dirigida a disminuir la infecció nosocomial a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques	111
6.2.	Prevalença de la infecció nosocomial a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques	112
6.3.	Bacterièmia relacionada amb catèter	113
6.4.	Pneumònia associada a ventilació mecànica	114
6.5.	Infecció del tracte urinari associada a sondatge uretral	115

6.6.	Dies d'estada a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques	
	i hospitalària	116
6.7.	Mortalitat	117
6.8.	Etiologia de els infeccions nosocomials i patrons de	
	Multirresistència	117
6.9.	Limitacions	118
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONS</b>	125
7.1	Primer estudi	125
7.2	Segon estudi	126
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	133





# **INTRODUCCIÓ**





# 1- INTRODUCCIÓ

---

## 1.1- Generalitats

Les infeccions són una causa important de mortalitat al món de forma global, i la primera causa de mort en nens. Durant el segle XX la mortalitat per malalties infeccioses va disminuir dràsticament amb el consegüent increment d'expectativa de vida. Aquests canvis van ser deguts principalment a l'aparició d'antibiòtics i als avenços en les tècniques diagnòstiques i terapèutiques quirúrgiques.

El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reedità el 2004 la definició de infecció nosocomial (IN), prèviament publicades l'any 1988<sup>1</sup>, com aquelles que esdevenen durant l'hospitalització però que no estaven presents, ni en període d'incubació, abans de l'ingrés del pacient a l'hospital; comprèn aquelles infeccions que es produeixen més de 48 a 72 hores després de l'ingrés i dins de 10 dies després de la seva alta de l'hospital<sup>2</sup>.

Actualment, l'atenció hospitalària està relacionada amb les cures ambulatòries, l'atenció a domicili, centres sociosanitaris i hospitals de dia. Totes aquestes zones d'assistència generen un tipus d'infecció que s'assembla més a la nosocomial que a la comunitària. Això ha portat a canviar el concepte clàssic de IN pel més actual d'infecció associada amb l'assistència sanitària que inclou ambdós tipus d'infeccions. Existeix un desconeixement important

sobre l'impacte real d'aquestes infeccions associades a l'assistència sanitària (IAAS), donat que no en tenim tanta informació com la que tenim de les adquirides als hospitals. Per tot això s'entén que no és suficient amb mantenir un control estricte d'IN només en el marc de l'hospital, sinó que cal tenir una visió més global, amb una coordinació d'esforços en diferents àmbits.

Les IN poden ser font d'ingressos en unitats de cures intensives (UCI) i alhora conseqüència de l'estada en aquestes. Un problema cabdal afegit d'aquestes malalties és l'aparició de resistència als antibiòtics utilitzats. Aquestes resistències són degudes principalment a l'ús abusiu i de vegades inadequat, d'antibiòtics. La presència de microorganismes multiresistents (MMR) té importants implicacions pel pacient i el sistema sanitari (costos, brots d'infeccions i augment de mortalitat i morbiditat). La progressiva disminució del temps d'hospitalització amb una millora en l'externalització de l'atenció mèdica contribueix a que sovint trobem MMR a la comunitat amb patrons de resistència similar a la nosocomial.

## **1.2- Record històric:**

El terme mèdic “nosocomial” prové de la fusió de lexemes grecs i un sufixa llatí, *nos(o)-νόσος* gr. 'malaltia' + *kome-κομέω* gr. 'cuidar' + *-io(n)* gr. } + *-ā(em)* lat.

Els grecs, en el període hipocràtic, sabien que moltes malalties eren produïdes per “gèrmens” capaços de ser transmesos, i això va induir unes

recomanacions d'higiene amb caràcter fins i tot religiós. Romans i grecs van acceptar el contagi produït per "criatures invisibles" com a fet i a Roma es van fer obres importants d'higiene pública com del subministrament d'aigua, la disposició d'excrements a través del sistema de clavegueram i la creació de banys i aigües termals. L'etapa àrab-cristiana es va caracteritzar per guerres i pobresa i per tant, el desenvolupament de la medicina va patir un retard considerable. A aquesta època pertanyen epidèmies com la lepra, la pesta negra, la febre tifoide i la sífilis. Va aparèixer el concepte de transmissibilitat i per aquest motiu es van començar a aïllar els pacients malalts<sup>3</sup>.

La medicina medieval va redescobrir la tradició hipocràtica-galènica. Va ser al segle XVI, quan Girolamo Fracastoro de Verona (1483-1553) va establir clarament en el llibre "De Contagione et contagiosis morbis" la hipòtesi de la transmissibilitat de determinades malalties mitjançant una "contagium vivum" o substància que es transmet i causa la malaltia<sup>4</sup>. Se'l considera un dels pares de l'epidemiologia.

Al segle XVIII, apareixen en medicina primers esbossos del mètode anatomoclínic. Era un fet d'observació comú que les persones que havien patit determinades malalties infeccioses no tornaven a patir-les. La verola n'era un bon exemple. Alguns pagesos sabien que els que havia experimentat la presència de lesions a la pell de la verola de les vaques no patien la verola humana. Amb aquest coneixement, l'anglès Jenner (1749-1823) realitzà inoculacions als humans utilitzant pústules de verola i va trobar que aquesta pràctica protegia l'home de contraure la malaltia<sup>5</sup>.

L'any 1847, Semmelweis observà l'alta mortalitat causada per infeccions en dones que donaven a llum a la maternitat de Viena. Va suggerir que els

metges transmetien aquestes infeccions durant l'exploració manual de les parteres i va mostrar la reducció d'aquest problema introduint el rentat de mans i l'ús de clorur de calç<sup>6</sup>.

Lister va introduir al Regne Unit la desinfecció de material quirúrgic i gasses mitjançant l'ús de fenol, obrint el camí a l'antisèpsia. Es va afegir el concepte d'asèpsia com a prevenció de l'entrada de microorganismes en lloc de destruir-los un cop introduïts<sup>7</sup>.

Florence Nightingale, el 1854 i durant la guerra de Crimea, va demostrar que netejant els hospitals on eren els soldats ferits, aconseguien reduir la mortalitat a causa de les infeccions de les ferides del 40% al 2%<sup>8</sup>.

Halstead al 1890, defensava l'ús de guants de goma en intervencions quirúrgiques i posteriorment Hunter utilitzà mascareta per protegir el pacient de microorganismes de l'alè del cirurgià<sup>9</sup>. A finals del segle XIX comença l'època bacteriològica i al segle XX es desenvoluparan tècniques d'aïllament bacteriològiques que permeten un ampli desenvolupament en aquest camp.

Durant el segle XX es creen els primers programes de vigilància i control de les infeccions hospitalàries. Fins els anys 50 del segle passat, els cocs grampositius (CGP) eren els bacteris preponderants en la IN. En aquesta època es reconeix l'epidemiologia hospitalària com a disciplina necessària als centres sanitaris. Cap als anys seixanta canvia l'epidemiologia hospitalària de CGP a bacils gramnegatius (BGN) i es comença a parlar d'adquisició hospitalària de les infeccions. A partir d'aquesta època la preocupació principal es deu a les multirresistències que presenten els gèrmens adquirits en els hospitals, en particular, a les UCIs.

Des de la dècada de 1970 l'organisme nord-americà CDC va fer una sèrie de recomanacions per a la prevenció i control de les IN. El 1970 es va crear el National Nosocomial Infections Surveillance System Report (NNIS) quan diferents hospitals dels Estats Units van començar a reportar les seves taxes de IN, en totes les edats, i de manera rutinària, per conformar una base de dades nacional. L'objectiu d'aquest registre era establir les taxes i l'epidemiologia d'aquests, així com afavorir la seva prevenció. L'any 1978 es va considerar que als Estats Units s'aconseguien prevenir el 9% de las IN<sup>10</sup>. S'han anat reportant periòdicament les taxes d'IN, amb informes anuals i publicació de resultats de períodes. Des de aleshores s'han creat diversos sistemes de vigilància i programes encaminats a reduir les taxes de IN.

### **1.3- Impacte de les infeccions nosocomials**

#### ***1.3.1- Importància global de les Infeccions nosocomials***

La IN és un problema de salut que provoca un increment en la morbiditat i mortalitat dels pacients a totes les unitats dels hospitals. Una quarta part d'aquestes infeccions es produeixen en pacients admesos a les UCIs, mentre que aquestes unitats no representen més del 10% dels llits del total dels hospitals. Als Estats Units afecta 2 milions de persones i causa unes 100000 morts amb un cost aproximat de 5 mil milions de dòlars a l'any<sup>11</sup>.

A Espanya, l'informe ENVIN-HELICS (Estudi Nacional de Vigilància d'Infecció Nosocomial-Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance) de l'any 2014 mostra que el 5,47% dels pacients van patir al menys un tipus de IN a l'àmbit de cures intensives<sup>12</sup>. Les taxes d'incidència o densitat d'incidència (a partir d'ara les anomenarem de forma abreujada, taxes) van ser 6,31/1000 dies de ventilació mecànica (VM) per la pneumònia associada a VM (PNAVM), 4,03/1000 dies de sonda urinària (SU) per la infecció de tracte urinari relacionades amb sonda uretral (ITU-SU), i 3,26/1000 dies de catèter venós central (CVC) per les bacterièmies relacionades amb catèter (BRC) i bacterièmies primàries. La mortalitat en aquests grups de pacients va ser la següent: 32% en pacients amb PNAVM; 26,1% en pacients amb BRC i bacterièmies primàries i 19,8% entre el pacients amb ITU-SU.

Actualment, la IN és l'esdeveniment advers més freqüent i més greu als hospitals. En particular, la UCI és considerada com un espai on poden aparèixer més freqüentment IN, a causa de l'elevada complexitat dels pacients i la sofisticació de les estratègies diagnòstic-terapèutiques. Es pot dir doncs, que la UCI és un entorn invasiu vers el pacient que propicia l'aparició d'aquestes infeccions. Si parlem en termes de seguretat del pacient, la IN és un efecte indesitjable i perillós. La idea que "moltes infeccions són inevitables i algunes es poden prevenir" hauria de ser canviat a "les infeccions nosocomials són potencialment evitables mentre no es demostrï el contrari"<sup>13</sup>. A la UCI, s'ha d'entendre la IN com un fet intolerable.

El programes de control i vigilància d'IN han aconseguit reduir-ne les taxes. Jain i cols<sup>14</sup>, per exemple, van aplicar una estratègia per disminuir en nombre d'IN. Es van dissenyar 4 actuacions principals:

- Debats multidisciplinaris
- Avaluació diària de les necessitats d'UCI del pacient
- Utilització de paquets de mesures de prevenció de PNAVM, BRC i ITU-SU
- Canvi en la cultura de seguretat del pacient

Aconseguiren reduir el 58% de PNAVM, 48% de BRC i 37% d'ITU-SU. L'estada mitjana dels pacients va disminuir de 5,92 dies a 4,71 i es van reduir els costos en un 21% per pacient, de 3406 a 2704 dòlars americans. Emfatitzen el missatge del canvi de cultura envers la “seguretat del pacient”.

El “Institute of Healthcare Improvement” (IHI), amb la campanya estalviar 100000 vides, va suposar un canvi en la manera de tractar amb el problema de salut que plantejaven les IN. Posteriorment, la campanya evitar 5000000 danys es va centrar en la prevenció d'esdeveniments adversos. Per aturar la IN es proposaven campanyes de control i prevenció. Es considerava que el costos derivats d'aquestes campanyes s'aconseguien amortitzar a partir d'una prevenció d'IN del 6%<sup>15</sup>. A partir d'això, s'estava parlant d'estalvis nets per l'hospital. Totes aquestes iniciatives van marcar una manera diferent i més efectiva de lluitar contra la IN, que es veurà reflectida en els nombrosos programes que actualment es segueixen arreu per reduir el taxes d'IN.

Mesurar l'impacte de la IN en la vida del pacient en termes de morbiditat i discapacitat és complicat. No s'acostuma a fer ús de qüestionaris dissenyats per mesurar aquest efecte. Mesurar l'impacte sobre la mortalitat hauria de ser més fàcil, ja que és una variable ben definida que es pot mesurar objectivament. No obstant això, és difícil atribuir la mortalitat exclusivament per la presència de la IN. Sí podem definir quin és l'excés de mortalitat en pacients



amb IN respecte a aquells que no la pateixen, sense que puguem atribuir la responsabilitat del decés a la IN a la majoria d'estudis. De forma global, als Estats Units es considera que la IN és responsable de 100000 morts anuals<sup>15</sup>.

### **1.3.2- Impacte de la Infecció nosocomial a les Unitats de Cures Intensives Pediàtriques**

La IN és la principal de morbimortalitat *prevenible* a les unitats de cures intensives pediàtriques (UCIP). Hi ha múltiples factors que exposen els nens a l'aparició d'IN i fan que siguin especialment susceptibles, entre ells<sup>16;17</sup>:

- Inmaduresa de la immunologia cel·lular i humoral, sobretot en el nens més petits.
- Ús de dispositius externs (cateterisme venós, sondatge uretral, intubació, derivacions ventriculars...) i l'ús perllongat d'aquests.
- Pacients immunocompromesos: processos oncològics, immunodeficiències primàries, teràpia amb immunosupressors...
- Antibioteràpia d'ampli espectre, règims llargs d'antibioteràpia.
- Nutrició parenteral.
- Ratio infermera/pacient.

La utilització de dispositius externs és el factor principal per al desenvolupament de la IN, amb la particularitat que la seva indicació i durada pot ser més àmplia que en el pacient adult. Disposar d'un accés vascular segur, és essencial en la UCIP, donada la dificultat que hi pot haver en aconseguir accessos perifèrics en aquests nens. La intubació endotraqueal és freqüent per

indicació de la patologia d'ingrés, (malalties respiratòries, fallada multiorgànica...) o per necessitats durant l'ingrés en procediments diagnòstics-terapèutics. El sondatge uretral es realitza de manera rutinària en pacients ventilats, en pacients amb patologia renal o impossibilitat per a la mobilització i es fa més necessari en pediatria per la incontinència urinària pròpia dels més petits.

A les UCIPs hi ha una clara associació entre el dies d'ús del dispositiu i l'aparició d'IN. Les dades del NNIS dels anys 91-97 pel que fa a la població pediàtrica revelaven que el 91% de les BRC es relacionaven amb l'ús de CVC, el 95% de les PNAVM es van donar en pacients intubats i 77% de les ITU-SU en pacients amb SU<sup>18</sup>. En un altre estudi que analitzava la mortalitat i el recursos que precisaven el nens que tenien ingressos més llargs a UCIP, es va veure que el 96,3% d'ells presentaven IN, i es relacionava amb la necessitat de dispositius externs<sup>19</sup>. Stockwell i cols van publicar una sèrie de 512 pacients a 35 UCIPs dels Estats Units en el que 11,9% dels pacients va desenvolupar al menys un episodi d'IN<sup>16</sup>. El tipus d'IN més comú va ser la BRC (41,3%), seguida per PNAVM (22,7%) i ITU-SU (13,3%). El nens amb IN van mostrar una estada mitjana més llarga que els altres (8 enfront de 3 dies, respectivament) i un augment del risc de mort, ajustat per edat, sent el risc relatiu (RR) 3,4;95% amb un interval de confiança (IC) de 1,7-6,5.

En un estudi realitzat a l'hospital Sant Joan de Déu per Urrea i cols, en 6 mesos de vigilància a la UCIP, un 15,9% dels pacients van patir com a mínim un episodi d'IN. Els pacients amb IN tenien una estada mitjana d'ingrés a UCIP de 22,5 dies enfront de 9 dies pels que no van tenir IN<sup>20</sup>. En un estudi

multicèntric en UCIPs espanyoles, el 5% dels nens van patir algun tipus de IN<sup>21</sup>.

Pel que fa a la morbimortalitat, Raymond i cols. van publicar en un estudi multicèntric europeu que la mortalitat a UCIP en nens amb IN era del 17% amb un interval que anava del 0 al 23%. La durada de l'estada a UCIP era més alta en pacients amb IN, 26,1 dies, vers els no infectats, 17,3 dies<sup>22</sup>.

Totes aquestes dades corroboren l'alt impacte de la IN pels nens ingressats en UCIP, tant en termes de morbiditat com de mortalitat.

#### **1.4- Tipus d'infeccions nosocomials per localització**

Existeixen diferents tipus d'IN i acostumen a classificar-se per localització d'infecció.

A continuacions llistem les més rellevants:

- Bacterièmia primària, bacterièmia relacionada amb catèter i bacterièmia secundària.
- Pneumònia associada a ventilació mecànica.
- Traqueobronquitis associada a ventilació mecànica.
- Bronquiolitis nosocomial.
- Infecció de tracte urinari associat a sondatge uretral.
- Infecció de ferida quirúrgica.
- Gastroenteritis nosocomial.

- Infecció de líquid cefalorraquidi secundari a derivacions, vàlvules o manipulacions quirúrgiques.
- Infeccions osteoarticulars.
- Infeccions cardiovasculars en relació a pròtesis i empelts.
- Infeccions de l'àrea otorrinolaringològica.

Per la seva rellevància en termes de morbimortalitat i freqüència, detallarem les infeccions que han estat objecte dels dos treballs que es presenten i que són la BRC, PNAVM i ITU-SU.

### **1.5- Bacterièmia relacionada amb catèter**

El concepte bacterièmia inclou la bacterièmia primària (BP), bacterièmia relacionada amb catèter (BRC) i bacterièmia secundària. Les definicions que s'han utilitzat en els treballs que presentem són les recomanades per la CDC<sup>1</sup>.

De forma abreujada, podem dir que s'entén com BP la presència de cultius positius en sang sense font d'infecció coneguda en un pacient portador d'un CVC.

Com BRC s'entén l'aïllament del mateix microorganisme (espècie i idèntic antibiograma) a l'hemocultiu extret d'una vena perifèrica i en un hemocultiu extret a través del catèter, en un pacient amb quadre clínic de sèpsia i sense altre focus aparent d'infecció.

La bacterièmia secundària es presenta en pacients amb evidència clínica i microbiològica d'infecció en una altra localització i es considera com el focus d'una disseminació hematògena.

En els dos treballs que es presenten en aquesta tesi es van recollir només els episodis de BRC.

### **1.5.1- Epidemiologia global**

La BRC és una infecció comuna, costosa i potencialment letal. Cada any, als Estats Units, s'estima que els CVC causen 80000 BRC i 28000 morts relacionades amb la seva aparició<sup>23</sup>. Ja que el cost aproximat per cada BRC és de 45000 dòlars, el cost total anual seria de 2,3 bilions de dòlars americans<sup>24</sup>.

Segons dades reportades al 2011 pel National Healthcare Safety Network (NHSN) la taxa de BRC en unitats de crítics oscil·la entre 0 a 3,7 episodis/1000 dies de CVC, taxes molt menors que en anys previs<sup>25</sup>.

A Espanya, al 2012 i segons dades del registre ENVIN, la taxa de BP-BRC era de 2,79/1000 dies de CVC<sup>26</sup>.

### **1.5.2- Etiologia**

El principals agents etiològics de les BRC són CGP, seguits de BGN i llevats. Segons dades del registre ENVIN del 2012, el agents causal més

freqüents de BRC van ser per ordre *Staphylococcus epidermidis* (22,6%), *Staphylococcus plasmocoagulasa* negatiu (9,28%) , *Enterococcus faecalis* (9%), *Klebsiella pneumoniae* (8,7%), *Pseudomona aeruginosa* (7,2%), *Serratia marcescens* (4,5%) i *Candida albicans* (4,3%)<sup>26</sup>.

A la dècada anterior, el NNIS identificà els *Staphylococcus plasmocoagulasa* negatius com els patògens més freqüents responsables de les BRC (37,3%), seguit dels *Enterococcus spp* (13,5%) i *Staphylococcus aureus* (12,6%)<sup>27</sup>.

### **1.5.3- Bacterièmia relacionada amb catèter a la Unitat de Cures Intenses Pediàtriques**

Les dades del NNIS de 1992 a 2004, donaven una taxa de BRC a UCIPs de 6,6/1000 dies de CVC. La BRC era el tipus de IN més freqüent en nens, mentre que en adults ho era la ITU-SU, en el mateix informe<sup>28</sup>. Les dades del NHSN pel que fa a les taxes de BRC a UCIPs de l'any 2011, van ser les següents: UCIPs mèdiques i quirúrgiques: 1,6/1000 dies de CVC i a UCIPs mèdiques: 1,4/1000 dies de CVC<sup>25</sup>.

A l'estudi d'Urrea i cols realitzat a la UCIP de l'Hospital de Sant Joan de Déu, la taxa va ser de 12,4/1000 dies de CVC<sup>20</sup>. Globalment, la BRC era responsable de 51% de les IN del període esmentat d'estudi. Aquestes xifres eren molt superiors a les aportades pel NNIS i NHSN.

Pel que fa als costos que genera la BRC a les unitats pediàtriques, Slonim i cols. van fer un estudi cas-control, amb un aparellament basat en edat, gravetat, diagnòstic i necessitats mèdiques. Els resultats indicaren que el cost imputable a la BRC era de 58344 dòlars. A més, allargà l'estada a UCIP 14,6 dies i la mortalitat atribuïble va ser de 13,1%<sup>29</sup>.

#### **1.5.4- Mesures per reduir les taxes de bacterièmia relacionada amb catèter**

Disminuir les taxes de BRC en pacients crítics és essencial i cal un enfocament multidisciplinari que inclou personal i intervencions educatives, així com l'ús de les noves tecnologies. Hi ha nombrosos estudis que mostren que amb el disseny d'estratègies adequades, disminuir la IN és possible, fins i tot fins a bacterièmia 0<sup>30;31</sup>.

Berenholtz i cols. van demostrar que, aplicant un paquet de mesures per disminuir el BRC, la taxa va disminuir de 11,3 a 0/1000 dies de CVC, durant el període d'intervenció. Els autors estimen que van evitar 43 episodis d'infecció, 8 morts i un cost de 2 milions de dòlars<sup>31</sup>.

El Dr. Peter Pronovost (Universitat Johns Hopkins Safety Research Group, JHUQSRG) en col·laboració amb la Michigan Health & Hospital Association Keystone Center (MHA Keystone) va desenvolupar una intervenció que va aconseguir eliminar gairebé en la seva totalitat els episodis de BRC a 130 UCIs a l'estat de Michigan<sup>30</sup>. El projecte es va dur a terme durant 18 mesos i constava de les iniciatives recollides a la Taula 1. Es van analitzar les

dades de 103 UCIs. La mitjana de la taxa de BRC va caure de 2,7 episodis/1000 CVC a 0/1000 dies CVC dies als de 3 mesos de l'inici i la mitjana va passar de 7,7 episodis/1000 dies CVC a l'inici de la intervenció a 1,4, 16-18 mesos després ( $p < 0,002$ ).

El Ministeri de Sanitat i Consum d'Espanya va ser el primer a unir-se a aquesta iniciativa. Juntament amb la "Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias" (SEMICYUC) i la "Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias" (SEEIUC) es va crear el projecte "Bacteriemia zero" amb l'objectiu de reduir la taxa de BRC a menys de 4 episodis de bacterièmia per 1000 dies de CVC, que representava una reducció del 40% respecte a la mitjana dels 5 anys previs a les UCIs<sup>32</sup>. Hi van participar el 68% de les UCIs espanyoles. Els components principals de la intervenció inclogueren un conjunt de pràctiques clíniques durant la inserció i el manteniment de catèters i un programa de seguretat que incloïa la formació en seguretat del pacient i identificació i anàlisi d'errors a través de rondes de seguretat. La BRC es va reduir després de 16-18 mesos de participació (de 3,07 a 1,12 episodis per 1.000 dies de CVC,  $p < 0,001$ ). La taxa ajustada de BRC va mostrar una reducció del 50% risc (95% CI, 0,39-0,63) al final del període seguiment. En aquest projecte només va participar una UCIP, la resta van ser unitats d'adults.



**Taula1:Paquet d'iniciatives implementades en l'estudi del Dr Pronovost i cols<sup>30</sup> per reduir les taxes de BRC:**

1	Implementació d'una llista d'objectius diaris, que pretenien millorar la comunicació entre el personal sanitari de les UCI i estandarditzar el maneig dels pacients.
2	A cada unitat un metge i una infermera es van establir com líders responsables de difondre informació i obtenir les dades necessàries per a l'avaluació.
3	<p>Es van establir 5 procediments considerats el que tenien major impacte en la reducció de les BRC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1-Higiene de mans</li> <li>2-Utilitzar de màxima asèpsia durant la inserció del CVC</li> <li>3-Ús de clorhexidina al 2% com antisèptic en el punt d'inserció</li> <li>4-Evitar l'accés femoral</li> <li>5- Retirar els CVC innecessaris</li> </ul>
4	Ús d'un "carro de via central" que incloïa tot el material necessari per a la inserció del CVC i un Checklist per garantir l'adhesió i el compliment de les pràctiques de control de la infecció
5	Mesura mensual de taxes de BRC a cada unitat d'intervenció

*UCI: unitat de Cures Intensives; BRC: Bacterièmia relacionada amb catèter; CVC: Catèter Venós Central*

L'Aliança Mundial per a la seguretat del pacient va ser creada pel Director General de la OMS l'any 2004, amb la vocació de coordinar, difondre i accelerar les millores en la seguretat dels pacients a tot el món. Juntament amb la Universitat Johns Hopkins promou l'aplicació de la intervenció creada per Pronovost i col·laboradors globalment amb la intenció d'obtenir resultats similars als obtinguts en l'estat de Michigan.

Les mesures de prevenció de BRC a UCIPs són útils i permeten reduir les taxes en aquestes unitats igual que a les de pacients adults. Jeffries i cols, en un estudi multicèntric, aconseguiren disminuir la taxa de BRC de 6,3 a 4,3/1000 dies de CVC, mitjançant mesures de prevenció en la inserció i manteniment de catèter central<sup>33</sup>. Ells van estimar també una reducció en el cost de 2,9 milions de dòlars. Van fracassar a demostrar una reducció de l'estada, probablement a causa de problemes en el disseny de l'estudi. En un altre estudi fet per Costello i cols, l'ús de mesures preventives va reduir la BRC en una UCIP cardíaca de 7,8 a 2,3 BRC/1000 dies de CVC<sup>34</sup>.

## **1.6- Pneumònia associada a ventilació mecànica**

Les infeccions respiratòries nosocomials són freqüents i presenten una elevada morbimortalitat pels pacients. De forma abreujada, podem dir que la PNAVM es defineix per la progressió de nous infiltrats a la radiografia de tòrax no presents en el moment d'ingrés, acompanyats de símptomes respiratoris i evidència d'infecció en els exàmens de laboratori, segons criteris recomanats per la CDC<sup>1</sup>.

La traqueobronquitis associada a ventilació mecànica (TAVM) correspon a pacients que no tenen evidència clínica o radiològica de pneumònia però si que tenen símptomes respiratoris i evidència d'infecció en els exàmens de laboratori<sup>35</sup>. Aquest darrer concepte de TAVM ha estat incorporat més recentment a la lluita contra la IN i encara presenta algunes controvèrsies, per tant no va ser objecte d'estudi en els dos treballs que es presenten.

### ***1.6.1- Epidemiologia global***

La pneumònia és la complicació infecciosa més important a les UCIs, en general, és responsable del 25% de les IN en aquestes unitats. S'associa amb un pitjor pronòstic, augment de costos econòmics, augment de l'estada a UCI i mortalitat<sup>36;37</sup>. Al Canadà, s'estima que la PNAVM és causa de 17000 dies d'UCI/any (2% dels dies UCI anuals) i d'una despesa de 46 milions de dòlars anuals<sup>37</sup>. Les taxes de PNAVM en unitats d'adults aportades pel NNIS (92-2004), van de 4,9 a 15,2 PNAVM/ 1000 dies de VM, depenent del tipus de UCI que és: mèdica, quirúrgica, cardíaca o de trauma<sup>28</sup>. Les taxes proporcionades pel NHSN l'any 2011 oscil·len de 0 a 4,9 NAV/1000 dies de VM, depenent també del tipus de UCI<sup>25</sup>. A Espanya, les dades aportades per l'estudi ENVIN<sup>38</sup>, referent als anys 2003-5, donen unes taxes de PNAVM entre 15,5 y 17,5 /1000 dies de VM i l'informe de l'any 2012 presenta una taxa de PNAVM de 7,27/1000 dies de VM<sup>39</sup>.

En un estudi multicèntric realitzat a Europa, Koulenti i cols van veure que el pacients amb PNAVM tenien una major estada a la UCI i una major mortalitat respecte als que no, 37,7% enfront de 31,5%,  $p < 0,05$ <sup>40</sup>.

### **1.6.2- Etiologia**

En general l'etiologia depèn de la durada de la ventilació mecànica. La PNAVM precoç sol ser causada per patògens que acostumen a ser sensibles a antibiòtics (típicament *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Escherichia coli*...), mentre que la tardana és causada més freqüentment per bacteris amb major resistència (*Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistent a meticilina (SARM), *Acinetobacter baumannii*, i altres BGN). A l'informe del ENVIN-HELICS 2014, la *Pseudomona aeruginosa* va ser la responsable del 21,2% de les PNAVM, *Klebsiella pneumoniae* 8,8%, *Acinetobacter baumannii* 6,6%, *Escherichia coli* 6%, mentre que *Staphylococcus aureus* va ser el segon germen més freqüentment aïllat, 12,4%<sup>47</sup>.

### **1.6.3- Pneumònia associada a ventilació mecànica a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques**

Igual que a les unitats d'adults, la PNAVM a les UCIPs es considera que és una causa freqüent i greu d'IN. En un estudi multicèntric europeu de 20

UCIPs, la PNAVM va ser responsable de 53% de la IN. En aquest estudi el pacients amb PNAVM tenien una estada a la UCIP més llarga que el que no la tenien ( $26,1 \pm 17,3$  versus  $10,6 \pm 6$  dies,  $p < 0,001$ )<sup>41</sup>.

En altres sèries, la PNAVM és la segona causa d'IN a la UCIP<sup>42</sup>. La PNAVM es produeix en el 5% dels infants ventilats i d'aquests, fins el 20% mor<sup>43</sup>. Al mateix temps, la PNAVM representa un excés de cost a les UCIPs. En un estudi prospectiu realitzat en 18 mesos, el cost de l'ingrés de pacients amb PNAVM era de 308534 enfront de 252652 dòlars pels que no en patien<sup>44</sup>. En el mateix estudi, l'estada mitjana a la UCIP fou de 13 dies en nens amb PNAVM enfront de 6 dies els altres. També es comparà la mortalitat, veient que en nens amb PNAVM era 10,5% enfront el 2,4% en la població no infectada.

La taxa del International Nosocomial Infection Control Consortium Report (INICC) pels anys 2002-2007 era de 7,85/1000 dies de VM<sup>45</sup>. El NHSN aporta una taxa referent a l'any 2011 que oscil·la entre 0,4-1,1/1000 dies de VM per unitats pediàtriques<sup>25</sup>.

A l'estudi publicat per Urrea i cols a la UCIP de l'Hospital sant Joan de Déu, la taxa de PNAVM era de 23,9/1000 dies de VM, molt per sobre les taxes anteriors. El 40,5% d'aquests NAV es van donar en pacients admesos per patologia traumàtica<sup>20</sup>.

La PNAVM és la raó més comuna d'iniciar el tractament antibiòtic empíric a UCIP. En un estudi prospectiu sobre l'ús d'antibiòtics a UCIP es va veure que el 47% dels dies de tractament antibiòtic eren a causa de la sospita de PNAVM<sup>46</sup>.

#### **1.6.4- Mesures per reduir les taxes de pneumònia associada a ventilació mecànica**

La PNAVM és prevenible, i hi ha diverses estratègies per reduir la seva incidència, ja sigui en forma de guies de pràctica clínica o conjunts de mesures. Hi ha nombrosos treballs en les que hi ha una reducció significativa en les taxes PNAVM seguint la introducció d'estratègies de prevenció.

De la mateixa manera que es va fer per prevenir la BRC, els paquets de mesures aplicades per evitar NAV es van utilitzar dins del marc de la campanya estalviar 100000 vides de l'IHI. En aquest estudi es va observar una reducció del 59% en la taxa de PNAVM en aquelles unitats que tenien un compliment superior al 95% de les mesures proposades<sup>48</sup>.

A Espanya, l'any 2011 s'elabora el protocol de prevenció de les PNAVM a les UCIs espanyoles "Neumonía Zero" en el marc de la col·laboració entre Ministeri de Sanitat i Consum i la SEMICYUC i SEEIUC. L'objectiu principal era reduir la taxa de PNAVM a <9 episodis/1000 dies de VM, (reducció del 40% en comparació amb la mitjana dels anys 2000-2008 de l'UCI, i 25% respecte a dels anys 2009-2010). La intervenció es va fer mitjançant un Pla de Seguretat Integral (avaluar la cultura de seguretat, formació en seguretat del pacient, identificar errors en la pràctica habituals dels professionals, aliances amb la direcció de la institució per a la millora de seguretat, aprendre dels errors i augment de comunicació entre els professionals que assisteixen a pacients crítics a través de la implantació d'objectius diaris) i es va recomanar un paquet

de mesures d'obligat compliment i un optatiu però altament recomanat<sup>49</sup> (Taula 2).

**Taula 2: Mesures recomanades en el programa "Neumonía zero":**

<b>Mesures de compliment obligat</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1- Formació i entrenament adequat en el maneig de les vies respiratòries</li><li>2- Higiene estricta de mans abans de manipular les vies respiratòries</li><li>3- Higiene oral utilitzant clorhexidina 0,12-2%</li><li>4- Control i manteniment de la pressió del pneumotaponament (&gt; 20 cm H<sub>2</sub>O)</li><li>5- Evitar, sempre que sigui possible, el decúbit supí a 0°</li><li>6- Afavorir procediments que permeten disminuir de forma segura la intubació traqueal i/o la seva durada</li><li>7- Evitar el canvi programat canviar de tubuladures, humidificadors i tubs traqueals</li></ol>
<b>Mesures optatives altament recomanables</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1- Aspiració contínua de secrecions subglòtiques</li><li>2- Descontaminació selectiva del tub digestiu</li><li>3- Antibiòtics sistèmics (dos dies) durant la intubació en pacients amb disminució del nivell de consciència</li></ol>

El resultat d'aquesta intervenció no està publicat, però si que coneixem pels informes de l'ENVIN-HELICS, que la tendència és a la baixa, amb la darrera dada de taxa el 2014 de PNAVM de 6,31/1000 dies de VM<sup>50</sup>.

A l'àmbit pediàtric, també hi ha hagut esforços per reduir-ne les taxes. Brill i cols. dugueren a terme un estudi que va mostrar que, arran de la introducció d'un conjunt de mesures de prevenció de PNAVM a UCIP, aquesta

taxa va disminuir a de 7,8 a 0,5 dies /1000 de VM, i el cost atribuït a la PNAVM va ser de 51507 dòlars<sup>51</sup>.

## **1.7- Infecció de tracte urinari associada a sondatge uretral**

La infecció del tracte urinari associada a sondatge uretral (ITU-SU) es defineix de forma abreujada per l'existència de  $>10^5$  colònies de bacteris/ml, i concomitantment, símptomes urinaris o piúria<sup>1</sup>.

### ***1.7.1- Epidemiologia global***

La ITU-SU és una de les IN més freqüent en adults. S'ha arribat a reportar una prevalença entre 1-10% de tots els pacients ingressats i representar el 30-40% de totes les IN hospitalàries<sup>52-54</sup>. S'estima que el 95% de les ITU-SU estan relacionades amb la presència de sondatge uretral<sup>27</sup>. A causa de la seva patologia de base i la seva gravetat, els pacients d'UCI sovint requereixen sondatge uretral i tenen un gran risc de ITU-SU. Les taxes de ITU-SU proporcionades pel NNIS (període 1992-2003) oscil·len de 3 a 6,7/1000 dies de SU<sup>28</sup>. Dades aportades pel NHSN referents al 2011 xifren les taxes de ITU-SU entre 0,1 i 0,79/1000 dies de SU<sup>25</sup>.



A Espanya, l'informe ENVIN el 2003-2005 reportà unes taxes de ITU-SU entre 5 a 6,7/1000 dies de SU<sup>38</sup>. Al darrer informe ENVIN-HELICS, es xifra la taxa de ITU-SU en 4,03/1000 dies de SU<sup>55</sup>.

L'impacte econòmic de les ITU-SU és poc estudiat, a diferència del que passa amb la BRC i la PNAVM. El resultat és que el cost atribuït a la ITU-SU és desconegut. Hi ha alguns estudis en hospitalització general com el de Saint i cols, en què es dedueix que el cost de la ITU-SU és de 676 dòlars addicionals per episodi. Si aquesta ITU-SU s'acompanya per bacterièmia secundària, l'excés de cost augmenta 2836 dòlars<sup>56</sup>. Aquest estudi, encara que inclou pacients crítics, no és exclusivament dirigit a UCIs. En un altre estudi publicat per Inan i cols<sup>50</sup>, s'estudia exclusivament el cost en l'antibiòtic a la UCI. Els autors estimen el cost dels antibiòtics utilitzats per tractar ITU-SU com a 52,37 dòlars per dia, molt menys que 99,02 dòlars per PNAVM i 94,32 per BRC. Pel que fa a l'impacte de la ITU-SU sobre la mortalitat, el seu paper és controvertit. Hi ha un estudi publicat per Platt i cols que va reportar que el risc de mort es triplicava en pacients que eren diagnosticats d'una ITU-SU nosocomial<sup>57</sup>. En un altre estudi publicat per Laupland i cols, la presència de ITU-SU estava s'associava també amb un augment de mortalitat. No obstant això, al realitzar una anàlisi multivariant amb altres variables, la ITU-SU no va demostrar que augmentés la mortalitat<sup>58</sup>.

### **1.7.2- Etiologia**

L'etiologia més freqüent de la ITU-SU són els BGN, seguits dels fongs. Pel que fa als BGN, els enterobacteris són els més habituals. Cal destacar el paper dels fongs en les ITU-SU que sembla que van adquirint cada vegada més importància. Álvarez-Lerma i cols<sup>59</sup> en un estudi multicèntric a UCI espanyoles, recullen que els BGN van ser responsables entre un 55-60% dels casos (per ordre de freqüència, *Escherichia Coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Enterobacter cloacae* i altres), i el fongs van ser el agents causals entre un 18,5 i un 25,4% dels casos, sent *Candida albicans* l'espècie més aïllada. El CGP van ser el tercer grup de gèrmens en freqüència.

### **1.7.3- Infecció de tracte urinari associada a sondatge uretral a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques**

En els nens, la ITU-SU és la tercera causa d'IN en freqüència. El factor de risc més important per a desenvolupar-la, és, com en adults, la presència de SU. La taxa ITU-SU en nens referent al NNIS (95-2003) era de 4/1000 dies de SU<sup>28</sup>. El NHSN a UCIPs, al 2011, mostra una taxa molt més baixa, entre 0,12 i 0,23/1000 dies de SU<sup>25</sup>. En el treball realitzat per Urrea i cols. a la nostra unitat, la taxa de ITU-SU era de 10,7/1000 dies de SU<sup>20</sup>. En aquest estudi es va veure que un 30% de les ITU-SU es donaven en pacients traumàtics i pacients amb patologia mèdica.

#### **1.7.4- Mesures per reduir les taxes d'infecció de tracte urinari associada a sondatge uretral**

Igual que en la BRC i la PNAVM, les estratègies de prevenció són útils en la reducció de la freqüència de la ITU-SU. En un estudi realitzat per Davies, mitjançant el disseny d'un programa educatiu que feia èmfasi en el moment de la retirada de la SU s'aconsegüí reduir la taxa de 1,4/100 ingressos a 0,12/100<sup>60</sup>. A la mateixa unitat, van avaluar la taxa de ITU-SU 10 anys més tard i van veure que havia tornat a pujar fins 0,95/100 ingressos. Tots els pacients que van adquirir la ITU-SU en el segon període havien portat SU com a mínim 3 dies en el moment del diagnòstic<sup>61</sup>.

Actualment es considera que encara que en unitats en les que hi hagi estratègies preventives de BRC i PNAVM, tot i que no hi hagi mesures específiques de cara a la ITU-SU, les seves taxes disminueixen, segurament per la milloria de la higiene de mans abans de manipular el catèters i el concepte de seguretat del pacient que s'ha extès<sup>59</sup>.

### **1.8- Multirresistència**

Cada any a Europa es considera que 400000 pacients adquireixen IN per gèrmens multirresistents<sup>62</sup>. Les taxes de IN per gèrmens multirresistents augmenta a tot el món, essent les opcions terapèutiques limitades. La seva aparició complica el maneig i pronòstic d'aquests pacients a les UCIs<sup>63-65</sup>. Són

responsables de retràs en l'inici de l'antibiòtic adequat i major mortalitat<sup>66</sup>. Als Estats Units s'ha quantificat tant la despesa extra anual (entre 4000 i 5000 milions de dòlars) com la mortalitat directa (19000 morts anuals) causada per MMR<sup>67</sup>. La definició de germen multiresistent ha d'incloure almenys dues condicions: que hi hagi resistència a més d'una família o grup d'agents antimicrobians utilitzats, i que aquesta resistència tingui rellevància epidemiològica i clínica<sup>68</sup>. Coneixem doncs per “multiresistent” bacteris que han desenvolupat resistència a múltiples antimicrobians, i que són capaços d'ocasionar brots, com *Staphylococcus aureus* resistent a meticilina (SARM), *Enterococcus spp.* resistent a vancomicina (ERV), enterobacteris productors de betalactamases d'espectre extès (BLEE), i enterobacteris productors de carbapenemases. La presència d'aquestes MMR s'ha convertit en una emergència sanitària.

L'epidemiologia de la multiresistència varia molt entre diferents àrees geogràfiques i fins i tot entre diferents hospitals dins la mateixa zona. Als Estats Units hi ha alta prevalença de SARM i ERV, i a Europa hi ha més prevalença de *Acinetobacter baumannii* comparativament<sup>69;70</sup>. Per combatre les infeccions per multiresistents, cal conèixer primer quina és l'epidemiologia en el nostre medi. D'aquí la importància que tenen el registres Nacionals. En segon lloc cal reforçar els programes locals i estatals per optimitzar l'ús d'antibiòtics, l'exposició a factors de risc, millorar el sistemes de vigilància i implementar mesures de control de transmissió creuada<sup>68</sup>.

L'any 2014, i de manera similar a com es va fer amb el projectes “Bacteriemia zero i Neumonía zero” es creà el projecte “Resistencia zero”, en el marc de la col·laboració entre Ministeri de Sanitat i Consum i la SEMICYUC i

SEEIUC<sup>71</sup>. L'objectiu principal del projecte "Resistencia Zero" és reduir en un 20% la incidència acumulada de pacients amb infeccions per patògens multirresistents adquirits a la UCI. El paquet de mesures inclou 10 recomanacions que es resumeixen a la Taula 3:

**Taula3: Mesures incloses en el programa “Resistencia zero”**

1	A cada UCI es designarà al menys un intensivista responsable de la utilització racional d'agents antimicrobians
2	Administrar empíricament antimicrobians actius contra patògens multirresistent només en casos de sèpsia greu o xoc sèptic i alt risc de patògens resistents , segons el factors de risc i/o el coneixement de l'ecologia local
3	A cada unitat es designarà como líder d'aquest projecte al menys a 1 infermera, responsable de les mesures de control de les infeccions destinades a reduir la transmissió de patògens resistents a múltiples fàrmacs.
4	Es recomana buscar activament els patògens multiresistents en tots els pacients a l'ingrés a la UCI i al menys una vegada per setmana durant l'ingrés
5	A l'ingrés a la UCI, es farà una "llista de verificació" dels factors de risc ha de ser completat per identificar aquells pacients amb alt risc de ser portadors de patògens resistents
6	Cal mesurar sistemàticament el compliment de las mesures preventives, incloses aquelles basades en lels mecanismes de transmissió.
7	Totes les unitats han de desenvolupar un protocol de neteja per les habitacions dels pacients amb patògens multirresistents
8	Cal tenir disponible i actualitzat un arxiu o document que especifiqui l'equip existent a la UCI i els respectius protocols de neteja
9	Si els pacients ja estan colonitzats o infectats camb patògens resistents a múltiples fàrmacs, cal utilitzar productes amb clorhexidina al 4% per la higiene diària dels pacients.
10	Davant la sospita d'un brot, es recomana identificar el microorganisme causal amb mètodes de caracterització molecular.

*UCI: Unitat de Cures Intensives*

## **1.9- Sistemes de vigilància i programes de control de la infecció nosocomial a les Unitats de Cures Intensives**

L'OMS estableix que la institució d'un procés de vigilància per controlar les taxes de IN és el primer que permetrà assenyalar problemes, prioritats locals i avaluar l'eficàcia de l'activitat de control d'infeccions. La vigilància, per ella mateixa, ja es considera una forma de reduir les IN<sup>72</sup>. El sistema de vigilància ha d'utilitzar definicions estandarditzades, que siguin acceptades i conegudes pel personal i ha de ser eficaç. La CDC<sup>73</sup> considera que un sistema eficaç de vigilància d'IN hauria de ser prospectiu i comptar amb un epidemiòleg especialitzat en control d'infeccions. A més, ha de facilitar l'acord entre clínics i administració per tal de coordinar estratègies i polítiques de control d'infecció. Els professionals que participin en el control d'IN requereixen formació i experiència en diversos temes: malalties infeccioses, epidemiologia, microbiologia, bioestadística, informàtica, protocols de cures de pacients i educació d'adults<sup>74</sup>.

Els programes de vigilància marcaran les bases dels Programes de control d'IN. Els hospitals que tenen programes de control actius tenen taxes menors d'IN. A l'any 1985, Haley ja va avaluar l'eficàcia d'aquests programes. L'objectiu era dimensionar les IN, avaluar el grau de compliment dels programes de control d'infecció en els hospitals i si els hospitals amb un major compliment de les recomanacions tenia major reducció d'aquestes. En

aquest sentit, van veure que els hospitals amb programes de control d'IN tenien un 30% menys d'infeccions que els que no en tenien<sup>75</sup>. El autors van establir que perquè aquests programes tinguessin èxit havien de complir el següents requeriments:

- Programes estructurats de vigilància i intervencions dirigides al control d'infeccions
- Un mínim d'una infermera de control d'infeccions per cada 250 llits d'hospital
- Un epidemiòleg hospitalari amb formació en control d'infecció
- Pel que fa a les infeccions quirúrgiques, feedback sobre les taxes d'infecció quirúrgica als cirurgians.

El NNIS és considerat el primer programa de vigilància utilitzant una metodologia estandarditzada, participació voluntària i confidencialitat de les dades. Es va iniciar l'Any 1970 als Estats Units, amb 62 hospitals, per bé actualment hi ha centenars de centres que participen de forma regular<sup>76</sup>. A part de descriure l'epidemiologia de les IN, promouen la seva vigilància als Estats Units i afavoreixen la comparació de taxes entre centres<sup>77</sup>. Posteriorment, i seguint als Estats Units, s'han creat altres sistemes de vigilància. El NHSN es creà cap al 2000, i integra tres sistemes de vigilància diferents (el NNIS, el National Surveillance System for Health Care Workers i el Dialysis Surveillance Network). El NHSN s'organitzen en 3 components diferents: Seguretat del pacient, seguretat del personal sanitari, i biovigilància.

A Europa hi havia diferents registres nacionals i sistemes de vigilància. En un intent d'estandarditzar definicions i protocols, i d'obtindre dades d'abast continental es va crear l'HELICS<sup>78</sup>. L'objectiu d'aquest sistema era molt



semblant al del NNIS americà. L'any 2005 es crea a Europa el European Centers of Disease Control and Prevention (ECDC). La missió de l'ECDC és identificar, avaluar i comunicar actuals i emergents amenaces a la salut humana provinents de patologies infeccioses a Europa<sup>79</sup>.

A Espanya, a partir de l'any 1991 es realitza l'enquesta EPINE (Encuesta sobre la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España), promoguda per la Societat espanyola de Medicina Preventiva, Salut Pública e Higiene. Actualment ja acumula més de 25 anys de recollida i es considera l'estudi de prevalença de IN més ampli del món<sup>80</sup>.

L'ENVIN-UCI<sup>38</sup>, desenvolupat pel grup de treball de malalties infeccioses de la SEMICYUC, des de 1994 recull dades de les principals IN associades a dispositius a les UCIs i hi participen més de 100 unitats anualment. És un sistema dirigit específicament a la UCI i es monitoritzen les principals IN associades a dispositius. Les dades d'aquest estudi s'han convertit en referència per avaluar els esforços que es realitzen en aquest àmbit a les UCIs i es poden consultar al web <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. L'aportació de dades al projecte europeu va fer que l'ENVIN-UCI s'anomenés també ENVIN-HELICS.

A nivell estatal i en l'àmbit de Intensius Pediàtrics, es va crear el Grup de Treball malalties infeccioses en la SECIP (Sociedad española de Cuidados Intensivos Pediátricos). Dins aquest grup es creà el sistema de registre VINCIP (Vigilancia de Infección Nosocomial en Cuidados Intensivos Pediátricos) l'any 2007 amb l'objectiu de realitzar estudis multicèntrics de incidència d'IN a les UCIPs i revisar els protocols de inserció i manteniment de dispositius per tal d'unificar pràctiques i criteris. Els resultats d'aquest registre els veiem en el

segon treball presentat en aquesta tesi. Des de l'any 2014 el registre VINCIP s'ha sumat a l'ENVIN formant-ne la part de registre pediàtric.

A Catalunya, disposem també del VinCat (Vigilància de la Infecció Nosocomial a Catalunya)<sup>81</sup>. Es tracta d'un programa del Servei Català de la Salut que estableix un sistema de vigilància unificat de les infeccions nosocomials als hospitals de Catalunya. La seva missió és contribuir a reduir les taxes d'aquestes infeccions mitjançant la vigilància epidemiològica activa i continuada. Recull dades de totes les unitats dels hospitals participants, incloent pediàtriques i neonatals.

Existeixen nombrosos *programes de prevenció* d'IN que han desenvolupat aquests sistemes de vigilància i altres més d'àmbit local. El programa del Dr. Peter Pronovost (Universitat Johns Hopkins Safety Research Group, JHUQSRG)<sup>30</sup> en col·laboració amb la Michigan Health & Hospital Association Keystone Center (MHA Keystone) per reduir les taxes de BRC es considera el paradigma d'intervenció a seguir per reduir IN i ha estat adoptat per diferents països. Anteriorment ja hem explicat els programes que s'han dut a terme des de la SEMICYUC, la SEEIUC i amb l'ampara del Ministeri de Sanitat i Consum, "Bacteriemia zero", "Neumonia zero" i "Resistència zero". Representen el compromís dels professionals dels nostre país envers la lluita contra la IN a les UCIs. Tots aquests programes han inspirat intervencions locals com la que presentem en el primer treball d'aquesta tesi.

## **1.10- La infecció nosocomial dins de la cultura de Seguretat del pacient**

Donat que les infeccions nosocomials són la causa d'esdeveniment advers prevenible més greu en pacients hospitalitzats, entenem que sigui un dels principals objectius de la cultura de seguretat. La publicació l'any 2000 per l'Institute of Medicine (IOM) de "To Err is Human: Building a Safer Health System" va identificar la IN com un dels principals problemes de salut pública i va emfatitzar la importància d'implementar sistemes de prevenció de les IN, per millorar la qualitat assistencial<sup>82</sup>.

La vigilància d'IN, com a indicador de qualitat de l'hospital està promoguda des de la Comunitat Europea per decisió del European Parliament and of the Council (2119/98). L'informe del ECDC, el juny del 2007, considera les IN un dels més greus problemes de salut pública. Cada any 3 milions d'europaus adquireixen una IN i 50000 d'ells moriran per aquesta causa<sup>83</sup>.

El seguiment de les IN s'ha incorporat a les comissions hospitalàries creades per la seguretat del pacient. Alhora, s'estan utilitzant les taxes d'IN com a indicador de qualitat.

Si bé l'eradicació total de la IN és complicada, si que es podria arribar a l'eliminació de la IN, entenent-la com la màxima reducció del nombre d'infeccions a través de la prevenció<sup>84</sup>. S'ha estimat que la implementació de programes de prevenció de IN pot impedir al voltant 65% de les BRC i ITU-SU i un 55% de les PNAVM i les infeccions de ferides quirúrgiques, salvant milers de vides i milions de euros<sup>85</sup>.

El National Patient Safety Goals (NPSGs) ha estat el mètode mitjançant el qual la Joint Commission, promou els canvis importants en seguretat del pacient. Els criteris utilitzats per determinar el valor d'aquests objectius estan basats en el seu impacte, cost i eficàcia. Alguns d'aquests "Goals" són la *prevenció d'IN* i errors de medicació, a més dels objectius promoure seguretat quirúrgica, correcta identificació de pacients, la comunicació entre el personal i la identificació de pacients amb risc de suïcidi. El NPSG requereix específicament l'adhesió a les pràctiques d'higiene de mans. D'aquesta manera, l'adequada higiene de mans, la vacunació de la grip als treballadors sanitaris, i la prevenció de la BRC, PNAVM i infecció de ferida quirúrgica estan entre 30 pràctiques al "National Quality Forum's 30 Safe Practices for Better Healthcare".

A Espanya, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en la seva responsabilitat per millorar la qualitat assistencial en el seu conjunt, tal com estableix la Llei 16/2003, de cohesió i qualitat del Sistema Nacional de Salud, ha posat la seguretat del pacient en el centre de les polítiques de salut com un dels elements clau de la millora de la qualitat. Això queda reflectit com la estratègia 8 del "Plan de calidad del Sistema Nacional de Salud" que està desenvolupant des de 2005 en coordinació amb les comunitats autònomes.

Dins del marc del projecte de la "Una atenció neta és una atenció més segura" s'han realitzat diferents iniciatives. La campanya mundial "Salvi vides: netegi's les mans" impulsada l'any 2009, és un dels principals components d'aquest programa. És conegut que la correcta higiene de mans és un del mètodes més simples i eficaços per disminuir les IN<sup>86;87</sup>. Aquesta campanya emfatitza en millorar la higiene de mans entre el personal sanitari. Amb aquesta

campanya s'estableix un dia destinat a millorar la higiene de mans als centres sanitaris. Aquest dia és el 5 de Maig. El Sistema Nacional de Salut es suma a la celebració d'aquesta jornada, junt amb totes les Comunitats Autònomes i compta amb un programa propi, "Programa de Higiene de manos"<sup>88</sup>.

L'any 2005 es va crear l'Aliança per a la Seguretat dels Pacients a Catalunya, donat que promoure i millorar la seguretat dels pacients és una de les prioritats del Departament de Salut. Prevenir les IN i la higiene de mans són dos dels pilars fonamentals en aquesta aliança<sup>89</sup>. També compta amb el registre propi de Vigilància d'IN a Catalunya, el VinCat.





# **JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESIS**





## 2. JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESIS

---

La vigilància epidemiològica de la IN i la creació de sistemes i programes de prevenció i control dins de la UCIP, ens permet conèixer les taxes de BRC, PNAVM i ITU-SU i els microorganismes més freqüentment associats. A la vegada, propicien la implementació d'estratègies enfocades al control d'aquestes IN, associades a l'exposició de dispositius externs, permetent que els nen tinguin una estada més segura a la UCIP.

A la UCIP de l'hospital de Sant Joan de Déu, l'any 2003<sup>20</sup> es van reportar unes taxes de IN molt elevades comparades amb les que publicaven en registres com el NNIS<sup>28</sup>. Aquest fet que evidenciava que la IN era un problema greu en aquesta unitat. Conscients de l'impacte que aquestes taxes tenien en els pacients ingressats, es va dissenyar un estudi prospectiu amb una intervenció de millora de qualitat en IN amb múltiples facetes i es va considerar valorar el seu impacte en les taxes a la unitat i en altres indicadors de morbimortalitat. Aquesta intervenció va constar de la creació d'un grup de Control d'Infeccions a la UCI, d'un programa educacional encaminat a millorar la higiene de mans i la implementació d'un paquet de mesures encaminades a reduir les IN associades a dispositius. L'esforç es va fer centrat en els tres tipus de IN més freqüents, BRC, PNAVM i ITU-SU. Hi havia hagut diferents iniciatives a l'àmbit pediàtric per reduir-ne les taxes de cada una d'elles per separat, però no de forma simultània. En el nostre cas, es va considerar oportú

fer una intervenció que englobés el tres tipus de IN, amb la voluntat d'obtenir un canvi de cultura i un clima de seguretat pel pacient.

De forma paral·lela l'any 2007 es va crear dins del Grup de Treball de Malalties infeccioses de la SECIP: el VINCIP, amb l'objectiu de realitzar estudis multicèntrics de incidència de IN a les UCIPs i revisar els protocols d'inserció i manteniment de dispositius per tal d'unificar pràctiques i criteris. Prèviament a la creació del VINCIP, les UCIPs espanyoles no reportaven les seves taxes a cap registre específic de l'àmbit de cures intensives. Es tenia molt poca informació dels microrganismes responsables de la IN a UCIPs i el seu patró de resistències. Per aquest motiu es va considerar oportú reportar el primers anys de recollida en el segon treball que es presenta.

Els resultats d'aquests estudis havien de mostrar que la disminució d'episodis d'IN havia de repercutir positivament en la morbimortalitat a la UCIP, reduint-se en la durada d'ingrés hospitalària i la mortalitat. Aquesta estratègia podria ser exportada a altres unitats de cures intensives pediàtriques mitjançant una manera de treballar fàcil i amb poc cost que ens permetria reduir les IN.

El registre multicèntric en UCIPs a nivell nacional hauria de permetre conèixer i comparar les taxes de IN , així com conèixer l'etiologia de les IN.

Es van establir per tant les següents hipòtesis de treball:

La creació d'un Grup de control d'infeccions, la campanya educativa d'higiene de mans i la divulgació de les recomanacions per prevenir infeccions

nosocomials a la Unitat de Cures Intensives Pediàtrica disminuiria les taxes de infecció nosocomial a la unitat. La disminució de la infecció nosocomial implicaria tanmateix una disminució de la morbimortalitat dels pacients.

La creació i utilització d'un registre multicèntric nacional d'infecció nosocomial a les unitats de cures intensives pediàtriques aportaria informació sobre l'epidemiologia de la infecció i el perfil de resistències dels gèrmens causants.







**OBJECTIUS**





### 3. OBJECTIUS

---

D'acord amb les hipòtesis descrites es van establir el següents objectius pels dos treballs que es presenten en aquesta tesi doctoral:

#### 3.1- Objectius primer estudi

Primer estudi: *The Impact of a Quality Improvement Intervention to Reduce Nosocomial Infections in a PICU\**. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 Jun;14(5):525-32.

#### ***Objectiu general:***

- 1- Objectivar l'evolució de les taxes d'infecció nosocomial associada a dispositius externs a la UCIP, abans i després d'una intervenció múltiple de qualitat, que inclou la creació d'un Grup de Control d'Infeccions a la UCIP, la implementació d'una campanya d'higiene de mans i la divulgació de recomanacions per prevenir la IN.

**Objectius específics:**

- 1- Analitzar si existeix una disminució de la morbimortalitat després d'una intervenció múltiple de qualitat que inclou la creació d'un Grup de Control d'Infeccions ala UCIP, d'una campanya d'higiene de mans i de la divulgació de recomanacions per prevenir la IN.
- 2- Determinar si la presència de IN és un factor de risc de mortalitat a la mostra estudiada.
- 3- Definir els gèrmens que provoquen infecció nosocomial a la UCIP.

**3.2- Objectius segon estudi**

Segon estudi: *Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units*. Enferm Infecc Microbiol Clin, acceptat, en premsa.

***Objectius generals:***

- 1- Reportar l'evolució de les taxes d'infecció nosocomial associada a dispositius externs a les UCIPs espanyoles col·laboradores en el registre VINCIP.
  
- 2- Descriure el gèrmens causants d'infecció nosocomial a les UCIPs espanyoles col·laboradores en el registre VINCIP i el seu patró de multirresistència.

***Objectius específics:***

- 1- Descriure la presència de factors de risc en el pacients amb infecció nosocomial a les UCIPs espanyoles col·laboradores en el registre VINCIP
  
- 2- Descriure la mortalitat dels pacients amb infecció nosocomial i durada d'estada a les UCIPs espanyoles col·laboradores en el registre VINCIP







# **RESULTATS**





## 4. RESULTATS

---

El resultat dels dos estudis presentats han estat publicats en dos articles que es presenten, dels quals la doctoranda n'és la primera autora en el primer i la segona autora en el segon.

El primer article, referent al primer estudi, s'ha publicat en una revista situada en el primer quartil de la seva àrea de coneixement. El segon article, referent al segon estudi, s'ha publicat en una revista situada en el tercer quartil de la seva àrea de coneixement.

### **Primer article:**

#### ***The Impact of a Quality Improvement Intervention to Reduce Nosocomial Infections in a PICU.***

Elisabeth Esteban, Ricard Ferrer, Mireya Urrea, David Suárez, Librada Rozas, Monica Balaguer, Antonio Palomeque, Iolanda Jordan.

Pediatric Critical Care Medicine. 2013;14(5):525-32

ISI journal Citation reports® ranking 2013: 27/118 Pediatrics;

Impact Factor: 2.326

**Segon article:**

***Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units***

Iolanda Jordan, Elisabeth Esteban, Amaya Bustinza, Juan Carlos de Carlos, Patricia García, José Andrés Concha, José Carlos Flores, Paula Madurga, Mercedes Palomar.

Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica, 2015. Acceptat, en premsa.

ISI journalCitation reports® ranking 2014: 53/78 Infectious Diseases;

Impact factor: 2.172

#### 4.1- Primer article

***The Impact of a Quality Improvement Intervention to  
Reduce Nosocomial Infections in a PICU\*.***

Elisabeth Esteban, Ricard Ferrer, Mireya Urrea, David Suárez, Librada Rozas, Monica Balaguer, Antonio Palomeque, Iolanda Jordan.

**Pediatric Critical Care Medicine.** 2013;14(5):525-32



# The Impact of a Quality Improvement Intervention to Reduce Nosocomial Infections in a PICU\*

Elisabeth Esteban, MD<sup>1,2</sup>; Ricard Ferrer, MD, PhD<sup>3,4,5</sup>; Mireya Urrea, MD, PhD<sup>6</sup>; David Suarez, PhD<sup>7</sup>; Librada Rozas, RN<sup>6</sup>; Monica Balaguer, MD<sup>1,2</sup>; Antonio Palomeque, MD, PhD<sup>1,2</sup>; Iolanda Jordan, MD, PhD<sup>1,2</sup>

**Objective:** To evaluate whether a quality improvement intervention could reduce nosocomial infection rates in a PICU and improve patient outcomes.

**Design:** Prospective interventional cohort study conducted during three periods: preintervention period, intervention period, and long-term follow-up.

**Setting:** A 14-bed medical and surgical PICU in a university hospital for children.

**Interventions:** The quality improvement intervention consisted of the creation of an infection control team, a program targeting hand hygiene, and quality practices focused on preventing nosocomial infections.

**Measurements and Main Results:** We included 851 patients in the preintervention period, 822 in the intervention period, and 940 in the long-term follow-up period. Compared with the preintervention period, in the intervention period, the rates of central line-associated bloodstream infection decreased from 8.1 to 6/1,000 central venous catheter-days ( $p = 0.640$ ), ventilator-associated pneumonia decreased from 28.3 to 10.6/1,000 days' ventilation ( $p = 0.005$ ), and catheter-associated urinary tract infection decreased from 23.3 to 5.8/1,000 urinary catheter-days ( $p < 0.001$ ). Furthermore, hospital length of stay decreased from 18.56 to 14.57 days ( $p = 0.035$ ) and mortality decreased from 5.1% to 3.3% ( $p = 0.056$ ). Multivariable logistic regression found that noso-

comial infections was independently associated with increased mortality (odds ratio, 2.35 [95% CI, 1.02–5.55];  $p = 0.046$ ). Compared with the preintervention period, in the long-term follow-up period, central line-associated bloodstream infection decreased to 4.6/1,000 central venous catheter-days ( $p = 0.205$ ); ventilator-associated pneumonia decreased to 9.1/1,000 ventilation-days ( $p = 0.001$ ), and catheter-associated urinary tract infection decreased to 5.2/1,000 urinary catheter-days ( $p < 0.001$ ). Hospital length of stay (14.45 days;  $p = 0.048$ ) and mortality (3.2%;  $p = 0.058$ ) also decreased.

**Conclusions:** A multifaceted quality improvement intervention reduced nosocomial infection rates, hospital length of stay, and mortality in our PICU. The effects of the intervention were sustained over time. (*Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:525–532)

**Key Words:** children; healthcare associated; nosocomial infection rates; pediatric; PICU

Nosocomial infections (NIs) are a potential cause of morbidity and mortality. Several institutions such as the World Health Organization and the Institute for Healthcare Improvement consider prevention of NI, a priority to improve the safety of patient care, and they conduct campaigns to achieve it. Currently, most NIs are considered preventable adverse events.

Children admitted to the PICU are particularly vulnerable to NIs because of their immunocompromise and the high prevalence of use of invasive devices during their stabilization. The prevalence of NI in PICU patients ranges from 5% to 23.6% (1–4). Central line-associated bloodstream infection (CLABSI) is the most common NI reported in children, followed by ventilator-associated pneumonia (VAP), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) (1, 5). NIs increase mortality, morbidity, and costs (1, 6–8). A point prevalence survey (1) from the Pediatric Prevention Network reported a longer median PICU stay in patients with NI than in those without (8 vs 2 days, respectively) and a longer median hospital stay (9.5 vs 4 days). Furthermore, children with PICU-acquired infections had a higher age-adjusted risk of death within 4 weeks of the survey (relative risk, 3.4; 95% CI, 1.7–6.5).

**\*See also p. 551.**

<sup>1</sup>Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Critical Care Department, Mutua Terrassa University Hospital, Terrassa, Spain.

<sup>4</sup>CIBER Enfermedades Respiratorias, Madrid, Spain.

<sup>5</sup>Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup>Infection Control Unit, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>7</sup>Epidemiology and Assessment Unit, Fundació Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Spain.

The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: [ijordan@hsjdbcn.org](mailto:ijordan@hsjdbcn.org)

Copyright © 2013 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0b013e31828a87cc

Several studies have shown that quality improvement initiatives can reduce NI, morbidity, mortality, and associated costs in critical care units (9–15). In a multicenter intervention, Jeffries et al (10) aimed to reduce CLABSI in PICUs. Implementing catheter insertion and maintenance bundles, they reduced the rate of CLABSI from 6.3 to 4.3/1,000 central venous catheter (CVC)-days, resulting in an estimated savings of \$2.9 million. In another multicenter intervention focused on CVC insertion and maintenance, Miller et al (12) reduced the CLABSI rate by 43%.

A previous survey found high prevalence rates of NI in our PICU (2). For this reason, we conducted a prospective cohort study and monitored the effects of specific safety measures focused on preventing NI. We created an infection control team responsible for devising and overseeing the implementation of strategies to prevent NI in the PICU. Our main aim was to evaluate whether a multifaceted quality improvement intervention could reduce NI rates in our PICU. We also aimed to assess whether an improvement in NI rates would result in better patient outcomes.

## MATERIALS AND METHODS

### Setting

The study was conducted in a 14-bed medical and surgical PICU in a 300-bed tertiary care referral center. The PICU admits critical patients who are 1 week to 18 years of age.

### Design

This was a prospective interventional cohort study conducted in three periods:

1. Preintervention period: from January 2006 to December 2006
2. Intervention period: from January 2007 to December 2007
3. Long-term follow-up: from January 2008 to December 2008

The long-term follow-up period was designed to minimize loss of gains from the education program that might erode over time. The quality improvement interventions were implemented during the intervention period and reiterated during the long-term follow-up.

The institution's ethical review board approved the study and waived the need for informed consent because no added risk to patients was involved and patient anonymity was guaranteed.

### Data Collection

**Inclusion Criteria.** We included all children admitted to the PICU for more than 24 hours. There were no exclusion criteria. Clinical and demographic characteristics, including age, sex, severity of illness assessed by the Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) II during the first 24 hours of PICU stay (16), and diagnosis at admission, were recorded (Table 1).

**Definitions.** NI was considered PICU-acquired if it was diagnosed greater than or equal to 48 hours after PICU admission or within 48 hours after discharge from the PICU. The same infection control team monitored patients for NI throughout the study, including during the 48 hours after PICU discharge. We defined CLABSI, VAP, and CAUTI according to the criteria

established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (17).

**Indicators.** NI rate (number of episodes/number of patient-days  $\times$  1,000), CLABSI, VAP, and CAUTI rates (number of device-associated infections for an infection site/number of device-days  $\times$  1,000), and device utilization ratio (number of device-days/number of patient-days  $\times$  100). Outcomes included PICU and hospital lengths of stay (LOS) and mortality.

**Intervention.** The multifaceted quality improvement intervention consisted of the following:

1. The creation of an infection control team: A multidisciplinary task force consisting of three physicians and five nurses from the Infection Control Unit and the PICU was formed in 2006. The aim of this team was to develop a policy for the prevention of NI in the PICU and to monitor and encourage compliance with this policy. The strategies were designed during the preintervention period and implemented during the intervention period. The number of device-days and patient-days was recorded in a dedicated database by a trained infection control nurse who visited the PICU daily.

2. An educational program targeting hand hygiene: All nurses and physicians participated in eight 1-hour workshops focused on hand hygiene, led by the infection control nurse, based on the "Clean Care is Safer Care" campaign (<http://www.who.int/gpsc/>) and the literature (18). Posters displaying step-by-step instructions for hand hygiene were widely distributed in the PICU. Alcohol solutions were available on both sides of every bed. During every shift, nurses member of the Infection Control Team reminded colleagues of the importance of hand hygiene and informed nurses and physicians when they failed to use the proper technique.

3. Implementation of simple quality practices focused on preventing NI derived from the literature, CDC, and local staff recommendations (19–23). Staff were urged to use a sterile technique with skin antiseptic with povidone-iodine and maximal barrier precautions for insertion of CVCs and urinary catheters (UCs) (24). Other efforts for preventing NI focused on maintenance of CVCs, UCs, and endotracheal tubes (ETs). A total of 12 1-hour workshops aimed at nurses and physicians were held, and the practices were also available as protocols.

**CLABSI Prevention.** 1) Use of a proximal SmartSite needle-free valve (Cardinal Health, Alaris Products, Dublin, OH) in all CVC lumens; 2) infusion sets labeled with the substances infused; 3) replacement of administration sets every 72 hours except for lipid substances (changed every 24 hr) or for blood products (every set changed after use); 4) label with the date of CVC insertion; and 5) handling of the catheter with sterile gauze and specific alcohol solution.

**VAP Prevention.** 1) Head of bed elevation 30°; 2) oral care with 2% chlorhexidine every 8 hours; 3) closed suction catheter systems for patients ventilated more than 24 hours; and 4) use of cuffed ETs when not contraindicated.

**CAUTI Prevention.** 1) Aseptic insertion; 2) use of closed antireflux drainage systems; 3) maintenance of the drainage bag under the bladder level; and 4) closed drainage systems during transports.

**TABLE 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients in the Preintervention, Intervention, and Long-Term Follow-Up Periods**

	Preintervention	Intervention	<i>p</i> <sup>a</sup>	Long-Term Follow-Up	<i>p</i> <sup>a</sup>
Patients admitted > 24 hr	851	822		940	
Sex, <i>n</i> (%)			0.299		0.024
Men	512 (60.2)	474 (57.7)		516 (54.8)	
Women	339 (39.8)	348 (42.3)		424 (45.2)	
Age (d)					
Mean ± SD	2,164.96 ± 2,242.52	2,106.76 ± 2,200.91	0.592	1,958.15 ± 2,174.7	0.041
Diagnosis at admission, <i>n</i> (%)			0.004		0.836
Medical pathology	388 (45.6)	318 (37.8)		424 (44.9)	
Surgical pathology	463 (54.4)	504 (62.2)		516 (54.9)	
Pediatric Risk of Mortality Score 2					
Mean ± SD	5.49 ± 5.611	5.33 ± 5.864	0.568	5.61 ± 5.60	0.658
Antibiotic (as treatment or prophylaxis) at admission, <i>n</i> (%)			0.001		< 0.001
No	238 (27.9)	175 (21.3)		193 (20.53)	
Yes	613 (72.1)	647 (78.7)		747 (79.5)	
Corticosteroids, <i>n</i> (%)			0.647		0.003
No	702 (82.4)	685 (83.3)		723 (77)	
Yes	149 (17.6)	137 (16.7)		217 (23)	
Inotropic infusion, <i>n</i> (%)			0.800		0.178
No	670 (78.7)	643 (78.2)		715 (76)	
Yes	181 (21.2)	179 (21.7)		225 (24)	
Parenteral nutrition, <i>n</i> (%)			0.226		0.433
No	805 (94.5)	787 (95.7)		881 (93.7)	
Yes	46 (5.4)	34 (4.3)		59 (6.3)	
Blood product transfusion, <i>n</i> (%)			0.410		0.889
No	503 (59.1)	470 (57.1)		516 (54.9)	
Yes	408 (40.89)	352 (42.8)		424 (45.1)	

<sup>a</sup>*p* compared with the preintervention period.

The entire staff was given feedback about NI rates and problems detected during the implementation every month. During the intervention period, meetings with small groups of professionals were held to emphasize the importance of NI reduction and to provide an open forum for questions. Every quarter, the infection control team organized meetings to discuss rates and adherence.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics included frequencies and percentages for categorical variables, and means and standard deviations for continuous variables. To compare study periods, we used Student *t* test or the Mann-Whitney test, as appropriate, for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. All tests were two-tailed and *p* values of less than or



equal to 0.05 were considered significant. NI rates were compared using tests based on the normal distribution or exact tests when appropriate. A multivariable logistic regression model was fitted with mortality as the dependent variable and the presence of NI, PRISM II, diagnosis at admission, and age as independent variables. As several patients were admitted to our PICU more than once during the study, a generalized estimating equation model approach with a logit link and an exchangeable correlation matrix was used to account for correlation among observations. The effect of the intervention was also assessed by means of statistical process control charts using quarterly data throughout the study.

## RESULTS

### Study Population

A total of 2,613 patients (4,317 patient-days) were included, and 30 CLABSI, 49 VAP, and 38 CAUTI episodes were diagnosed. The most frequent microorganisms isolated were Gram-negative bacteria (65%), followed by Gram-positive bacteria (24%), and fungi (11%). The distribution of pathogens differed according to the type of NI, with Gram-negative bacteria the most frequent in VAP and CAUTI episodes, and Gram-positive bacteria in CLABSI episodes.

### Preintervention and Intervention Periods

During the study, 851 patients (1,918 patient-days) were included in the preintervention period and 822 patients (2,399 patient-days) were included in the intervention period. Patients were similar on clinical and demographic variables except diagnosis and antibiotic treatment at PICU admission (Table 1); the intervention period included a greater proportion of surgical patients and more patients received antibiotics.

**Table 2** summarizes the results regarding adherence to recommendations recorded by a trained nurse from the infection control team. Adherence to the recommendations in the intervention period increased with respect to the preintervention period; the use of cuffed ETs increased from 26% to 47.3% in the intervention period and the consumption of alcohol solutions for hand hygiene increased from 57 to 105 L.

**Table 3** shows NI rates, device utilization ratios, and outcomes in the two periods. The NI rate was significantly lower in the intervention period than in preintervention period (12.5/1,000 vs 32.8/1,000 patient-days;  $p < 0.001$ ). The VAP rate was significantly lower in the intervention period than in the preintervention period (10.6/1,000 vs 28.3/1,000 ventilation-days;  $p = 0.005$ ). The CAUTI rate was significantly lower in the intervention period than in the preintervention period (5.8/1,000 vs 23.3/1,000 UC-days;  $p < 0.001$ ). There was a trend toward lower CLABSI rate in the intervention period with respect to the preintervention period (6/1,000 vs 8.1/1,000 CVC-days;  $p = 0.640$ ). The device utilization ratio was similar between the two periods, except for UC utilization, which increased significantly during the intervention.

**Figures 1, 2, and 3** show control charts illustrating quarterly CLABSI, VAP, and CAUTI rates, respectively. The prevalence

of VAP and CAUTI dropped at the start of the intervention and was sustained during the long-term follow-up period. This relation was not so clear for CLABSI rates.

With respect to outcomes, mean LOS in the PICU was similar in the two periods, but mean hospital LOS was shorter in the intervention period compared with the preintervention period (18.56 vs 14.57 days;  $p = 0.035$ ). We observed a trend toward decreased mortality in the intervention period compared with the preintervention period (27 [3.3%] vs 44 [5.1%];  $p = 0.056$ ). The multivariable logistic regression model to adjust for possible confounders (age, PRISM II, and diagnosis at admission) showed that NI was independently associated with increased mortality (odds ratio [OR], 2.35 [95% CI, 1.02–5.55];  $p = 0.046$ ).

### Long-Term Follow-Up Period

This third period was designed to measure the long-term effects of the multifaceted quality improvement intervention. During this period, 940 patients were admitted and 2,626 patient-days were recorded. Compared with the preintervention period, in the long-term follow-up period, the proportion of female patients was higher, more patients received antibiotics at the time of admission, and more patients received corticosteroids during the hospital stay (Table 1).

Adherence to the recommendations remained stable with respect to the intervention period (Table 2). Table 3 summarizes the results in the long-term follow-up period. The NI rate (11/1,000 patient-days) was lower than in the preintervention period ( $p < 0.001$ ). The CLABSI rate was 4.6/1,000 CVC-days lower than the preintervention and the intervention rates, but without statistically significant differences. The VAP rate (9.1/1,000 ventilation-days) and CAUTI rate (5.2/1,000 UC-days) were lower than in the preintervention period ( $p = 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively). The ET utilization ratio was lower (49.6% vs 41.8% in the preintervention period;  $p < 0.001$ ), and the UC utilization ratio was higher (49.1% vs 57.9% in the preintervention period;  $p < 0.001$ ). Hospital LOS was shorter in the long-term follow-up period (14.45 ± 16.18 days vs 18.56 ± 56.15 days in the preintervention period;  $p = 0.048$ ), and there was a trend toward decreased mortality (3.2% vs 5.1% in the preintervention period;  $p = 0.058$ ).

## DISCUSSION

Implementing a multifaceted intervention consisting of the creation of an infection control team, an educational program targeting hand hygiene and quality improvement practices decreased NI rates and hospital LOS. In 2003, NI rates in our PICU were very high compared with those published by National Nosocomial Infections Surveillance and National Healthcare Safety Network (NHSN) (2, 5, 25), and so decreasing the prevalence of NI to improve patient safety was a priority.

This study reports an attempt to simultaneously decrease the three most common NIs in PICUs. Importantly, the effects of the multifaceted intervention were sustained during the long-term follow-up; the NI rates improved and outcomes remained stable with respect to the intervention period. To our knowledge, this is the first study to evaluate the impact of a multifaceted

**TABLE 2. Adherence to Quality Practices to Prevent Nosocomial Infections in the Three Periods**

	Preintervention			Intervention			Long-Term Follow-Up		
	No. Observations	Adherence (%)	<i>p</i> <sup>a</sup>	No. Observations	Adherence (%)	<i>p</i> <sup>a</sup>	No. Observations	Adherence (%)	<i>p</i> <sup>a</sup>
Catheter-associated bloodstream infection prevention									
Use of SmartSite needle-free valve proximal in all CVC lumen	102	82 (80.3)	0.326	298	283 (95.1)	0.326	184	178 (96.7)	0.308
Infusion sets labeled with the name of substances infused	102	54 (53)	0.120	298	212 (70.8)	0.120	184	143 (77.7)	0.056
Replacement of administration sets every 72 hr <sup>b</sup>	91	31 (34)	<0.001	268	233 (87)	<0.001		NA	
Label with the CVC insertion date present	102	46 (45)	<0.001	298	259 (87)	<0.001	184	161 (87.5)	0.001
CVC lumen handling with gauze, alcohol solutions, and arrester. Consumption of alcohol solutions (L)	21.5			30			35.7		
Ventilator-associated pneumonia prevention									
Head of bed elevation 30°	185	174 (94)	0.688	224	223 (99.5)	0.688	258	256 (99.2)	0.697
Mouth care with 2% chlorhexidine every 8 hr	185	148 (80)	0.640	224	192 (85.7)	0.640	258	239 (92.6)	0.302
Closed suction catheter system, when patients are ventilated > 24 hr	148	103 (69.5)	0.083	182	169 (92.8)	0.083	191	179 (93.7)	0.071
Use of cuffed endotracheal tubes	314	81 (25.8)	<0.001	286	136 (47.5)	<0.001	400	212 (53)	<0.001
Catheter-associated urinary tract infection prevention									
Aseptic insertion	67	59 (88)	0.591	82	82 (100)	0.591	77	77 (100)	0.596
Use of closed antireflux drainage systems	97	84 (86.5)	0.472	112	112 (100)	0.472	108	108 (100)	0.475
Maintenance of the drainage bag under the bladder plane	97	68 (70)	0.113	112	109 (97.3)	0.113	108	101 (93.5)	0.169
Closed drainage system during transport	32	14 (43.7)	0.031	41	41 (100)	0.031	37	36 (97.2)	0.042

CVC = central venous catheter.

<sup>a</sup>*p* compared with the preintervention period.<sup>b</sup>Except for administration sets for blood products or lipids, which were changed every 24 hr.

**TABLE 3. Nosocomial Infection Rates, Device Utilization Ratio, and Outcomes in the Preintervention, Intervention, and Long-Term Follow-Up Periods**

	Preintervention	Intervention	<i>p</i> <sup>a</sup>	Long-Term Follow-Up	<i>p</i> <sup>a</sup>
Episodes NI/total admissions	63/851	30/822	< 0.001	29/940	< 0.001
No. patient-days	1918	2399		2616	
No. patients with NI/total admissions (%)	48/851 (5.6)	26/822 (3.1)	0.018	26/940 (2.7)	0.003
No. NI episodes/1,000 patient-days	32.84/1,000	12.5/1,000	< 0.001	11/1,000	< 0.001
Catheter-associated bloodstream infection					
Episodes	11	10		9	
No. CVC-days	1,357	1,662		1,951	
Rate: episodes/1,000 CVC-days	8.11	6.01	0.640	4.61	0.205
Ventilator-associated pneumonia					
Episodes	27	12		10	
No. ventilation-days	953	1,126		1,095	
Rate: episodes/1,000 ventilation-days	28.33	10.65	0.005	9.13	0.001
Catheter-associated urinary tract infection					
Episodes	22	8		8	
No. urinary catheter-days	943	1,361		1,516	
Rate episodes/1,000 urinary catheter-days	23.32	5.88	< 0.001	5.27	< 0.001
Device utilization ratio (number of device-days/number of patient-days) in %					
CVC utilization ratio	70.7	69.2	0.659	74.5	0.252
Endotracheal tube utilization ratio	49.6	46.9	0.288	41.8	0.001
UC utilization ratio	49.1	56.7	0.006	57.9	0.001
Outcomes					
PICU length of stay	4.40 ± 7.91	4.59 ± 8.63	0.636	4.40 ± 5.79	0.728
Hospital length of stay	18.56 ± 56.15	14.57 ± 16.81	0.035	14.35 ± 16.18	0.048
Mortality (%)	44 (5.1)	27 (3.3)	0.056	31 (3.2)	0.058

NI = nosocomial infections, CVC = central venous catheter.

<sup>a</sup>*p* compared with the preintervention period.

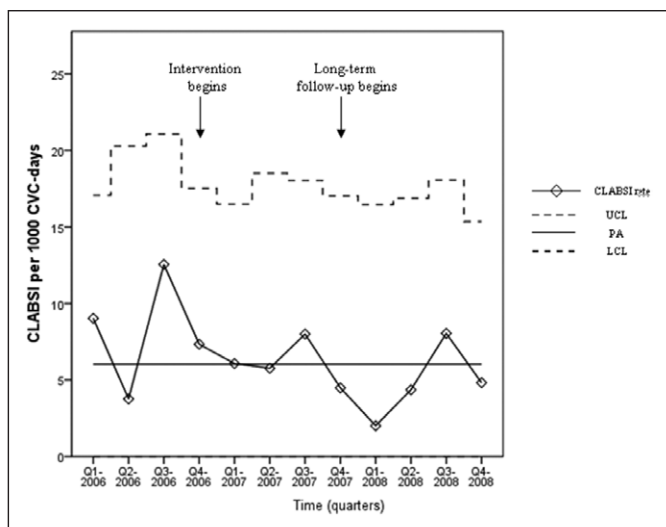
intervention to reduce the three most frequent NIs in PICUs and to measure the effects of this intervention during the long-term follow-up. There are few data about similar surveys in PICUs with the aim of decreasing NI globally. Gurskis et al (26) evaluated the prevalence rates of NI in three PICUs after a multimodal intervention. They reported decreases in the rates of VAP and CLABSI, but did not report long-term follow-up data.

In the present study, the prevalence of NI decreased from 5.6% in the preintervention period to 3.2% in the intervention period. These values are lower than the total PICU NI (11.9%) reported in a national point-prevalence survey in the United States (1) or the 5% reported in a multicenter survey conducted in 36 PICUs in Spain (4).

We observed a downward trend in the CLABSI rate, which decreased by 26% between the preintervention and intervention periods and by 43% between the preintervention and

long-term follow-up periods. Other studies report similar reductions (10, 12). We attribute this reduction to the measures to decrease CLABSI through hand hygiene campaigns or specific bundles as reported in other studies (11, 14, 27, 28). However, the CLABSI rate in the long-term follow-up period remains high compared with other studies, where the rate was reduced to zero (11). We need to continue working to reduce CLABSI rates further.

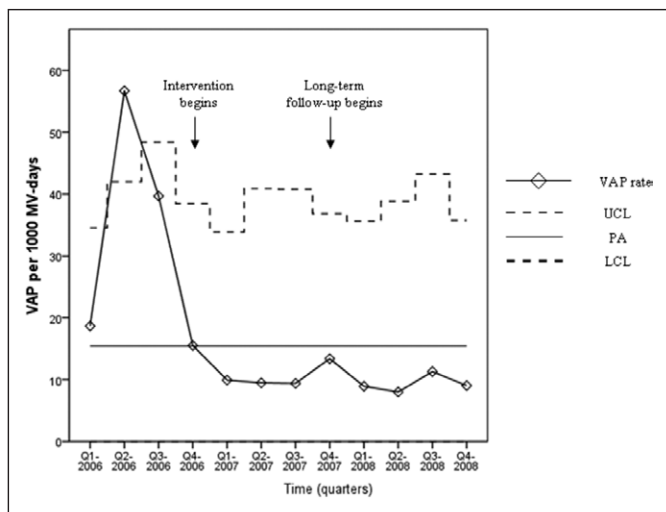
The VAP rate in the preintervention period was high compared with values published by the NNIS (5, 25). From the preintervention period to the long-term follow-up period, the VAP rate decreased by 67%. Previous surveys demonstrated the effectiveness of interventions to decrease VAP in PICUs (13, 26, 29). Bigham et al (29) used a bundle to reduce VAP in the PICU, and their VAP rate decreased from 5.6 to 0.3/1,000 ET-days (*p* < 0.001).



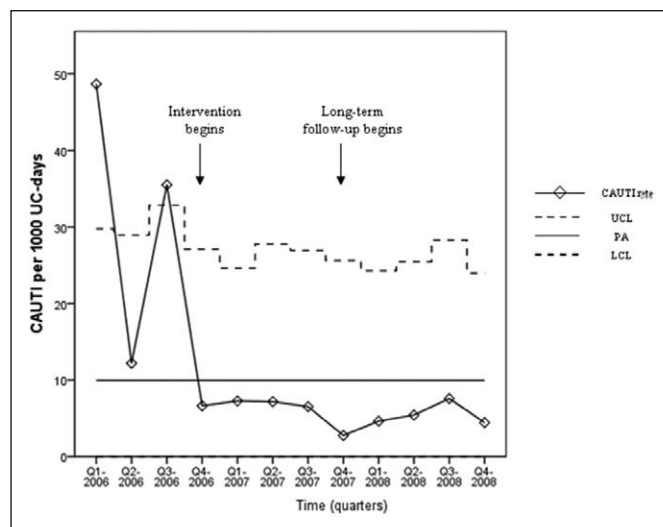
**Figure 1.** Control chart showing the prevalence of central line-associated bloodstream infections (CLABSI) expressed per 1,000 central venous catheter (CVC)-days on a quarter-by-quarter basis. PA = process average, UCL = upper control line, LCL = lower control line.

CAUTI rates also decreased dramatically (77%) during our study. CAUTI is the most prevalent NI in critically ill adults, but only the third most prevalent in children. However, in our unit, CAUTI was the second most prevalent NI before the study. After the study, our CAUTI rate (5.2/1,000 UC-days) remains higher than the 4.2/1,000 UC-days published by the NHSN in 2008 (25), but is lower than other reported UTI-UC rates in PICUs (30) and similar to the 5.5/1,000 UC-days rate published recently in a multicenter survey in Spanish PICUs (4).

With respect to the outcome indicators, hospital LOS decreased by 4 days from the preintervention to the intervention period, and this reduction was during the long-term follow-up. In a retrospective cohort study to evaluate the influence of adverse patient occurrences, Dominguez et al (30) found that NI was associated with longer LOS. In our study, we cannot



**Figure 2.** Control chart showing the prevalence of ventilator-associated pneumonia (VAP) expressed per 1,000 days' ventilation on a quarter-by-quarter basis. PA = process average, UCL = upper control line, LCL = lower control line.



**Figure 3.** Control chart showing the prevalence of catheter-associated urinary tract infections (CAUTI) expressed per 1,000 urinary catheter-days on a quarter-by-quarter basis. PA = process average, UCL = upper control line, LCL = lower control line.

know which part of hospital LOS was attributable to NI without a matched analysis. During the intervention period, more surgical patients were admitted and this might help explain the shorter hospital LOS. However, during the long-term follow-up, we found no differences in the proportion of surgical and medical admissions compared with the preintervention period, and hospital LOS was significantly shorter. Mortality decreased from 5.1% in the preintervention period to 3.3% in the intervention period, and the decrease was sustained in the long-term follow-up period. In a European multicenter study in PICUs, mortality because of NI was 10% (range, 0%–27.3%) (3). Although we cannot attribute the reduction in mortality to the decrease in NI, the multivariable logistic regression analysis found that the presence of NI was an independent risk factor for death.

This study has several limitations. The number of patients who received antibiotic treatment at admission increased during the study; however, short courses regimens and de-escalation protocols were used, it is unlikely that this increase would affect the risk of NI. There were some weak points in the quality improvement interventions; we did not directly measure adherence to hand hygiene recommendations and we did not use a checklist to record adherence to recommendations for full maximum barrier precautions during catheter insertion (24); rather, our main efforts focused on maintenance. We did not include a recommendation for skin preparation with 2% chlorhexidine, which is superior to other skin antiseptics for catheter insertion (31), because this antiseptic was not available in our hospital at that time.

The use of cuffed ETs doubled after the intervention but remained low (53%). It was traditionally taught that only uncuffed tubes should be used for intubation in children younger than 8 years, and changing this deeply rooted belief proved difficult. Currently, the use of cuffed tubes is largely accepted in PICUs (23, 32).

Although CLABSI is the most frequent NI in PICUs (1, 5), in the preintervention period VAP was the most frequent NI in



our PICU, followed by CAUTI. A previous effort focusing on catheter insertion in our PICU lowered CLABSI rates, whereas no previous efforts had sought to reduce VAP and CAUTI.

Decreasing the device utilization ratio was not a priority in our study. Thus, the CVC utilization ratio did not decrease, and the UC utilization ratio increased, probably at least, in part, because a greater proportion of surgical patients were admitted in the intervention period, and surgical patients usually require a UC during their stay in the PICU. Finally, the ET utilization ratio decreased from the preintervention to the long-term follow-up; this decrease is probably related to a parallel increase in the use of noninvasive ventilation in our unit during the study period. The results of this study have made efforts to decrease device-days a new priority in our unit.

## CONCLUSIONS

Nosocomial infection rates in our unit were high at the onset of this study. Multifaceted quality improvement efforts significantly reduced NI rates in our PICU. Hospital LOS decreased, and there was a trend toward reduced mortality that did not reach statistical significance. The effects of the interventions were sustained in the long-term follow-up. Further efforts are required to bring NI rates closer to the standard.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the PICU medical and nursing staff and of the Microbiology Department of Hospital Universitari Sant Joan de Déu.

## REFERENCES

- Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett D O, et al: Pediatric Prevention Network: A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002; 140:432–438
- Urrea M, Pons M, Serra M, et al: Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:490–494
- Raymond J, Aujard Y: Nosocomial infections in pediatric patients: A European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:260–263
- Jordan G I, Arriourtua AB, Torre JA, et al: A national multicentre study on nosocomial infections in PICU. *An Pediatr (Barc)* 2012; 69:39–45
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485
- Nowak JE, Brill RJ, Lake MR, et al: Reducing catheter-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit: Business case for quality improvement. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:579–587
- Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, et al: The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:170–174
- Lopes JM, Goulart EM, Starling CE: Pediatric mortality due to nosocomial infection: A critical approach. *Braz J Infect Dis* 2007; 11:515–519
- Jain M, Miller L, Belt D, et al: Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care* 2006; 15:235–239
- Jeffries HE, Mason W, Brewer M, et al: Prevention of central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric intensive care units: A performance improvement collaborative. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:645–651
- Rey C, Alvarez F, De-La-Rua V, et al: Intervention to reduce catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2011; 37:678–685
- Miller MR, Griswold M, Harris JM 2nd, et al: Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics* 2010; 125:206–213
- Brilli RJ, Sparling KW, Lake MR, et al: The business case for preventing ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2008; 34:629–638
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355:2725–2732
- Miller MR, Niedner MF, Huskins WC, et al: National Association of Children's Hospitals and Related Institutions Pediatric Intensive Care Unit Central Line-Associated Bloodstream Infection Quality Transformation Teams: Reducing PICU central line-associated bloodstream infections: 3-year results. *Pediatrics* 2011; 128:e1077–e1083
- Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; 16:1110–1116
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA: CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36:309–332
- Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al: Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000; 356:1307–1312
- O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29
- Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al: Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1–36
- Wong ES: Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Am J Infect Control* 1983; 11:28–36
- Samransamruajkit R, Jirapaiboonsuk S, Siritantiwat S, et al: Effect of frequency of ventilator circuit changes (3 vs 7 days) on the rate of ventilator-associated pneumonia in PICU. *J Crit Care* 2010; 25:56–61
- Fine GF, Borland LM: The future of the cuffed endotracheal tube. *Paediatr Anaesth* 2004; 14:38–42
- 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(4 pt 1):231–238
- Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al: National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009; 37:783–805
- Gurskis V, Asembergiene J, Kevalas R, et al: Reduction of nosocomial infections and mortality attributable to nosocomial infections in pediatric intensive care units in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45:203–213
- Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, et al: Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med* 2009; 37:2167–2173; quiz 2180
- Wheeler DS, Giaccone MJ, Hutchinson N, et al: A hospital-wide quality-improvement collaborative to reduce catheter-associated bloodstream infections. *Pediatrics* 2011; 128:e995–e1004
- Bigham MT, Amato R, Bondurant P, et al: Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: Characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009; 154:582–587
- Dominguez TE, Chalom R, Costarino AT Jr: The impact of adverse patient occurrences on hospital costs in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29:169–174
- 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; 338:339–343
- Weiss M, Dullenkopf A, Fischer JE, et al: European Paediatric Endotracheal Intubation Study Group: Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children. *Br J Anaesth* 2009; 103:867–873

## **4.2- Resum del primer article**

Es va tractar d'un estudi prospectiu amb una intervenció múltiple per reduir la IN a la UCI pediàtrica de l'hospital Sant Joan de Déu. Es va dividir en tres períodes durant els anys 2006-2008: període pre-intervenció (2006), període intervenció (2007) en el que es van fer les tres accions principals de la intervenció i període de seguiment a llarg termini (2008).

La intervenció que es va aplicar va consistir en tres accions principals:

- Es creà un Grup de Control d'Infeccions a la UCIP
- Programa educacional encaminat a millorar la higiene de mans
- Implementació d'un paquet de mesures encaminades a reduir les IN associades a dispositius.

Es van incloure nens ingressats a la UCIP durant més de 24 hores. Es van recollir dades clíniques i demogràfiques que van incloure edat, sexe, gravetat i diagnòstic a l'ingrés, i dies de dispositiu, CVC, tub endotraqueal (TET) i SU.

Es van recollir els episodis d'IN associada a dispositius (BRC, PNAVM I ITU-SU) i es van calcular les taxes dels tres tipus d'IN (Episodis d'IN/1000 dies de dispositiu), Episodis d'IN/1000 dies d'ingrés i la ratio d'ús de dispositiu. També es va recollir el grau de compliment de les recomanacions realitzades. Les definicions d'IN es van fer utilitzant les recomanacions de la CDC<sup>1</sup>.

L'hospital de Sant Joan de Déu (Barcelona) és un centre monogràfic pediàtric de tercer nivell, amb 280 llits d'hospitalització pediàtrica i una UCIP que en el moment de l'estudi comptava amb 14 llits. Es tracta d'una unitat polivalent amb capacitat per assumir pacients que necessitin suport circulatori i/o pulmonar amb oxigenació extracorpòrea. És un centre de referència per pacients traumàtics, neurocrítics, oncològics, cardíacs i metabòlics.

Durant tot l'estudi es van incloure 2613 pacients i es van diagnosticar 30 episodis de BRC, 49 de PNAVM i 38 de ITU-SU. Els gèrmens més freqüentment aïllats van ser BGN, seguits de CGP i fongs. La distribució de microorganismes per localització de la IN va ser la següent: BGN van ser predominants en PNAVM i ITU-SU, i CGP ho van ser en BRC.

Els resultats es presenten comparant els dos primers períodes i posteriorment comparant el període de seguiment a llarg termini:

1- Comparació dels resultats en els dos primers períodes (pre-intervenció i intervenció):

- Es van incloure 851 i 822, respectivament. No hi va haver diferències en les característiques clíniques i epidemiològiques, excepte que en el segon període hi va haver més pacients quirúrgics i més pacients que rebien antibiòtic a l'ingrés.
- Pel que fa a l'adherència a les recomanacions, destaca que al segon període hi va haver un notori increment de l'ús de TET

amb pneumotaponament respecte al primer (26% en el pre-intervenció versus 47,3% durant el d'intervenció  $p < 0,001$ ). El consum de solucions alcohòliques per higiene de mans va passar de 57 a 105 litres.

- Totes les taxes de IN es van reduir del primer període al segon. La taxa de IN va passar de 32,8 episodis d'IN a 12,5/1000 dies de pacient,  $p < 0,001$ . La taxa de PNAVM va disminuir de 28,3 a 10,6/1000 dies de VM,  $p = 0,005$ ). La de ITU-SU va passar de 23,3 a 5,8/1000 dies de SU,  $p < 0,001$ . Tot i que la taxa de BRC també va disminuir, no ho va fer amb significació estadística, 8,1 a 6/1000 dies de CVC.
- La mitjana de dies d'estada a UCIP va ser similar entre els dos períodes, mentre que l'estada hospitalària va disminuir al segon, 18,56 versus 14,57 dies,  $p = 0,035$ . La mortalitat global va disminuir de 44 casos (5,1%) a 27 casos, 3,3% però sense diferències estadísticament significatives.
- L'anàlisi multivariat va mostrar que la presència d'IN s'associava independentment amb increment de mortalitat (Odds Ratio, OR, 2,35, IC 95%, 1.02-5.55,  $p = 0,046$ ).

## 2- Resultats en el seguiment a llarg termini:

- Aquest tercer període es va afegir per mesurar l'efecte de la intervenció i comprovar si els seus efectes es mantenien a llarg termini. Es van incloure 940 pacients, amb les



mateixes característiques clíniques que en el primer període, excepte en que hi va haver més nenes, van rebre més antibiòtic a l'ingrés i menys corticosteroides, respecte al període pre-intervenció.

- L'adherència a recomanacions es va mantenir estable respecte al període d'intervenció.
- Pel que fa a la taxa d'IN, va ser de 11/1000 dies de pacient ( $p < 0,001$  respecte al període pre-intervenció). La taxa de BRC va seguir baixant fins 4,6/1000 dies de CVC però sense diferències significatives. La taxa de PNAVM va ser de 9,1/1000 dies de VM i la de ITU-SU, 5,2/1000 dies de SU ( $p = 0,001$  i  $p < 0,001$  comparant amb el període pre-intervenció, respectivament).
- La mortalitat va ser de 3,2%, inferior al període pre-intervenció, però sense diferències significatives. L'estada hospitalària va disminuir respecte al període pre-intervenció (18,56 versus 14,45  $p = 0,048$ ).

#### 4.3- Segon article

***Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units***

Iolanda Jordan, Elisabeth Esteban, Amaya Bustinza, Juan Carlos de Carlos, Patricia García, José Andrés Concha, José Carlos Flores, Paula Madurga, Mercedes Palomar

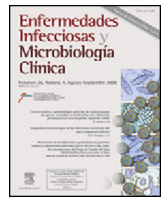
**Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica**, 2015. Acceptat, en premsa





# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original article

## Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units

Iolanda Jordan García<sup>a,\*</sup>, Elisabeth Esteban Torné<sup>a</sup>, Amaya Bustinza Arriortua<sup>b</sup>,  
Juan Carlos de Carlos<sup>c</sup>, Patricia García Soriano<sup>d</sup>, José Andrés Concha Toranzo<sup>e</sup>,  
Diego Carlos Flores González<sup>f</sup>, María José Madurga Revilla<sup>g</sup>, Mercedes Palomar Martín<sup>h</sup>,  
VINCIP Study Group, from Spanish Society of Pediatric Intensive Care (SEICIP)<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain

<sup>b</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Son Espases, Palma, Mallorca, Spain

<sup>d</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, Málaga, Spain

<sup>e</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

<sup>f</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, Cádiz, Spain

<sup>g</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza, Zaragoza, Spain

<sup>h</sup> Unidad de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 May 2015

Accepted 17 July 2015

Available online xxx

#### Keywords:

Nosocomial

Pediatric

Rates

Multidrug resistant microorganisms

Surveillance

### ABSTRACT

**Introduction:** Nosocomial infections (NI) are a major healthcare problem. National surveillance systems enable data to be compared and to implement new measures to improve our practice.

**Methods:** A multicentre, prospective, descriptive and observational study was conducted using the data from surveillance system for nosocomial infections created in 2007 for Spanish pediatric intensive care units. Data were collected for one month, between 01 and 31 March, for every study year (2008–2012). The objective was to report 5-years of NI surveillance data, as well as trends in infections by multidrug resistant organisms in Spanish pediatric intensive care units.

**Results:** A total of 3667 patients were admitted to the units during the study period. There were 90 (2.45%) patients with nosocomial infections. The mean rates during the 5 years study were: central line-associated bloodstream infection, 3.8/1000 central venous catheter-days, Ventilator-associated pneumonia 7.5/1000 endotracheal tube-days, and catheter-associated urinary tract infections 4.1/1000 urinary catheter-days. The comparison between the 2008 and 2009 rates for nosocomial infections did not show statistically significant differences. All rates homogeneously decreased from 2009 to 2012: central line-associated bloodstream infection 5.83 (95% CI 2.67–11.07) to 0.49 (95% CI 0.0125–2.76),  $P=0.0029$ ; ventilator-associated pneumonia 10.44 (95% CI 5.21–18.67) to 4.04 (95% CI 1.48–8.80),  $P=0.0525$ ; and Catheter-associated urinary tract infections 7.10 (95% CI 3.067–13.999) to 2.56 (95% CI 0.697–6.553),  $P=0.0817$ ; respectively. The microorganism analysis: 63 of the 99 isolated bacteria (63.6%) were Gram-negative bacteria (36.5% were resistant), 19 (19.2%) Gram-positive bacteria, and 17 (17.2%) were *Candida* spp. infections.

**Conclusions:** The local surveillance systems provide information for dealing with nosocomial infections rates.

© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

\* Corresponding author.

E-mail address: [ijordan@hsjdbcn.org](mailto:ijordan@hsjdbcn.org) (I.J. García).

<sup>i</sup> See Appendix A for members of the collaboration.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.07.010>

0213-005X/© 2015 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

## Tendencia de la infección nosocomial y microorganismos multirresistentes en unidades de cuidados intensivos pediátricos en España

### R E S U M E N

#### Palabras clave:

Nosocomial  
Pediátrico  
Tasas  
Microorganismos multirresistentes  
Vigilancia

Las infecciones nosocomiales son un problema de salud pública. Los sistemas nacionales de vigilancia permiten comparar datos e implementar medidas para mejorar la práctica asistencial.

**Método:** Estudio multicéntrico, prospectivo, descriptivo y observacional. En 2007 se creó un sistema de vigilancia para infección nosocomial en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos Españolas. Se recogieron datos durante un mes (Marzo) por año (2008–2012). El objetivo fue reportar las tasas de los 5 años de vigilancia de la infección nosocomial y la evolución de las infecciones por microorganismos multirresistentes.

**Resultados:** Ingresaron 3667 pacientes. Número de pacientes con infección nosocomial: 90 (2.45%). Tasas medias de los 5 años de estudio: Bacteriemia relacionada con catéter 3.8/1000 días de catéter venoso central, Neumonía asociada a la ventilación mecánica 7.5/1000 días de tubo endotraqueal e Infecciones urinarias asociadas a sonda 4.1/1000 días de sonda urinaria. La comparación de tasas entre 2008 y 2009 no mostró diferencias estadísticamente significativas. Todas las tasas se redujeron homogéneamente desde 2009 a 2012: Bacteriemia relacionada con catéter 5.83 (95% CI 2.67–11.07) a 0.49 (95% CI 0.0125–2.76),  $P=0.0029$ ; Neumonía asociada a la ventilación mecánica 10.44 (95% CI 5.21–18.67) a 4.04 (95% CI 1.48–8.80),  $P=0.0525$ ; Infecciones urinarias asociadas a sonda 7.10 (95% CI 3.067–13.999) a 2.56 (95% CI 0.697–6.553),  $P=0.0817$ ; respectivamente. Microorganismos: 63 de 99 (83.6%) microorganismos aislados fueron bacterias gram-negativas (36.5% resistentes), 19 (19.2%) bacterias gram-positivas y 17 (17.2%) infecciones por *Candida* spp.

**Conclusiones:** Los sistemas de vigilancia local aportan información para mejorar las tasas de infección nosocomial.

© 2015 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

### Introduction

Nosocomial infections (NI) are a major healthcare problem. Children admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) are particularly vulnerable to NI because of their immunocompromised and the high prevalence of use of invasive devices during their stabilization. The prevalence of NI in PICU patients is approximately 3–23.6%.<sup>1–4</sup> NI increases mortality, morbidity and costs.<sup>1,5</sup> Infections with multidrug-resistant microorganisms (MDRO) complicate the treatment and often implicate a worse outcome.<sup>6,7</sup> The incidence of MDRO varies according to geographical region and type of intensive care unit. International and national surveillance systems allow to compare data and to implement new measures to improve our practice. Several initiatives have been performed in order to reduce the prevalence of NI as a priority to improve the safety of patient care.<sup>4,8,9</sup> Regarding to MDRO, the local information that these surveillance systems provide is especially useful to prevent and treat these infections.

National surveillance of adult patients has been carried out during the last 20 years, by the ENVIN-HELICS database. The Spanish Society of Pediatric Intensive Care Units developed in 2007 a similar program to report NI rates and information about MDRO infections.<sup>3</sup> This program noticed the NI situation in our country and in each unit in order to reach better NI rates. Few current data is available about European PICUs and most of data are about a unique hospital.<sup>4,10,11</sup> In this article, we aim to report 5-years of NI surveillance data and trends in MDRO infections in Spanish PICUs.

### Methods

#### Design

It was a multicenter, prospective, descriptive and observational study. The institution's ethical review board of each hospital approved the study and waived the need for informed consent

because no added risk to patients was involved and patient anonymity was guaranteed.

#### Setting

Spanish PICU who were part of the group of Infectious Diseases of the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. The centers recruitment was progressive from 2007 to 2012. In 2007 a surveillance system for nosocomial infection was created and called VINCIP (“Vigilancia de Infección nosocomial en Cuidados Intensivos Pediátricos”, surveillance of nosocomial infection in Pediatric Intensive Care). The objective of this surveillance system was to collect data about NI and MDRO infections to describe the epidemiology of NI in Spanish PICU.<sup>3</sup> The priority of this group was the implementation of the data collection system and its standardization. VINCIP did not performed any intervention in order to decrease NI during this period as a group, but most of PICU implemented measures to decrease NI, especially Center-line associated bloodstream infections (CLABSI) and Ventilator-associated pneumoniae (VAP) and introduced bundles in order to get the zero bacteremia (ZB) and zero VAP (ZVAP) rates. The ZB and ZVAP programs required one or two year to be correctly implemented in most of the units. The protocol differed from the adult one, especially in the NI definitions, regarding the bundles were really near to the adult protocol with low exceptions (subglottic aspiration). In 2008, 9 PICU participated in VINCIP and it increased to 28 PICUs in 2012, which represented around the 80% from all national units.

#### Study design

Data were collected one month, between 01 and 31 March, for every study year (2008–2012). The same month for each year was selected to avoid a seasonal bias.

#### Inclusion criteria

We included all children admitted to the PICU more than 24 h, aged 7 days to 18 years who need almost one of the following

external devices: central venous catheter (CVC), endotracheal tube (ET) or urinary catheter (UC).

### Exclusion criteria

Children younger than 7 days or older than 18 years or children admitted with a NI acquired out of the PICU. Children with venous peripheral insertion catheter or permanent venous central catheter (port-a-cath™ Smiths-medical, Inc., Broviac™ Bard Access Systems, Inc.) and arterial catheters were neither recruited.

### Definitions

NI was considered PICU-acquired if it was diagnosed greater than or equal to 48 h after PICU admission or within 72 h after discharge from the PICU. We defined CLABSI, VAP or catheter-associated urinary tract infection (CAUTI) according to the criteria established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>12</sup>

**Definition of MDRO:** was defined as acquired non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories, extensively drug resistance (XDR) was defined as non-susceptibility to at least one agent in all but two or fewer antimicrobial categories and pandrug resistance (PDR) was defined as non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories.<sup>13</sup>

**Variables analyzed from cases of NI:** Clinical and demographic characteristics (age, sex); severity of illness assessed by the Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) III during the first 24 h of PICU stay<sup>14</sup>; diagnosis at admission; risk factors; NI risk factors (Table 1); time before PICU admission; and outcome based on PICU and hospital length of stay (LOS) and mortality, were recorded.

**NI indicators were:** NI prevalence (number of episodes/number of patient-days × 100) and CLABSI, VAP and CAUTI rates (number of device-associated infections for an infection site/number of device-days × 1000); and device utilization ratio (number of device-days/number of patient-days) for CVC, ventilator and UC. Other related collected data was time to develop a NI from the PICU admission; and device days until NI episode.

During the study period, different UCIPs were incorporated to the zero bacteremia (ZB) and zero pneumonia (ZP) programs and this data was also collected.<sup>15,16</sup> These programs are based on bundles and check-list measures, and follow the national guidelines.

Microorganism isolated and antibiotic resistance was collected for all NI cases. Selected resistant bacteria (RB) were those reported in the protocol of the Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial-Euro-pean surveillance of ICU acquired infections ENVIN-HELICS-ICU ([hws.vhebron.net/envin-helics/](http://hws.vhebron.net/envin-helics/)) and published in 2004.<sup>17</sup>

**Statistical analysis:** Descriptive statistics included frequencies and percentages for categorical variables and medians and percentiles 25-75 for continuous variables. To compare study periods we used the t test or the Mann-Whitney test when appropriate, for continuous variables. Categorical variables were analyzed by means of the  $\chi^2$  test. All reported *P*-values were two-sided; a *P* value of 0.05 or less was considered to indicate statistical significance. NI rates were compared using tests based on the Normal distribution or exact tests when appropriate.

### Results

During all the study period 3667 patients were admitted to the PICUs. The number of patients with a NI diagnosis was 90 (2.45%), with 99 NI episodes. Patients with NI had a median age of 8 months (p25-75 3-18) and 64 (56.1%) were males. Median PRISM III punctuation was 10 points (p25-75 6-16) and the admission cause was

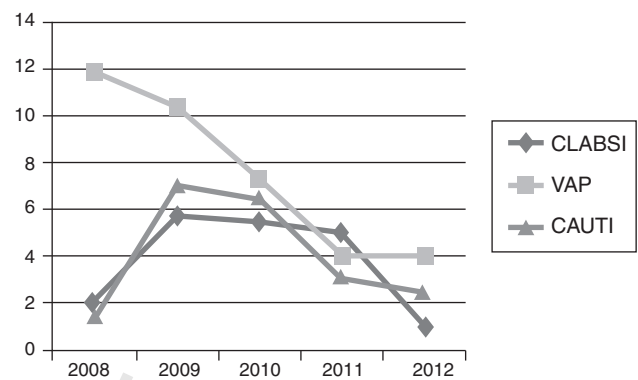


Fig. 1. Trends in nosocomial infection rates (number of device-associated infections for an infection site/number of device-days × 1000) along the study.

variable. There were underlying diseases in 59 patients (65.5%). Risk factors for NI were present in 55 (61.1%) of cases, from these patients 14 (25.4%) had more than two risk factors. Median time to hospital admission prior to PICU was 1 day (p25-75 1-10). All this data did not show statistically significant differences along the time. Patient's characteristics are described in Table 1.

Attending to the outcome, the median time of PICU LOS in patients with NI was 18 (p25-75 12-28), range 2-345, with a median hospital LOS of 31 days (p25-75 20-49), range 8-295. There were 7 patient (6.14%) who died and in three cases it was attributable to de NI. Patient's characteristics are described in Table 2.

Mean rate of NI the 5 years study were: CLABSI 3.8/1000 CVC-days, VAP 7.5/1000 ET-days and CAUTI 4.1/1000 UC-days. There were a total of 8523 days of CVC exposition, 5873 days of ET exposition and 6357 days of UC exposition; and a total of CVC utilization ratio of 0.578, ventilator ratio of 0.398 and a UC utilization ratio of 0.423. All data is detailed regarding the year of analysis, from 2008 to 2012 in Table 3.

In the 2008 analysis, CLABSI and CAUTI rates were lower than 2009 rates with a VAP rate higher. The comparison of 2008 and 2009 rates for CLABSI, VAP and CAUTI did not show significant statistically differences, *P*=0.1800, *P*=0.7694 and *P*=0.1078 respectively. All NI rates homogeneously decreased from 2009 to 2012: CLABSI 5.83 (95% CI 2.67-11.07) to 0.49 (95% CI 0.0125-2.76), *P*=0.0029; VAP 10.44 (95% CI 5.21-18.67) to 4.04 (95% CI 1.48-8.80), *P*=0.0525; and CAUTI 7.10 (95% CI 3.067-13.999) to 2.56 (95% CI 0.697-6.553), *P*=0.0817; respectively.

Regarding CLABSI rate, the decrease was statistically significant just between 2011 and 2012, *P*=0.0182. For VAP rate, the statistically significant differences were between 2009 and 2011, *P*=0.0428. In CAUTI, there was a tendency in decreasing this NI rate between 2009 and 2012, *P*=0.0817. With respect to the 3 types of NI, comparisons between the other years did not demonstrate any special significant difference, unless the rate decreasing trend along the study period (Fig. 1).

Regarding NI indicators, median time to develop a NI from the PICU admission date was 15 days (p25-75 7-22) for CLABSI, 6 for VAP (p25-75 3-7.5) and 7.5 (p25-75 3-12.2) for CAUTI. Days of device exposition in patients with NI was a median of 11 days (p25-75 3-18) for central venous catheter (CVC), 9 days (p25-75 3-20) of mechanical ventilation (MV), and 12 days (p25-75 5-18) for urinary catheter (UC).

At 2011, the 57.2% of PICU had developed a specific bacteremia zero program, which increased up to 78.6% at 2012. With respect to the pneumonia zero specific program, it was conducted in the 50% and 60.7% of units in 2011 and 2012 respectively. The microorganism analysis of NI cases, demonstrated that 63 from 99 isolated

**Table 1**  
Clinical data of patients with nosocomial infection (NI). Data comparison between 2009 and 2012 years. NI: nosocomial infection; PRISM: pediatric risk score of mortality.

Patients with NI	2009–2012 (n=90) n (%)	2009 (n=26) n (%)	2012 (n=11) n (%)	P (2009–12)
Age (months) median (p25–75)	8 (3–18)	6 (2.9–14)	9 (2.7–16)	NS
Gender (male)	64 (56.1)	21 (52)	6 (54.5)	NS
PRISM III (points)	10 (6–16) 0–38	10.2 (5–13) 2–26	11 (5–14) 1–31	NS
Underlying disease	61 (67.8)	16 (61.5)	6 (54.5)	NS
Cardiac	16	5	2	
Respiratory	14	2	1	
Neurological	12	2	1	
Hematology-oncology	10	1	1	
Non cardiac congenital malformation	5	1	-	
Other problems	4	2	1	
Admission cause				
Cardiac problem	26 (28.9)	8 (30.8)	4 (36.4)	NS
Respiratory problem	20 (22.2)	6 (23.1)	3 (27.3)	NS
Infection	16 (17.8) 13 (14.4)	4 (15.4)	2 (18.2)	NS
Neurological disorder	8 (8.9)	3 (11.5)	1 (9.1)	NS
Polytrauma patient	7 (7.8)	2 (7.7)	1 (9.1)	NS
Other problems		3 (11.5)		NS
NI Risk factors ( $\geq 1$ )	55 (61.1)	14 (53.8)	6 (55)	NS
Surgery	16	5	5	
Parenteral nutrition	15	4	2	
Malnutrition	14	5	1	
Immunosuppression	8	2	3	
Renal-hepatic failure	7	2	-	
Other	9	4	-	

M: Male; F: Female; RF: respiratory failure; CCD: congenital cardiac disease; EA: esophageal atresia; PN: parenteral nutrition; CRF: chronic renal failure; CRD: chronic respiratory disease; PRISM: pediatric risk score of mortality; NI: nosocomial infection; SB: secondary bacteremia; CLABSI: central line-associated bloodstream infection; VAP: ventilator associated pneumonia; CAUTI: catheter-associated urinary tract infection; MDR: multidrug resistant; XDR: extremely resistant; ESBL: extended-spectrum beta-lactamases; MV: mechanical ventilation; PICU LOS: pediatric intensive care length of stay.

bacteria (63.6%) were Gram negative bacteria (GNB), 19 (19.2%) Gram positive bacteria (GPB) and 17 (17.2%) were *Candida* spp. infections. Different species distribution is described in Table 4, regarding the year of analysis. There were not statistically significant differences between the types of microorganisms along the time,  $P=0.340$ , (as is represented at Fig. 2). There was some kind of resistance in 23 (36.5%) from all GNB cases, with 10 (15.8% of total GNB infections) extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and 6 resistant to third generation cephalosporin (RTGC) enterobacteriaceae, as a major cause of GNB resistance. It differed along the study period, but without statistically significance. With respect to GPB, 3 cases were Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 1 was a *Staphylococcus pneumoniae* resistant to penicillin. The only microorganism with XDR was *Staphylococcus maltophilia* in 1 case of CAUTI.

## Discussion

As far as we know, this is the first published study with a continued evaluation of PICUs NI rates, in Europe. The prevalence of NI in the first year of the study was low, regarding CLABSI and CAUTI. However, only 9 units participate in data collection during one month, so the results probably would be biased. Due to the low number of centers recruited in the first study year only data from 2009 to 2012 were compared and discussed. Results demonstrated that all NI rates homogeneously decreased from 2009 to 2012. We roughly estimated that the reason was the introduction of BZ and ZP programs in the different units. In 2011 most of the units had implemented this NI control measures. Other explanations for the rate lowered were excluded: cases were collected always in March and during the same study period (one month), so it cannot be

**Table 2**  
Clinical data of patients who died during the study.

	Age (month)	Sex (male)	Admission cause	Risk factors	PRISM	NI type	NI etiology MDR	MV	Inotropic suport	PICU LOS
Case 1	106	M	RF	No	16	SB	<i>E. fecalis</i>	Yes	Yes	13
Case 2	4	M	RF, CCD	PN	15	CLABSI VAP	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	Yes	Yes	305
Case 3	2	M	CCD	CRF	35	VAP CAUTI	<i>S. maltophilia</i> (XDR) <i>A. baumannii</i>	Yes	Yes	30
Case 4	9	F	RF	CRD	10	VAP	<i>P. aeruginosa</i>	Yes	No	316
Case 5	88	F	Sepsis	No	17	CLABSI	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	Yes	No	16
Case 6	11	M	EA Surgery	PN	38	SB	<i>S. marcescens</i>	Yes	Yes	30
Case 7	2	M	Traumatic injury	No	9	CLABSI	<i>E. cloacae</i> (ESBL)	Yes	Yes	46



**Table 3**

Hospital admissions characteristics. Exposition data, NI rates and device utilization ratio, regarding the type of infection, and attending to the type of the device (CVC, ETT or UC). CVC: central venous catheter, MV: mechanical ventilation, UC: urinary catheter.

	2008	2009	2010	2011	2012
Hospitals (n)	9	14	20	26	28
Total Admissions (n)	375	753	636	976	927
Stays (days)	1372	2552	3259	3840	4159
Patients with NI n (%)	9 (2.4)	26 (3.4)	22 (3.4)	22 (2.2)	11 (1.2)
Episodes of NI n (%)	11 (2.9)	28 (3.7)	23 (3.6)	25 (2.6)	12 (1.3)
<i>CVC exposition data</i>					
CVC days/patient	937	1543	1625	2398	2020
CLABSI episodes	2	9	9	12	2
CLABSI rate/1000 CVC days	2.1	5.8	5.5	5.0	1
CVC utilization ratio	0.68	0.60	0.50	0.62	0.48
<i>MV exposition data</i>					
MV days/patient	669	1054	942	1724	1484
VAP episodes	8	11	7	7	6
VAP rate/1000 MV days	11.9	10.4	7.4	4.1	4.0
Ventilator utilization ratio	0.49	0.41	0.29	0.45	0.36
<i>UC exposition data</i>					
UC days/patient	661	1126	1066	1941	1563
CAUTI episodes	1	8	7	6	4
CAUTI rate/1000 UC days	1.5	7.1	6.5	3.1	2.5
UC utilization ratio	0.48	0.44	0.32	0.50	0.37

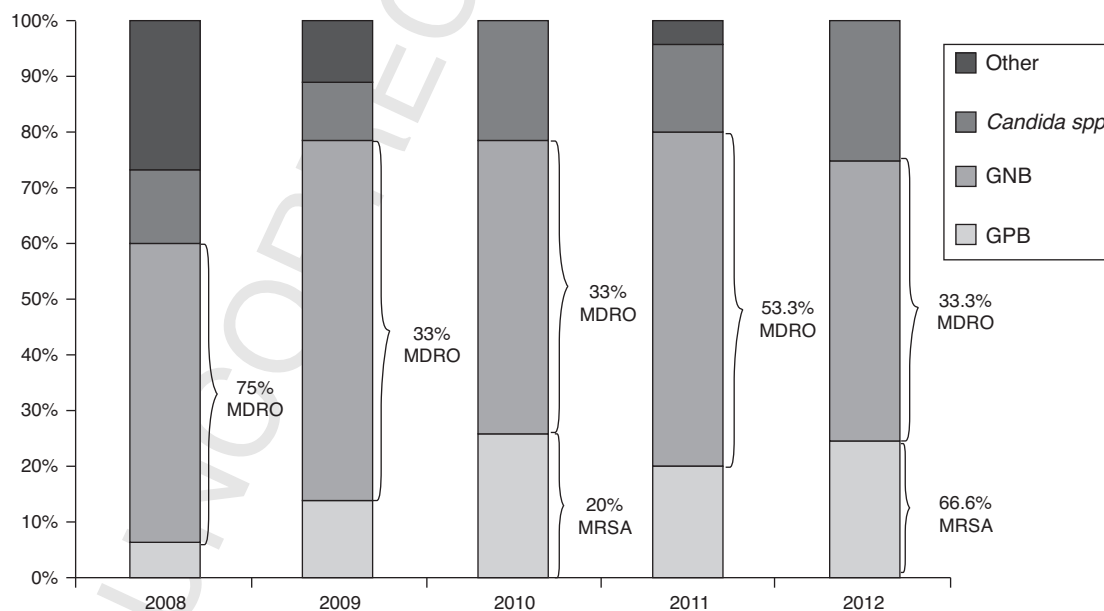
254 explained because the seasonality or recruitment time duration.  
255 There were not significant changes in patient's clinical data or in  
256 device utilization ratio during the study period that could explain  
257 this decrease in NI.

258 Mean NI prevalence of 2.45% was lower than the total PICU NI  
259 (11.9% of patients) reported in a National point-prevalence survey  
260 in United States,<sup>1</sup> the 5% in a previous multicenter survey con-  
261 ducted in Spain in 2007<sup>3</sup> and similar to 2.7% reported by Esteban  
262 et al.<sup>4</sup>

263 In the NI rate follow up, there was a downward trend in the  
264 CLABSI rate, obtaining similar results to other reported in adults  
265 in Spain<sup>15</sup> and similar to the CLABSI rate reported in medical and  
266 surgical PICUs in the National Healthcare Safety Network (NHSN).<sup>18</sup>  
267 Although this improvement, CLABSI mean rate between 2009 and

2011 was 5.4/1000 CVC-days, so measures for control this type of  
NI needs to be maintained, as hand hygiene campaigns and specific  
bundles.<sup>8,19</sup>

VAP rate decreased in 28.8% from 2009 to 2010 and 44.5%  
from 2010 to 2011, and kept stable in 2012. Although CLABSI  
rate is usually higher than VAP in PICU we found that in our  
study VAP rate was the highest along the time in our study.<sup>3,9</sup> We  
think that ZB measures were previous than ZP actions, so they  
became more integrated at units. VAP rates are far higher than  
those reported by Brillì et al.,<sup>20</sup> or than published by NHSN with a  
VAP rate of 1.2/1000 ventilator-days in pediatric medical-surgical  
units.<sup>21</sup> An accurate VAP bundles implementation would help to  
reduce our VAP incidence as has been demonstrated in previous  
works.<sup>22,23</sup>



MDRO: Multidrug-Resistant Organisms  
MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

**Fig. 2.** Types of microorganisms along the study.



**Table 4**  
Microorganism distribution according to the site of NI and year.

Year	CLABSI episodes	VAP episodes	CAUTI episodes
2008			
GPB	1 SPCN		
GNB		4 <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> (ESBL) 1 <i>K. pneumoniae</i> (ESBL) <i>A. baumannii</i> (ESBL) 1 <i>E. coli</i>	
2009			
FUNGI	1 <i>Candida</i> spp.		1 <i>C. albicans</i>
GPB	3 SPCN	1 <i>S. aureus</i>	
GNB	1 <i>K. pneumoniae</i> (ESBL) <i>E. asburiae</i> 2 <i>E. cloacae</i> (1 TGCR) <i>E. coli</i>	2 <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> (1 CBPR) 1 <i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i> 3 <i>E. coli</i> (1 TGCR)	1 <i>Pseudomonas</i> spp. (CFXR) <i>E. coli</i> 1 <i>P. mirabilis</i> <i>C. koseri</i> 1 <i>S. maltophilia</i> (XDR)
Fungi	1 <i>C. parapsilopsis</i>	1 <i>Aspergillus</i> sp.	2 <i>C. albicans</i>
2010			
GPB	SPCN 1 MRSA 1	2 <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> ( <i>R. penicillin</i> )	1 <i>S. haemolyticus</i>
GNB	1 <i>P. aeruginosa</i> (PTR) <i>K. oxytoca</i> (1 ESBL, 1 TGCR) 1 <i>E. cloacae</i> (ESBL) <i>S. marcescens</i>	1 <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> 1 <i>Acinetobacter</i> sp.	1 <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> 1 <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>
Fungi	1 <i>C. parapsilopsis</i> <i>C. glabrata</i>	1 <i>Candida</i> spp.	2 <i>Candidas</i> spp.
2011			
GPB	3 SPCN <i>Enterococcus</i> spp.	1 <i>S. aureus</i>	
GNB	2 <i>P. aeruginosa</i> (1 TGCR, 1 CFXR) <i>K. pneumoniae</i> (TGCR) 2 <i>E. cloacae</i> (1 ESBL) <i>Acinetobacter</i> spp.	1 <i>H. Influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> (TGCR) 1 <i>Klebsiella</i> spp. <i>E. cloacae</i> 1 <i>E. coli</i> (ESBL) <i>P. aeruginosa</i> + <i>Acinetobacter</i> spp.	2 <i>E. cloacae</i> (1 TGCR) <i>E. coli</i> (1 ESBL)
Fungi	2 <i>C. parapsilopsis</i>		1 <i>C. albicans</i> <i>C. lusitaniae</i>
2012			
GPB	1 MARSAs	1 MARSAs <i>E. fecalis</i>	
GNB		1 <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> 1 <i>E. coli</i> (ESBL)	2 <i>Klebsiella</i> spp. (1 CBPR) <i>E. cloacae</i>
Fungi	1 <i>Candida</i> spp.	1 <i>C. albicans</i>	1 <i>C. albicans</i>

ESBL: extended-spectrum beta-lactamases; RTGC: third generation cephalosporin resistance; CBPR: carbapenemase resistance; TGCR: third generation cephalosporin; CFXR: ciprofloxacin resistance; XDR: extremely drug resistant; SPCN: plasmocoagulase-negative *Staphylococcus*; MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* PTR: piperacillin tazobactam resistance.

CAUTI rates also showed a remarkable 64.8% decrease from 2009, and specially fall down from 2011. Although CAUTI is described to be the third NI in children, it was the second prevalent form of NI in all but 2011 year in our study. Measures to reduce time of exposition are useful to reduce CAUTI as Saint et al. has demonstrated.<sup>24</sup>

Different aspects could modify the NI rates so they are difficult to compare in children. Some of these aspects are the setting (cardiothoracic, medical or surgical PICUs), the country socioeconomic level and the previous risk factors of the patients (hematological, surgical). Despite of it, we can conclude that our rates seem to be similar to other recent published data,<sup>18</sup> with CLABSI and CAUTI good rates but VAP rate was susceptible to improve. The fact that it was a multicenter study, with an extended national participation, has allowed to standardize diagnosis criteria and to be conscious of the NI impact, with a progressively implementation of the bundles and a consequently decreasing NI rates.

Regarding other NI indicators, median time to develop CLABSI from the PICU admission date was 15 days, which seems to be fewer days than in adult published data.<sup>25</sup> More important seems to be the dwell time with a device exposition.<sup>23,26</sup> It results in a median of 11 days for CVC, 9 days for MV and 12 days for urinary catheter (UC).

Mortality prevalence was 6.14% and 42.8% of these cases were clearly due to the NI. Other studies report a mean mortality prevalence of 3.3% or 10%,<sup>2,4</sup> but it is always difficult to know the NI attributable mortality.

With respect to isolated microorganisms, in our study, GNB have any kind of resistance in 36.5% from all the GNB infections. Most frequent resistance was extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) infection in Enterobacteriaceae infections. Our data is according with the reported increase in the incidence of GNB NI and in bacterial resistance, in the last years and all over the world.<sup>11,27,28</sup> In Europe it has been registered an important increase of resistance in GNB, and by GPB as MRSA in adult population<sup>29</sup> but pediatric patients data is limited. Lee et al. found in a retrospective study, a GPB and GNB NI incidence of 30.4% and 56.2% respectively; with MRSA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, and ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* as the major concerns in the study.<sup>7</sup> All this data is very similar that reported in our study, with an important fact to be considered, GNB NI is reported to be related with higher mortality rate.<sup>29,30</sup>

The *Candida* incidence was low. There were considered 2 cases of VAP by *Candida* due to there was a broncoalveolar lavage count up to 10,<sup>6</sup> with clinical and radiological findings of pneumonia. There were 9 CAUTI episodes by *Candida*, all of them with significant leucocyturia and clinical data of urinary tract infection.

This study has some limitations. First, it was not designed as an interventional study so we only can hypothesize that the rates decrease was secondary to the national interventions to reach BZ and PZ. The implementation of these programs for quality improvement was not at the same time in all PICUs. In addition, multifaceted intervention (infection control team, hand hygiene educational program and bundles design) was not exactly the same in all hospitals.

Microbiologic surveillance and assessment of antimicrobial resistance is important for dealing with nosocomial infections rates. The surveillance systems set up a patient safety climate with the decrease of the prevalence of NI. Further efforts must be made to bring down NI rates closer to the standard.

## Funding

This study was partially funded by the Spanish Society of Pediatric Intensive Care (SECIP).

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

**Appendix A. Author names and their affiliation for collaborative members**

Javier Gil, Hospital Cruces (Bilbao). Cinta Téllez and Silvia García, H Virgen Arrixaca (Murcia). Teresa Gili, ParcTaulí (Sabadell). Curro Rodríguez, H Universitario Carlos Haya (Málaga). José Manuel Sánchez, H Universitario (Salamanca). Jose León, H Virgen Candelaria (Tenerife). David Arjona, H Virgen Salud (Toledo). Elia Sanchez y Jose Domínguez, H Virgen del Rocío (Sevilla). Montse Pujol and Yolanda Peña H Vall d'Hebrón, Barcelona. Manuel Ortiz Pallarés, H Xeral de Vigo (Vigo). Belén Joyanes and Begoña de Miguel H Clínico San Carlos (Madrid). Cesar Pérez, Ramón y Cajal (Madrid). Sylvia Belda, H 12 de Octubre (Madrid). Juan Casado and Mabel Iglesias, H Niño Jesús (Madrid). Antonio Rodríguez, H Clínico Universitario Santiago (Santiago). Pablo Álvarez, H la Fe (Valencia). Sonia Brió, H Sant Pau (Barcelona). Pilar Azcón and Ana Abril, Virgen de las Nieves (Granada). Jon Igartua, H Universitario Donostia. Teresa Aranda, H La Paz (Madrid). Amaya Pérez Ozcón, Virgen del Camino (Pamplona). Zuriñe Martínez de Compañón, H. Miguel Servet de Zaragoza, Concepción Goñi Complejo Universitario de Navarra (Navarra).

**References**

1. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr.* 2002;140:432-8.
2. Raymond J, Aujard Y, European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: a European. Multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:260-3.
3. Jordan G, Arriortua I, Torre AB, Anton JA, Vicente JG, Gonzalez JCCT. A national multicentre study on nosocomial infections in PICU. *An Pediatr (Barc).* 2011.
4. Esteban E, Ferrer R, Urrea M, Suarez D, Rozas L, Balaguer M, et al. The impact of a quality improvement intervention to reduce nosocomial infections in a PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:525-32.
5. Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, Singh N. The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2001;2:170-4.
6. Raymond J, Nordmann P, Doit C, Vu TH, Guibert M, Ferroni A, et al. Multidrug-resistant bacteria in hospitalized children: a 5-year multicenter study. *Pediatrics.* 2007;119:e798-803.
7. Lee CY, Chen PY, Huang FL, Lin CF. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center - 6 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect.* 2009;42:160-5.
8. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725-32.
9. Jain M, Miller L, Belt D, King D, Berwick DM. Decline in ICU adverse events. Nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care.* 2006;15:235-9.
10. Rey C, Alvarez F, De La Rúa V, Concha A, Medina A, Diaz JJ, et al. Intervention to reduce catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2011;37:678-85.
11. Perez LA, Ladhani SN, Breathnach A, Planche T, Heath PT, Sharland M. Trends in paediatric nosocomial bacteraemia in a London tertiary hospital. *Acta Paediatr.* 2013.
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988;16:128-40.
13. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant. Extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:268-81.
14. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24:743-52.
15. Palomar M, Alvarez-Lerma F, Riera A, Diaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med.* 2013;41:2364-72.
16. Alvarez LF, Sanchez GM, Lorente L, Gordo F, Anon JM, Alvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP". *Bundle Med Intensiva.* 2014;38:226-36.
17. Hospital in Europe link for Infectious Control through Surveillance (HELICS) Version 6.1. Surveillance of NI in ICU; 2004, September. Available from: [http://www.ecdceuropa.eu/IPSE/protocols/icu\\_protocol.pdf](http://www.ecdceuropa.eu/IPSE/protocols/icu_protocol.pdf) (accessed 05.06.13).
18. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2010. Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2011;39:798-816.
19. Miller MR, Griswold M, Harris JM, Yenokyan G, Huskins WC, Moss M, et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics.* 2010;125:206-13.
20. Brill RJ, Sparling KW, Lake MR, Butcher J, Myers SS, Clark MD, et al. The business case for preventing ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients. *Joint Comm J Qual Patient Saf.* 2008;34:629-38.
21. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell GC, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2009. Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2011;39:349-816.
22. Rosenthal VD, Alvarez-Moreno C, Villamil-Gomez W, Singh S, Ramachandran B, Navoa-Ng JA, et al. Effectiveness of a multidimensional approach to reduce ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care units of 5 developing countries: international nosocomial infection control consortium findings. *Am J Infect Control.* 2012;40:497-501.
23. Gautam A, Ganu SS, Tegg OJ, Andresen DN, Wilkins BH, Schell DN. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary paediatric intensive care unit: a 1-year prospective observational study. *Crit Care Resusc.* 2012;14:283-9.
24. Saint S, Greene MT, Kowalski CP, Watson SR, Hofer TP, Krein SL. Preventing catheter-associated urinary tract infection in the United States: a national comparative study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:874-9.
25. Worth LJ, McLaws ML. Is it possible to achieve a target of zero central line associated bloodstream infections? *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:650-7.
26. Casado RJ, de Mello MJ, de Aragao RC, de Albuquerque MF, Correia JB. Incidence and risk factors for health care-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39:1968-73.
27. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the hospital infection surveillance system). *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:87-93.
28. Pereira CA, Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PLOS ONE.* 2013;8:e68144.
29. Bouza E, Eworo A, Fernandez CA, Reigadas E, Rodriguez-Creixems M, Munoz P. Catheter-related bloodstream infections caused by Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect.* 2013;85:316-20.
30. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs. No drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.



#### **4.4- Resum del segon article**

Es tracta d'un estudi multicèntric prospectiu, descriptiu i observacional.

L'any 2007 es va crear un sistema de vigilància per la infecció nosocomial a les UCIPs espanyoles dins Grup de Treball de Malalties infeccioses de la SECIP. Aquest sistema és el VINCIP (Vigilancia de Infección Nosocomial en Cuidados Intensivos Pediátricos). Es van recollir dades durant un mes (1-31 de Març) per cada any d'estudi (2008-2012). No es va fer cap intervenció específica durant aquest període com a grup, però la majoria de les UCIPs van implementar mesures per reduir la IN, especialment la BRC i la PNAVM i van introduir paquets de mesures per aconseguir taxes de bacterièmia i pneumònia zero.

L'any 2008, 9 UCIPs van participar i el nombre de centres es va incrementar fins 28 el 2012, que representen aproximadament el 80% de totes les UCIPs espanyoles.

Es van incloure els nens ingressats a la UCIP més de 24 hores, entre de 7 dies i 18 anys d'edat que necessitessin al menys un dels següents dispositius externs: CVC, TET o SU.

La IN es va considerar adquirida a la UCIP si es diagnosticava  $\geq 48$  hores després de l'ingrés o en les primeres 72 hores després de ser donats d'alta de la unitat. Les definicions de BRC, PNAVM i ITU-SU es van fer seguint els criteris de la CDC<sup>1</sup>.

Es van recollir dades clíniques i demogràfiques, així com dades referents als resultats (estada a UCIP i a l'hospital i mortalitat).

Es van recollir els episodis d'IN associada a dispositius (BRC, PNAVM i ITU-SU) i es van calcular les taxes dels tres tipus de IN (Nombre de IN/1000 dies de dispositiu), Taxa de IN/1000 dies d'ingrés i la ratio d'ús de dispositiu.

Els gèrmens aïllats també es van recollir, així com els patrons de resistències.

Els resultats van ser els següents:

- Característiques clíniques i epidemiològiques: Durant l'estudi van ingressar 3667 a les UCIPs. El nombre de pacients amb IN va ser de 90 (2,45%), amb 99 episodis. Van tenir una mediana d'edat de 8 mesos (p25-75, 3-18) i 64 (56,1%) eren nens. El 65,5% tenien malalties de base i en 55 (61,1%) hi havia factors de risc, com haver estat sotmès a alguna cirurgia, rebre nutrició parenteral, presentar malnutrició, rebre antibiòtic d'ampli espectre, rebre immunodepressors i altres.
- La mediana de dies d'estada a la UCIP va ser de 18 dies (p25-75 12-28), amb una mediana d'estada hospitalària de 31 dies (p25-75 20-49). De tots els pacients, 7 van morir (6,14%) i en 3 casos la mort va ser atribuïble a la IN.
- Les mitjanes de les taxes van ser les següents: BRC 3,8/1000 dies de CVC, PNAVM 7,5/1000 dies VM i ITU-SU 4,1/1000 dies de SU.

- Hi va haver una exposició a CVC de 8523 dies, a TET de 5873 dies i a SU de 6357 dies
- La ratio d'ús de CVC va ser de 0,578, de TET de 0,398 i de SU de 0,423.
- L'evolució de les taxes al llarg de l'estudi va ser la següent: No hi va haver diferències significatives entre les taxes entre 2008 i 2009. Totes les taxes de IN van disminuir homogeniament des de 2009 a 2012: BRC 5,83 (95% IC 2,67- 11,07) a 0,49 (95% IC 0,0125- 2,76),  $p=0,0029$ ; PNAVM de 10,44 (95% IC 5,21-18,67) a 4,04 (95% IC 1,48-8,80),  $p= 0,0525$ ; i ITU-SU de 7,10 (IC 95% 3,067-13,999) a 2,56 (IC 95% 0,697-6,553),  $p= 0,0817$ , respectivament.
- Pel que fa a l'exposició a dispositius, la mediana de dies de dispositiu per IN va ser de 11 dies de CVC (p25-75 3-18) per BRC, 9 dies de VM (p25-75 3-20) per PNAVM i 12 dies de SU (p25-75 5-18) per ITU-SU.
- Dels microorganismes aïllats, 63 de 99 (63,6%) van ser BGN, 19 (19,2%) CGP i 17(17,2%) *Candida spp.* No hi va haver diferències entre els tipus de microorganismes al llarg de l'estudi. Hi va haver algun tipus de resistència en 23 (36,5%) dels BGN, amb 15,8% de productors de betalactamases d'espectre estès i 6 resistents a cefalosporines de tercera generació. Respecte als CGP, 3 casos van ser *Staphylococcus aureus* resistents a meticilina i 1 *Streptococcus. Pneumoniae* resistent a penicil·lina.









**ANNEX**



## 5. ANNEX DE RESULTATS

---

Durant la realització dels estudis que conformen aquesta tesi, la doctoranda ha participat en un altre projecte, vinculat al primer estudi que s'ha presentat. En aquest treball que s'annexa, s'analitzen les diferències entre sexes en nens amb malalties crítiques, en concret, respecte a les causes d'ingrés i la mortalitat. Es tracta d'un estudi prospectiu realitzat a partir de la base de dades utilitzada en el primer article presentat<sup>90</sup>. Aquest article s'ha realitzat en col·laboració amb la Unitat d'Antropologia del Departament de Biologia animal, Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona i amb l'Institut de Recerca de la Biodiversitat de la Universitat de Barcelona.

### 5.1- Tercer article

***Sex Differences in Children with Severe Health Conditions: Causes of Admission and Mortality in a Pediatric Intensive Care Unit***

Elisabeth Esteban, Esther Bujaldon, Mireia Esparza, Iolanda Jordan

Esther Esteban

American Journal of Human Biology 2015;27(5):613-9.

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2014: 21/83 (Antropologia);  
29/85 (Biologia)

Impact Factor: 1.7



## Original Research Article

## Sex Differences in Children with Severe Health Conditions: Causes of Admission and Mortality in a Pediatric Intensive Care Unit

ELISABETH ESTEBAN,<sup>1†</sup> ESTHER BUJALDON,<sup>2†</sup> MIREIA ESPARZA,<sup>2</sup> IOLANDA JORDAN,<sup>1</sup> AND MARÍA ESTHER ESTEBAN<sup>2,3\*</sup><sup>1</sup>*Pediatric Intensive Care Unit Service, Hospital de Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain*<sup>2</sup>*Unit of Anthropology, Department of Animal Biology, Faculty of Biology, University of Barcelona, Barcelona, Spain*<sup>3</sup>*Institut de Recerca de la Biodiversitat (IRBio), Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain*

**Objectives:** Based on the existing sex differences in mortality rates in children, we would like to explore whether girls and boys respond differently under severe health conditions, in terms of mortality and cause of admission.

**Methods:** We analyzed demographic characteristics (age and sex), causes of admission, clinical parameters, and mortality in a sample of 2,609 patients from a Pediatric Intensive Care Unit (PICU) in a children's hospital in Barcelona, Spain.

**Results:** PICU admittance was significantly higher in boys (57.5% vs. 42.5%) whereas PICU mortality was significantly higher in girls (4.9% vs. 3.3%). Female sex was a risk factor for PICU in-hospital mortality (OR = 1.55,  $P = 0.033$ ), while increasing age had a protective effect (OR = 0.808,  $P = 0.021$ ). In cases of PICU mortality, girls died from a broader range of causes and boys were more affected by respiratory and polytraumatic injuries. Boys were affected by polytraumatic injuries throughout the year, less frequently in winter, while girls showed a higher occurrence in holiday months.

**Conclusions:** Although more boys were admitted to the PICU, a significantly higher number of girls died. Younger age and higher occurrence of nosocomial infection among girls could explain this finding. More frequent polytraumatic injuries in boys could reflect an increased exposure to risky activities and/or more careless behavior. *Am. J. Hum. Biol.* 00:000–000, 2015. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

It is a well-known fact that women live longer than men. For instance, in Catalonia (Spain), where this study has been conducted, men's life expectancy in 2012 was 79.2 years while women's was 85.3, a difference of nearly 6 years. Back in 2000, this difference was almost 7 years, meaning that this gender gap has narrowed. Despite this trend, more men than women continue to die in both childhood and adulthood (Spanish Statistical Office, 2014).

It has been observed that, although more male embryos are conceived, a higher number of male fetuses result in stillbirth (estimated sex ratio at birth 1.05) (Rosen and Bateman, 2010; Sieff, 1990). Several hypotheses try to explain this excess male mortality. *In utero*, male embryos develop at a faster pace than their female counterpart. As a result, males have larger body dimensions and a higher basal metabolic rate (BMR), which may give them an advantage for implantation survival. However, this may decrease their longevity and make them more susceptible to disease. Some authors (Sandman et al., 2013) consider the possibility of a trade-off between viability of the embryo and vulnerability of the individual to sickness. If this were true, a poorer outcome later in life would be the price that males have to pay for their more successful conception. It has been observed that males have worse neonatal and infant health and are more prone to suffer preterm births, sudden death syndrome, congenital malformations, developmental retardation, and respiratory afflictions, among other conditions (Rosen and Bateman, 2010; Sandman et al., 2013).

Taking into account environmental factors and how they influence birth outcome and children's health, male fetuses and infants seem to be more affected by environmental stress and damaging factors like maternal smoking, drug taking, or gestational diabetes. Some studies

(Clifton, 2010; Mikkola et al., 2013) show that in certain adverse intrauterine environments, such as maternal asthma or pre-eclampsia, or even when exposed to environmental pollution, male fetuses continue to grow normally while female fetuses slow their growth rate with several adaptations in placental function. Some of these sex-specific alterations are related to cytokine expression, insulin-like growth factor pathways, and placental response to cortisol. The male's placenta seems to be less sensitive and tends to focus efforts on growing, apparently unaware of the detrimental surrounding environment. It has been suggested that, by taking an adaptive and more conservative strategy and reducing their development pace, females are able to cope with hostile circumstances more successfully. This would give them higher neonatal and postnatal survival chances, even in preterm girls with very low birth weight, and a particular protection or lower susceptibility to a wide range of diseases (Clifton, 2010; Mikkola et al., 2013).

Excess male mortality has been studied in multiple occasions but mostly in the adult population (Carey and Lopreato, 1995; Nathanson, 1984). The classical explanation for gender disparity in mortality was related to differential behavior: male's higher smoking rate and involvement in risky activities, more dangerous jobs, or even unequal marital roles or nutritional differences, for

\*Correspondence to: María Esther Esteban, Unit of Anthropology, Department of Animal Biology, Faculty of Biology, University of Barcelona. Av. Diagonal 643. 08028-Barcelona, Spain. E-mail: mesteban@ub.edu

†Elisabeth Esteban and Esther Bujaldon contributed equally to this work.

Received 15 October 2014; Revision received 14 January 2015; Accepted 1 February 2015

DOI: 10.1002/ajhb.22709

Published online 00 Month 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

example, may explain the higher death rate in men as compared with that of women. Similarly, other factors were considered, such as health care utilization. However, the hypotheses stated above do not seem to be solid enough, at least in the present time, when women have, in general, acquired practically the same behavioral habits as men. A mortality study was conducted in nuns and monks in Bavarian cloisters (Luy, 2003), assuming that men and women under the same strict rules could reduce their environmental and behavioral differences (work, nutrition, social class). In these cloistered communities, although the life expectancy gap between sexes was significantly narrower than in the general German population, life expectancy for nuns at age 25 was still 2.3 years greater than that of monks, suggesting a relevant role of biological factors in life expectancy.

Concerning childhood, Balsara et al. 2013 recently published an extensive analysis evaluating sex and age differences in mortality rates among pediatric individuals in the United States, between 1999 and 2008, as well as the risk of developing certain pathologies. The results of this study show a higher number of male deaths for all ages (from gestational period to 19 years of age). There is also a higher relative risk for males to develop a wide scope of pathological conditions that eventually become a major cause of death. Balsara et al. 2013 concluded that the excess of male mortality in children could be due to the fact that boys had an elevated risk of both contracting high-mortality conditions and, once afflicted, dying from these conditions. However, this trend is not universally observed. Sex differences in parental treatment that could lead to mortality differences have been described for societies in non-developed or developing countries, or for pre-industrial/rural Western populations (Luna et al., 2014; Madrigal, 1992; Obermeyer and Cardenas, 1997). Sawyer 2012, who has been estimating sex differences in childhood mortality since the 1970s, concluded that some world regions (Middle and West Sub-Saharan Africa, North Africa/West Asia, and South Asia) and countries (India and China) exhibit higher mortalities for girls. In these regions, the trend toward a reduction of childhood mortality is observed for boys but not for girls. This difference could be explained by an unequal access by both sexes to health resources. This has been especially observed in India and China, suggesting that girls may not be treated equally compared to boys in terms of marginalization and sex preference due to social or cultural issues.

In children, the effect of severe stress on sex-related survival has only been analyzed for concrete diseases, such as autoimmune and pulmonary pathologies (Nussinovitch and Shoenfeld, 2012; Sheares, 2010). In these cases, boys had higher mortality and worse prognoses. However, as far as we know, there are no studies evaluating this aspect in a large number of children under a wide variety of medical conditions.

In this work, we would like to explore whether girls show better survival than boys under severe health conditions. To do that, we have analyzed a large set of data from a Pediatric Intensive Care Unit (PICU) including children from all ages with a wide spectrum of diagnoses at admittance. Our main objectives have been to check for sex differences and risk predictors associated with age and sex in mortality and morbidity patterns. This last included cause of admission, several clinical markers of disease severity and progression and, finally, the seasonal

distribution of some of the major causes of admission to the PICU.

## MATERIALS AND METHODS

This study has been conducted with the available data of 2,609 patients admitted to the PICU in the 300-bed tertiary care Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain). This PICU is a 14-bed medical and surgical unit, which admits patients from 1 week to 18 years of age. The hospital belongs to the Public Health System, thus children attending this hospital could be considered a sample of the general pediatric population of the metropolitan area of Barcelona (5,012,961 inhabitants). In the hospital, around 4,200 babies are delivered every year and over 25,000 admissions are accepted, with more than 100,000 children seen each year in the Accident and Emergency (A&E) Department alone. More than 1,000 cases are admitted to the PICU. This intensive care unit admits not only the most serious cases seen in the A&E department, but also critical children from other services such as cardiology, neurosurgery, and oncology, as well as patients from other hospitals.

All patients admitted to the unit for more than 24 h, between January 2006 and December 2008, were considered suitable for the study, with no exclusion criteria. Data were collected with the approval of the Hospital's Ethical Committee. The database used in this study was collected as part of a quality improvement intervention study to reduce nosocomial infections in the PICU (Esteban et al., 2013).

Demographic characteristics (age and sex) and diagnosis at admission were considered in the study. Once admitted to the PICU, patients were diagnosed into the following categories: respiratory diseases, infections, neurologic disorders, cardiovascular surgery, neurosurgery, orthopedic surgery, pediatric (thoracic and digestive) surgery, diverse polytraumatic injuries, metabolic disorders, endocrine-related diseases, otolaryngology, oncology, and patients derived from cardiology, hematology, nephrology, and gastroenterology services.

The diagnoses with a higher number of cases were: respiratory diseases including bronchiolitis, bronchitis, asthma, and acute respiratory distress syndrome; infections including sepsis of any origin and severe viral infections; polytraumatic injuries comprised of all kinds of trauma patients with respiratory and/or hemodynamic instability and patients with severe head trauma. PICU in-hospital mortality and several prognostic parameters of disease severity were recorded. These parameters of severity were PICU and hospital length of stay (LOS) measured in days, and need for mechanical ventilation, inotropic infusion for hemodynamic unstable patients, corticosteroids, and antibiotic. Finally, occurrence of nosocomial infection was also recorded. This pathology comprises infections acquired during the PICU stay from 48 h after admission to 48 h after PICU discharge. Nosocomial infections are related to the immuno-compromised status of these critical patients, the external devices used in their stabilization, and other factors such as corticosteroid administration, parenteral nutrition, and infusion of inotropes among others.

### *Statistical analyses*

Categorical variables were described through frequencies and percentages. Continuous variables were

TABLE 1. Demographic characteristic of the sample

	Total	Boys	Girls	P value <sup>a</sup>
Patients considered, <i>n</i> (%)	2609	1500 (57.5)	1109 (42.5)	< 0.001
Age				0.840
Mean (SD)	5.6 (5.9)	5.7 (6.02)	5.6 (5.9)	
Median (IQ25–IQ75)	3.1 (0.6–10.6)	3.19 (0.5–10.3)	3.02 (0.6–10.7)	
Age categories according to WHO classification				0.705
Neonates, <i>n</i> (%)	153 (5.9)	90 (6)	63 (5.7)	
Infants, <i>n</i> (%)	1,007 (38.6)	570 (38)	437 (39.4)	
Young children, <i>n</i> (%)	470 (18)	271 (18.1)	199 (17.9)	
Children, <i>n</i> (%)	430 (16.5)	251 (16.7)	179 (16.1)	
Adolescents, <i>n</i> (%)	483 (18.5)	274 (18.3)	209 (18.8)	
Adults, <i>n</i> (%)	66 (2.5)	44 (2.9)	22 (2)	

<sup>a</sup>Probability values for sex comparisons (chi-square or Fisher exact test).

described by means of mean, standard deviation, median, and 25th and 75th percentiles. Age was recorded into a categorical variable according to the World Health Organization position paper (World Health Organization, 2007): Neonates (less than 30 days of age), Infants (1 month to 2 years of age), Young children (2–6 years of age), Children (6–12 years of age), Adolescents (12–18 years of age), and Adults (more than 18 years of age). Comparisons between categorical variables were assessed through a Fisher exact test or chi-square test, with a significant two-tailed *P* value of 0.05. Probability for multiple comparisons was corrected using the Bonferroni method. Comparison between continuous variables was performed with the Mann–Whitney test because our variables did not fit a normal distribution.

A multiple regression was performed to evaluate which variables were more related to in-hospital mortality and, therefore, more predictive for this outcome. To do this, we conducted a logistic forward Wald stepwise regression test. The predictor variables included were: sex, age categories according to the WHO, diagnoses at admission, and occurrence of nosocomial infection. In a second set of regressions, each diagnosis was specified as a dependent variable. In these regressions, the predictor variables used were sex and age. The final results were presented as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). Analyses were performed with the IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics 22.0 software (©IBM Corporation, Armonk, NY).

Lastly, we estimated the monthly distribution of those diagnoses that could be influenced by seasonality (respiratory diseases and polytraumatic injuries) following the method described by Henry 1976. We recorded the cases of respiratory diseases or polytraumatic injuries that occurred in each month during the 2 years of the study. The absolute value in each month was transformed into a coefficient following the formula  $Cm = 1,200 \times (Nm/Dm) / \sum(Nm/Dm)$ . *Cm* is the coefficient for the *m* month, *Nm* is the number of cases recorded that month, and *Dm* is the number of days of the month. Coefficients were plotted to graphically display monthly fluctuations in cases of respiratory diseases and polytraumatic injuries. The statistical significance of these monthly distribution was checked through a Goodness of fit test ( $\chi^2_{(11)}$ ).

## RESULTS

### Sex differences in PICU admittance

Demographic characteristics of the sample are recorded in Table 1. There were a statistically significant higher

TABLE 2. Comparison of PICU in-hospital mortality, diagnoses at admission, and clinical variables between sexes

	Boys	Girls	P value <sup>a</sup>
In-hospital mortality, <i>n</i> (%)	49 (3.3)	54 (4.9)	0.042
Diagnoses at admission, <i>n</i> (%)			<0.001
Respiratory, <i>n</i> (%)	295 (19.7)	165 (14.9)	0.002
Infectious, <i>n</i> (%)	123 (8.2)	84 (7.6)	0.608
Neurologic, <i>n</i> (%)	102 (6.8)	95 (8.6)	0.099
Cardiovascular surgery	206 (13.8)	187 (16.9)	0.031 <sup>NS</sup>
Neurosurgery	221 (14.7)	146 (13.2)	0.279
Orthopaedic surgery	125 (8.3)	174 (15.7)	<0.001
Pediatric surgery	100 (6.7)	62 (5.6)	0.286
Polytraumatic injuries	154 (10.3)	53 (4.8)	<0.001
Metabolic disorders	3 (0.2)	9 (0.8)	0.036 <sup>NS</sup>
Other <sup>b</sup>	171 (11.4)	134 (12.1)	0.622
Nosocomial Infection, <i>n</i> (%)	51 (3.4)	49 (4.4)	0.182
Inotropic infusion, <i>n</i> (%)	316 (21.1)	269 (24.3)	0.058
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	571 (38)	420 (37.9)	0.935
Antibiotic, <i>n</i> (%)	1,132 (75.4)	871 (78.5)	0.061
Corticosteroids, <i>n</i> (%)	296 (19.7)	209 (18.8)	0.582
Parenteral nutrition, <i>n</i> (%)	77 (5.1)	63 (5.7)	0.540

<sup>a</sup>Probability values for sex comparisons (chi-square or Fisher exact test); NS = non-significant after Bonferroni correction.

<sup>b</sup>Other: Endocrine-related disorders, otolaryngology, oncology and patients derived from other services.

proportion of boys (57.5%) than girls (42.5%) admitted to the PICU. The mean age of patients was close to 5 years and a half, with a median value of 3.19 for boys and 3.02 for girls. If we focus on age categories, the distribution of girls and boys was similar in all cases.

In-hospital mortality, diagnoses at admission, and clinical variables related to patients' stay at PICU are shown in Table 2 for boys and girls, respectively. In spite of the extremely low proportion of patients (3.9%) who died in the PICU, we observed a higher in-hospital mortality for girls than boys (4.9% vs. 3.3% in boys; *P* = 0.042). The OR of girls was 1.51, with a 95% confidence interval of 1.02–2.25.

We also found sex differences in the overall diagnoses at admission (*P* < 0.001). When diagnoses were individually considered, only three major causes of admission at PICU remained statistically significant after Bonferroni correction. Respiratory diseases affected more boys than girls (19.7% vs. 14.9%; *P* = 0.002), whereas orthopedic surgery showed an opposite trend (15.7% in girls vs. 8.8% in boys; *P* < 0.001). However, the most relevant difference was observed in polytraumatic injuries. The percentage of boys was 2.5 times that observed in girls (10.3% vs. 4.3%, respectively; *P* < 0.001). This trend was similar in each of the three years recorded (data not shown). The occurrence



TABLE 3. Comparisons of age and other clinical characteristics in cases of PICU in-hospital mortality

	Boys <i>N</i> = 49	Girls <i>N</i> = 54	<i>P</i> value <sup>a</sup>
Age categories according to WHO, <i>n</i> (%)			0.131
Neonates	4 (8.2)	4 (7.4)	1
Infants	23 (46.9)	34 (63)	0.116
Young children	3 (6.1)	7 (13)	0.325
Children	10 (20.4)	5 (9.3)	0.162
Adolescents	9 (18.4)	4 (7.4)	0.138
Diagnosis at admission, <i>n</i> (%)			0.289
Respiratory	14 (28.6)	10 (18.5)	0.252
Infectious	11 (22.4)	7 (13)	0.299
Polytraumatic injuries	6 (12.2)	2 (3.7)	0.146
Other*	18 (36.8)	35 (64.7)	0.006
Nosocomial Infection, <i>n</i> (%)	5 (10.2)	10 (18.5)	0.273
Inotropic infusion, <i>n</i> (%)	35 (71.4)	38 (70.4)	1
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	47 (95.9)	50 (92.6)	0.680
Antibiotic, <i>n</i> (%)	33 (67.3)	41 (75.9)	0.384
Corticosteroids, <i>n</i> (%)	12 (24.5)	9 (16.7)	0.341
Parenteral Nutrition, <i>n</i> (%)	8 (16.3)	15 (27.8)	0.236

<sup>a</sup>Probability values for sex comparisons (chi-square or Fisher exact test).

\*Other: Neurologic, Cardiovascular surgery, Neurosurgery, Orthopaedic surgery, Pediatric surgery, Metabolic disorders, Endocrine-related disorders, Otolaryngology, Oncology and patients derived from other services

TABLE 4. Multivariate predictors of PICU in-hospital mortality

	OR	95% CI	Wald <i>P</i>
Female sex	1.550	1.035–2.320	0.033
Age <sup>a</sup>	0.808	0.674–0.968	0.021
Diagnoses at admission			
Respiratory	1.501	0.896–2.516	0.123
Infections	2.875	1.628–5.078	<0.001
Polytraumatic injuries	1.572	0.711–3.476	0.171
Nosocomial infection	4.556	2.501–8.298	<0.001
Nagelkerke's <i>r</i>	0.062		

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Age categories according to WHO: Neonates (reference category), Infants, Young Children, Children, and Adolescents & Adults.

of nosocomial infection and other clinical variables did not show any difference between sexes.

With regard to the quantitative clinical variables taken as indicators of the patients' state of severity, the mean length of stay at the intensive care unit was slightly over 4 days for both sexes, while the total stay in hospital was ~15 days. No significant sex-differences were detected.

#### Sex differences for PICU in-hospital mortality

Of the 2,609 patients considered, 103 died in the PICU during the study representing nearly 4% of the total sample. Sex comparisons of age and other qualitative clinical characteristics for PICU in-hospital mortality are recorded in Table 3. With regard to age, the highest number of deaths, in both sexes, occurred in infants (1 month to 2 years). In girls, this trend was more acute as more than 60% of the girls' deaths were in patients of this category.

Sixty-three percent of the boys who died were admitted with three different diagnoses: respiratory diseases, infections, and polytraumatic injuries. Only 35% of girls were represented in these categories. In girls, almost 65% of deaths were due to a wide range of causes that made it necessary to group them into a cul-de-sac category labeled "Other." Differences between sexes are only statistically significant for this category ( $P = 0.006$ ).

Clinical characteristics of patients in cases of PICU in-hospital mortality reflected their more severe condition as

compared to the general sample shown in Table 2, but no sex differences were detected in any of the variables analyzed.

#### Regression analyses

The main results obtained from the logistic forward stepwise-multivariate regression tests are summarized in Table 4.

As risk predictors of mortality, we included in the analysis sex, age according to WHO categories, diagnoses at admission, and occurrence of nosocomial infection (Table 4). Sex ( $P = 0.033$ ), age ( $P = 0.021$ ), diagnosis of infection ( $P < 0.001$ ), and nosocomial infection ( $P < 0.001$ ) were significant predictors of mortality in our sample. Girls were at a higher risk of dying at the PICU than boys (OR = 1.55, 95% CI 1.03–2.32), agreeing with what we observed in the univariate analysis. Increasing values of age showed lower odds (OR = 0.81, 95% CI 0.67–0.97) underlining the well-known vulnerability of neonates. Patients diagnosed with infectious diseases were nearly three times more likely to die at the PICU (OR = 2.87, 95% CI 1.63–5.08).

Respiratory diseases and polytraumatic injuries also had higher odds (OR = 1.50 and 1.57, respectively) but they did not reach statistical significance. Finally, nosocomial infection showed the highest odd (OR = 4.56, 95% CI 2.50–8.30). According to Nagelkerke's  $r^2$ , these variables explained 6.2% of the PICU mortality outcome.

We have conducted three new regression analyses with each of the main diagnoses at admittance as the outcome variable (data not shown). We observed that sex and age were relevant to explaining PICU admittance by respiratory and polytraumatic injuries. In both cases, girls showed lower odds (OR = 0.69  $P < 0.001$  and 0.426  $P < 0.001$ , respectively) leaving boys as the gender with higher risk. Patients of young ages were more susceptible to suffering respiratory and infectious diseases (OR = 0.55  $P < 0.001$  and 0.69  $P < 0.001$ , respectively). As expected, in the case of polytraumatic injuries, older children were at a higher risk (OR = 2.02,  $P < 0.001$ ).

#### Monthly distribution

As respiratory diseases and polytraumatic injuries could be associated with seasonality events, we estimated the monthly distribution of these two diseases in boys and girls to check for sex differences. As expected, there was a strikingly marked seasonal distribution of respiratory causes, as most of the cases are concentrated in winter, most notably in December. Girls and boys followed the same pattern.

Regarding polytraumatic injuries (Fig. 1), the girls' distribution showed two marked peaks around April and July–August whereas the boys' trend was over the mean value for the majority of months, with the exception of the winter ones. In spite of the finding that girls showed a more pronounced seasonality than boys, both patterns failed to show significant differences ( $P = 0.930$ ).

#### DISCUSSION

The decrease of infant and child mortality played a crucial role in the demographic change of the industrialized world. Today, child mortality in Western countries is at least seven times lower than that observed in less developed regions. Sex differentials in child mortality are also

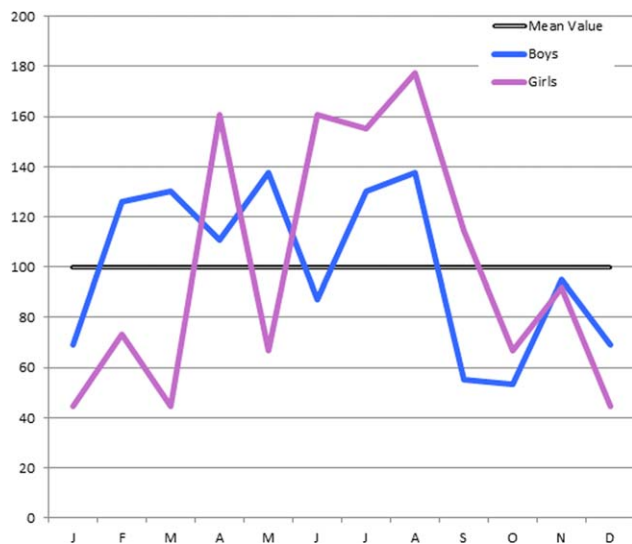


Fig. 1. Yearly distribution of polytraumatic injuries among patients at the PICU.

different when industrialized countries are compared with other less favored regions. In the first case, the excess male mortality has been attributed to a natural/biological vulnerability of males, whereas in the latter regions, where female mortality is higher, this has been associated with environmental circumstances such as a differential treatment of sons and daughters (Madrigal, 1992; Obermeyer and Cardenas, 1997; Sawyer, 2012). The aim of this study is to explore sex differences in mortality in a very specific environment: an intensive care unit attending to children with severe health conditions in a Western country. Our results will contribute new data about the widely reported biological vulnerability of males (Rosen and Bateman, 2010; Sandman et al., 2013).

To do this, we have studied mortality and some morbidity traits in a cohort of more than 2,600 patients, recorded from 2006 to 2008, in a pediatric intensive care unit in Barcelona, Spain. Only patients who were admitted at the PICU were taken into account for the study. Consequently, all cases where the patient died before admittance to the unit, and the cases not severe enough to require intensive care were not included. For this reason, we would like to underline that this is not a study of children's general mortality, and thus the results cannot be extrapolated to the general pediatric population of Spain. However, a summary of the main traits of child mortality in Spain will help to understand the results obtained in this study.

Regarding the general population, in 2008, data from the Spanish Ministry of Health, Social Policy and Equality (Regidor et al., 2011) showed that men had a 76% higher age-adjusted mortality rate than women. Child mortality rate was 3.3 deaths in children younger than 1 year per 1,000 live births, 23.5% less than in 2000, with a male/female ratio of 1.1. The lowest mortality sex ratio was 1.06, recorded in the age category of 1–4 years of age. This value progressively increased throughout childhood and adolescence. For the 15–19 years age group, mortality sex ratio was 2.67, the highest of all age categories.

In both sexes, the leading causes of infant deaths were mainly related to birth defects (congenital malformations, deformities, and chromosomal abnormalities) and newborn complications (hemorrhages, bacterial sepsis of the newborn, intrauterine hypoxia, and asphyxia at birth, respiratory distress syndrome, sudden infant death, and unintentional injuries among others). A comparison between sexes showed that perinatal conditions and congenital malformations are still the major causes of death for both girls and boys of 0–14 years, but boys have higher mortality rates. Less frequent causes of death include cancer and neuropsychiatric conditions. These leading causes were responsible for 60% of total infant deaths in 2008 in both sexes. However, girls displayed a slightly wider variety of diagnoses than their male counterpart (Regidor et al., 2011).

Boys up to 14 years of age showed a higher number of deaths due to infectious diseases (estimated total deaths, in thousands: 0.05082 for boys vs. 0.04128 for girls) and general respiratory diseases (0.02182 vs. 0.01753 for girls), only surpassed by girls in asthma. Deaths by unintentional and intentional injuries were almost twice as likely in males (0.16823 vs. 0.09044). In both sexes, road traffic accidents are the major cause of unintentional injuries followed by drowning and falls (World Health Organization, 2011).

In our study, we have found a significantly higher proportion of boys (15% more than girls) admitted to the PICU, in accord with the vast majority of the bibliography that suggested higher mortality and morbidity in boys (Balsara et al., 2013; Elsmén et al., 2004). In both cases, the median age has been around 3 years, with infants from 1 month to 2 years as the highest represented category. These data agree with what we stated before; however, and contrary to what we expected, PICU in-hospital mortality rate has been significantly higher for girls. We cannot discard the effect of the relatively small sample of patients who died at the PICU, only 3.5% of the total sample. Unfortunately, the lack of other similar studies prevents any comparison. When we explored mortality through logistic regression, we found higher odds associated with being female, with diagnosis of infection, and with occurrence of nosocomial infection. In addition, as expected due to the vulnerability of neonates and infants, higher ages showed lower odds. Taking into account the relevant influence of nosocomial infection in mortality (Esteban et al., 2013), the high proportion of this complication in girls as compared with boys may contribute an explanation for this finding. The fact that mortality in girls occurs at younger ages than boys should also be taken into account. This scenario could point to a higher vulnerability of girls in these severe circumstances. However, this conclusion should be taken with caution because we have no means, through our current data, to demonstrate it. The possible implications of female vulnerability in cases of severe disease are far from being solved. A better knowledge of the demographic pattern of children admitted to pediatric intensive care units, maybe through multi-center designs that incorporate more cases, could help to clarify this scenario.

The role of nosocomial infection and its differential proportion in boys and girls who died at the PICU is noteworthy. This could be associated with the fact that girls had a longer PICU stay, and the duration of central catheter and mechanical ventilation, although these differences

were not statistically significant, probably due to the sample size.

Sex differences on diagnoses deserve a particular comment. In girls, almost 65% of deaths were due to a broad range of causes, whereas boys seemed to be more restricted to some concrete diagnoses. With regard to infectious diseases, boys died in a higher proportion than girls. Likewise, boys were significantly more affected by and died from respiratory diseases. According to previous findings, sex differences in the development and maturation of the lungs in the fetus may play a role in the susceptibility to respiratory diseases later in life (Sheares, 2010). Six to sixteen-week female fetuses already have advanced breathing function. From week 26 to 36, hormones may enhance female surfactant protein production, responsible for alveolar stability. This delay in surfactant production leaves males with a decreased airflow rate and higher risk of respiratory distress syndrome (RDS) or asthma, for example. In our study, of the 460 patients diagnosed with a respiratory disease, precisely 64.1% of them were boys. This overwhelming male majority is present in every age category and increases as patients grow older. As expected, the incidence of cases of respiratory diseases treated at the PICU was higher in winter months.

We found a relevant excess male incidence of polytraumatic injuries requiring intensive care (10.3% vs. 4.8%;  $P < 0.001$ ), and also PICU higher mortality in boys (12.2% vs. 3.7%;  $P = 0.146$ ). Unintentional injuries counted for the 5th major cause of death in the Spanish population of all ages in 2008 (Regidor et al., 2011) and the 3rd for children aged 0–14 years (World Health Organization, 2011).

Injury is the leading cause of children mortality in most of the developed world (Parkkari et al., 2013; Pearson et al., 2009). Injury-related mortality follows a clear gender-biased pattern, since boys are prone to suffer accidents more frequently and severely than girls. The reason for this excess male incidence and mortality by injury is not clear, but differential exposure to risky activities and less careful behavior could be an explaining factor (Pearson et al., 2009). For example, boys are more likely to participate in team and/or contact sports and have more incidences of traumatic injuries than girls (Stracciolini et al., 2014). Road traffic accidents, including those where pedestrians were involved, accounted for the major cause of death by injury, followed by drowning and suffocation and intentional injuries (Pearson et al., 2009; Viner et al., 2011). In a study of underage pedestrians and bicyclists struck by motor vehicles, boys display a higher accident incidence, whether they are pedestrians or riding a bicycle or moped, in every age category considered. Common accident causes include risky street crossing, unsupervised care, use of electronic devices while walking or driving, and poor safety gear use (Glass et al., 2014).

In our case, as we were not given access to the specific cause, we were not able to stratify those injuries into specific causes. However, the different monthly distribution of polytrauma between sexes may contribute to an understanding of the high proportion in boys. Whereas multiple trauma accidents in girls were more concentrated in months associated with Easter and summer break, an excess of male accidents in boys was observed for almost all months with the exception of the winter ones. The generally pleasant weather in Spain during most of the year allows plenty of time for playing outdoors, and hence,

increasing the chance of suffering accidents, as it seems to be the case in boys.

## CONCLUSIONS

This study explored, for the first time, whether mortality showed a differential sex pattern in children with severe health conditions. The study has been conducted in a pediatric intensive care unit, and it is not representative of the general mortality trends of the pediatric population because it excluded all children who died outside of the PICU. Likewise, it is not representative of the general patterns of children's disease because it includes only critically ill patients.

We have found a significantly higher proportion of boys, 15% more than girls, admitted in the PICU. However, PICU in-hospital mortality has been significantly higher for girls (1.6% more). The high proportion of nosocomial infection in girls as compared with boys, and the fact that mortality in girls occurred at younger ages, could explain this finding.

With regard to sex differences on diagnoses, almost 65% of girls' deaths were due to a broad range of causes, whereas boys seemed to be more restricted to some concrete diagnoses: respiratory diseases, infections, and polytraumatic injuries. In this last case, the proportion of boys admitted to the PICU for polytraumatic injuries was double the proportion of girls. Differential exposure to risky activities and less careful behavior could be an explaining factor since we have observed an excess of accidents in boys in all months of the year except the winter ones.

We would like to conclude that, contrary to what we expected, subtle female vulnerability may also be observed in children from Western countries. In this case, it is not related to environmental circumstances linked to social inequalities, but to some traits such as age and higher occurrence of nosocomial infection that should be explored in future research.

## ACKNOWLEDGMENTS

Authors thank the PICU medical and nursing staff and of the Hospital Universitari Sant Joan de Déu. They also thank the helpful comments of the two anonymous reviewers of this article. Part of this work has been the final dissertation thesis of E.B. for the Master in Biological Anthropology from the Universities of Barcelona and Autònoma de Barcelona. The authors declare no conflict of interest.

## LITERATURE CITED

- Balsara S, Faerber J, Spinner N, Feudtner C. 2013. Prediatric mortality in males versus females in the United States, 1999–2008. *Paediatrics* 132: 631–638.
- Carey AD, Lopreato J. 1995. The biocultural evolution of the male-female mortality differential. *Mankind Q* 36:3–28.
- Clifton V. 2010. Review: sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta Trophoblast Res* 24: 533–539.
- Elsmén E, Steen M, Hellström-Westas L. 2004. Sex and gender differences in newborn infants: why are boys at increased risk? *J Mens Health Gen* 4:303–311.
- Esteban E, Ferrer R, Urrea M, Suarez D, Rozas L, Balaguer M, Palomeque A, Jordan I. 2013. The impact of a quality improvement intervention to reduce nosocomial infections in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 4:525–532.
- Glass N, Frangos S, Simon R, Bholat O, Todd R, Wilson C, Jacko S, Slaughter D, Foltin G, Levine D. 2014. Risky behaviors associated with



- pediatric pedestrians and bicyclists struck by motor vehicles. *Pediatr Emerg Care* 30:409–412.
- Henry L. 1976. *Demografía*. Barcelona: Editorial Labor.
- Luna F, Camargo AM, Alonso V, Moral P. 2014. Effects of parenteral reproductive behaviour of offspring sex ration in a pre-industrial western Mediterranean population (La Alpujarra, 1900–1950, SE Spain). *Anthropol Anz* 71:303–312.
- Luy M. 2003. Causes of male excess mortality: insights from cloistered populations. *Popul Dev Rev* 29:647–676.
- Madrigal L. 1992. Differential sex mortality in a rural nineteenth-century population: Escazu, Costa Rica. *Hum Biol* 64:199–213.
- Mikkola T, Gissler M, Merikukka M, Tuomikoski P, Ylikorkala O. 2013. Sex differences in age-related cardiovascular mortality. *PLoS One* 8: 1–6.
- Nathanson CA. 1984. Sex differences in mortality. *Annu Rev Sociol* 10: 191–213.
- Nussinovitch U, Shoenfeld Y. 2012. The role of gender and organ specific autoimmunity. *Autoimmun Rev* 11:A377–A385.
- Obermeyer CM, Cardenas R. 1997. Son preference and differential treatment in Morocco and Tunisia. *Stud Fam Plann* 28:235–244.
- Parkkari J, Mattila V, Kivistö J, Niemi S, Palvanen M, Kannus P. 2013. Fatal childhood injuries in Finland, 1971–2010. *Inj Prev* 19:171–176.
- Pearson J, Jeffrey S, Stone, DH. 2009. Varying gender pattern of childhood injury mortality over time in Scotland. *Arch Dis Child* 94: 524–530.
- Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. 2011. Pattern of mortality in Spain, 2008. Madrid: Ministry of Health, Social Policy and Equality.
- Rosen T, Bateman D. 2010. Principles of gender-specific medicine, Chapter 1: The effects of gender in neonatal medicine. Marianne J. Legato, MD. London, UK: Elsevier Inc. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742711000010>. Retrieved on November 15, 2013.
- Sandman C, Glynn L, Davis E. 2013. Is there a viability-vulnerability trade-off? Sex differences in fetal programming. *J Psychosom Res* 75:327–335.
- Sawyer CC. 2012. Child mortality estimation: Estimating sex differences in childhood mortality since the 1970s. *PLoS Med* 9:e1001287.
- Sheares B. 2010. Principles of gender-specific medicine. Chapter 3: Gender differences in paediatric pulmonary disease. Marianne J. Legato, MD. London, UK: Elsevier Inc. Also available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742711000034>. Retrieved on November 15, 2013.
- Sieff DF. 1990. Explaining biased sex-ratios in human populations: A critique of recent studies. *Curr Anthropol* 31:25–48.
- Spanish Statistical Office (Instituto Nacional de Estadística). 2014. Tablas de mortalidad de la población de España por año, comunidades y ciudades autónomas, sexo, edad y funciones. Also available at <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p319a/serie/p01/10/&file=01002.px&type=pcaxis&L=0>. Retrieved on June 4, 2014.
- Stracciolini A, Casciano R, Levey Friedman H, Stein CJ, Meehan WP III, Micheli LJ. 2014. Pediatric sports injuries: a comparison of males versus females. *Am J Sports Med* 42:965–972.
- Viner R, Coffey C, Mathers C, Bloem P, Costello A, Santelli J, Patton G. 2011. 50-year mortality trends in children and young people: a study of 50 low-income, middle-income, and high-income countries. *Lancet* 377: 1162–1174.
- World Health Organization. 2007. Paediatric age categories to be used in differentiating between listing on a model essential medicines list for children. Geneva: WHO. Also available at: <http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/PositionPaperAgeGroups.pdf>. Retrieved on July 31, 2014.
- World Health Organization. 2011. Mortality estimates by cause, age, and sex for the year 2008. Geneva: WHO. Also available at: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/). Retrieved on July 31, 2014.



## **5.2- Resum del tercer article**

Es tracta d'un estudi prospectiu amb l'objectiu principal d'analitzar els factors de risc associats amb sexe i edat en la mortalitat en nens ingressats a la UCIP. Es va analitzar una base de dades de 2609 pacients ingressats més de 24 hores a la UCIP de l'Hospital De Sant Joan de Déu entre Gener de 2006 i Desembre de 2008. Aquesta base de dades va ser recollida com a part d'un estudi amb una intervenció múltiple per reduir la IN a la UCI pediàtrica de l'hospital Sant Joan de Déu, presentat prèviament en aquesta tesi<sup>90</sup>. Es van incloure dades demogràfiques (edat i sexe) i el diagnòstic a l'ingrés. Un cop admesos a la UCIP, els pacients es van classificar en categories segons el motiu d'ingrés, i van ser: patologia respiratòria, infecciosa, neurològica, cardiològica, cirurgia cardiovascular, neurocirurgia, cirurgia ortopèdica, cirurgia toràcica i digestiva, pacients politraumàtics, malalties metabòliques, endocrines, otorrinolaringològiques, oncològiques, nefrològiques i hematològiques. Es van recollir altres indicadors clínics, com la necessitat de ventilació mecànica o suport inotròpic, tractament amb corticosteroids i antibiòtics, dies d'estada a UCIP i hospitalària, adquisició d'IN i mortalitat.

Els resultats obtinguts van ser els següents:

- *Diferències entre sexes a l'ingrés a UCIP:* Hi va haver una proporció major de nens ingressats que de nenes, durant el

període a estudi (57,5% versus 42,5%) amb diferències significatives. La mediana d'edat va ser de 3,19 anys pels nens i 3,02 per les nenes. Hi va haver diferències en els diagnòstics a l'ingrés, per sexes ( $p < 0,001$ ). La patologia respiratòria va ser més freqüent en nens que en nenes (19,7% vs. 14,9%;  $P = 0,002$ ), mentre que la cirurgia ortopèdica va mostrar una tendència oposada (15,7% en nenes vs. 8,8% en nens  $P < 0,001$ ). Les diferències més rellevants es van trobar en els pacients politraumàtics, amb predomini en nens (10,3% vs. 4,3%;  $P < 0,001$ ). No es van trobar diferències entre sexes pel que fa a l'estada a UCIP i hospitalària.

- *Diferències en mortalitat entre sexes:* La mortalitat global va ser del 3,9%, i es va observar un percentatge més elevat de mortalitat en nenes que en nens (4,9% versus 3,3%;  $p = 0,042$ ). El sexe femení va representar un risc de mort amb una OR de 1,51, IC 95% (1,02–2,25). La major part de morts es van produir en nens entre 1 mes i 2 anys, en el cas de les nenes, el 60% de les morts es van produir en aquest rang d'edat.
- *Regressió logística de risc per mortalitat:* El sexe femení, tenir menor edat, un diagnòstic de infecció a l'ingrés i patir una IN van ser predictors de mortalitat amb significació estadística. Destaquem el fet de que ingressar per una infecció suposava tres vegades més risc de morir respecte als pacients que ingressaven per altres causes, OR 2,97, IC 95% 1,63-5,08. A més, patir una IN durant l'ingrés va representar el major factor de risc de mortalitat,

amb una OR 4,56, IC 95% 2,5-8,3. Pel que fa als motius d'ingrés a UCIP, es va veure que el sexe femení era protector respecte a ingrés per patologia respiratòria i politraumàtica, OR=0,69 P<0,001 i 0,426, P<0,001, respectivament.

- *Distribució estacional:* Es va estudiar la distribució estacional dels pacients amb patologia respiratòria i politraumàtica, per sexes. Es va observar que en el cas de la patologia respiratòria, la incidència va ser molt major en mesos d'hivern, en concret al Desembre, sense diferències entre sexes. Pel que fa als pacients politraumàtics, la distribució en nenes presentava dos pics d'incidència clarament marcats, Abril i Juliol-Agost, mentre que en el cas dels nens, es distribuïen més homogèniament en tots els mesos, excepte els d'hivern.

Com a conclusió, tot i que van ingressar més nens que nenes, elles van presentar major mortalitat. El fet que les nenes tinguessin menys edat i més incidència de IN podria explicar aquest fet.









## **DISCUSSIÓ**



## 6. DISCUSSIÓ

---

En aquesta tesi doctoral que presentem s'ha demostrat que la implementació d'un programa de prevenció d'IN ha aconseguit reduir-ne les taxes a la UCIP de l'hospital Sant Joan de Déu. Alhora, la creació d'un registre multicèntric a UCIPs d'arreu del país, ha aportat informació sobre la incidència de la IN, l'etiologia a les unitats pediàtriques i els seus patrons de resistències.

A continuació discutim al detall l'efecte de la intervenció implementada i la utilitat del registre multicèntric.

### **6.1- Intervenció múltiple dirigida disminuir la infecció nosocomial a la Unitat de Cures Intensives Pediàtrica**

La implementació de la intervenció múltiple amb la creació del grup d'IN a la UCIP, la campanya d'higiene de mans i les mesures per prevenir la IN es creà a la unitat com una necessitat donades les elevades taxes d'IN existents<sup>20</sup>. S'havien publicat nombroses iniciatives per reduir les taxes de IN a UCIPs<sup>33;34;91</sup>, però la majoria d'elles anaven encaminades a reduir un dels tipus d'IN més freqüents. En el primer article d'aquest dossier es presenta, per primera vegada en pediatria, com una intervenció focalitzada en reduir els tres

tipus d'IN més freqüents de manera simultània aconseguix reduir-ne les taxes. Alhora, es recull com l'efecte de la intervenció es manté durant el període de seguiment a llarg termini. Gurskis i cols van realitzar una intervenció amb la que van aconseguir disminuir les taxes de BRC i NAV, però no es va fer un seguiment a llarg termini, i no es van reduir les taxes d'ITU-SU<sup>92</sup>.

## **6.2- Prevalença de la infecció nosocomial a les Unitats de Cures Intensives Pediàtriques**

Es coneix que les IN a les UCIPs són un efecte advers freqüent. Als Estats Units, l'any 2007, Stockwell i cols reportaren una prevalença de 11,9% en nens ingressats a la UCIP<sup>16</sup>, justament en el moment d'iniciar el primer estudi presentat. A la nostra unitat, a l'estudi de Urrea i cols, publicat el 2003, el 15,9% dels nens ingressats van patir al menys un episodi de IN<sup>20</sup>. Pel que fa a altres dades en el nostre àmbit, la primera publicació que es va fer del VINCIP va mostrar que el 5% dels nens de les UCIs adquirien IN<sup>21</sup>. En el primer estudi que s'ha detallat, veiem com després de la intervenció, hi ha una davallada significativa de la IN passant de 5,6% a 3,2%. En el segon article d'aquest dossier, i referent a l'estudi multicèntric, es reporta una prevalença de 2,45%, seguint la mateixa tendència. En el segon article, es reporta com el 61,1% dels pacients presentaven algun factor de risc, i el 25,4% d'ells, tenien més d'un d'aquests factors predisposants.

### **6.3- Bacterièmia relacionada amb catèter**

En el primer article presentat, la intervenció realitzada va reduir les taxes de BRC en un 26% el primer any i un 46% entre el període pre-intervenció i el seguiment a llarg termini, de manera similar a com ho havien fet altres intervencions publicades<sup>33;93</sup>. Els autors atribuïm aquesta davallada principalment a la campanya d'higiene de mans i a les mesures específiques adoptades per reduir la BRC. En el període de seguiment a llarg termini, la taxa de BRC va ser de 4,61/1000 dies de CVC. Malgrat això, no es van aconseguir que la reducció de taxes fos significativa. Si es tenen en consideració les taxes inicials per cada tipus d'infecció (8,11/1000 dies de CVC, 28,33/1000 dies de VM i 23,32/1000 dies de SU), veiem que les de BRC eren amb diferència les més baixes. S'havien fet esforços previs a la intervenció presentada per reduir la BRC, i creiem que eren el motiu pel qual era el tipus d'IN menys freqüent a la unitat. La taxa a la unitat, malgrat que va disminuir, continua sent més alta que les reportades més recentment<sup>25;91</sup>. El Programa "Bacteriemia zero" no s'havia implementat a la nostra UCIP en el moment del primer estudi presentat. Les ratios d'utilització de CVC es van mantenir estables al llarg de l'estudi, sense disminuïssin en cap període.

Pel que fa a les taxes de BRC que es reporten al segon article presentat, s'observa que el registre multicèntric també apunta a una disminució de la BRC, amb una mitjana de 5,4/1000 dies de CVC entre 2009-2011 fins a 1/1000 dies de CVC al 2012. Els autors atribuïm la disminució a que al 2011 el 57,2% dels centres havien desenvolupat un programa tipus "Bacteriemia zero", i al



2012 ho havien fet el 78,6%. Malgrat la reducció observada, cal mantenir mesures preventives perquè les taxes segueixin millorant.

#### **6.4- Pneumònia associada a ventilació mecànica**

Les taxes de PNAVM en el període pre-intervenció del primer article d'aquest dossier eren molt altes, comparant-les amb les publicades pel NNIS i el NHSN en aquell moment<sup>28;94</sup>. Després de la intervenció realitzada, la taxa de PNAVM va disminuir significativament, en un 67%. Hi havia hagut treballs previs que havien demostrat que les mesures preventives disminuïen les taxes de PNAVM, com el treball de Bingham i cols, que va reduir la taxa, mitjançant la implementació d'un paquet de mesures específic, de 5,6 a 0,3/1000 dies de VM<sup>95</sup>. Els autors volem destacar l'increment en ús de TET amb pneumotaponament al llarg de l'estudi, formant part del paquet de mesures de les recomanacions fetes. Tanmateix, la ratio d'ús de TET va disminuir des de l'inici de l'estudi al període de seguiment a llarg termini, de manera significativa, coincidint amb un increment en la utilització de ventilació no invasiva a la unitat.

Les taxes de PNAVM presentades en el segon article d'aquesta tesi, també mostren una reducció, un 28,8% de 2008 a 2009, i un 44,5% de 2010 a 2011. En aquest registre multicèntric, la NAV va ser la IN més freqüent, mentre que en altres unitats, la BRC és la que tenia major incidència<sup>14;21</sup>. Creiem que el fet de que les mesures per prevenir la BRC tipus "Bacteriemia zero" s'adoptessin abans que les de "Neumonía zero", fa que les taxes de BRC fossin més baixes, de manera similar a el que va passar al primer estudi que

hem presentat. Malgrat la reducció observada, les taxes de PNAVM dels dos estudis continuen sent altes comparades amb les reportades pel NHSN, 1,2/1000 dies de VM, en UCIPs mèdico-quirúrgiques<sup>96</sup>. Calen nous esforços per reduir la taxa de PNAVM a les nostres unitats, com s'ha fet en altres centres<sup>97,98</sup>, donat l'alt impacte de la PNAVM en termes de morbimortalitat<sup>44</sup>.

### **6.5- Infecció de tracte urinari associada a sondatge uretral**

En el primer estudi d'aquest dossier, a la fase pre-intervenció, la taxa d'ITU-SU era molt elevada, igual que la de PNAVM. Després de la intervenció, va caure un 77%. Malgrat la reducció significativa, la taxa final continua sent més alta que les reportades pel NHSN el 2008<sup>94</sup>, i per descomptat, les dels darrers anys<sup>25</sup>. Tot i que el cost de la ITU-SU nosocomial és menor que el de la PNAVM i la BRC<sup>99</sup> i que és difícil atribuir-li un excés de mortalitat<sup>58</sup>, la prevenció de la ITU-SU es va considerar igual que la de les altres IN al nostre centre.

Les taxes de ITU-SU també van disminuir en el segon treball presentat, amb un descens del 64,8%. Durant el temps d'aquest segon estudi, no es van adoptar mesures específiques per reduir les taxes de ITU-SU, i es va veure un descens molt similar al de la PNAVM. Les mesures recomanades en el primer estudi tampoc sembla que puguin explicar la milloria que es va observar. Això es pot explicar pel fet que la milloria d'higiene de mans abans de manipular el catèters i el concepte de seguretat del pacient que s'ha extès beneficia tots els tipus de IN, fins i tot, sense mesures específiques<sup>49</sup>. La mesura més efectiva

seria la reducció de dies d'ús de SU<sup>100</sup>, que no va ser una prioritat en el disseny del primer projecte.

## **6.6- Dies d'estada a la Unitat de Cures Intensives**

### **Pediàtriques i hospitalària**

És conegut el fet de que les IN allarguen l'estada a UCIP i hospitalària dels pacients que les pateixen<sup>14;16;101</sup>. En el primer estudi que hem presentat, després de la intervenció realitzada, l'estada hospitalària global es va reduir en 4 dies des de la pre-intervenció al seguiment a llarg termini, sent aquesta reducció estadísticament significativa. És difícil atribuir la reducció global de l'estada hospitalària al fet de que els pacients patissin menys episodis d'IN, amb el disseny d'aquest estudi. Durant el període de intervenció, hi va haver més pacients quirúrgics, i això podria explicar que la seva estada fos menor. Malgrat això, al període de seguiment a llarg termini, hi va haver més pacients mèdics, i la reducció de l'estada en 4 dies es va mantenir. L'estada a UCIP no es va modificar.

En el segon estudi presentat en aquesta tesi, es va mesurar el temps que trigaven els pacients en desenvolupar BRC, i va ser de mediana 15 dies, que sembla ser menys temps que dades publicades en adults<sup>102</sup>. Donat que el temps d'exposició al dispositiu sembla determinant<sup>98;103</sup>, es va analitzar el segon estudi, i es va veure que la mediana d'ús de CVC era de 11 dies per la BRC, de 9 dies de VM per la PNAVM i de 12 dies de SU per la ITU-SU. En el primer estudi d'aquesta tesi, no es va analitzar aquesta variable.

## **6.7- Mortalitat**

En el primer estudi presentat, veiem com la mortalitat global es va reduir de 5,1% al període pre-intervenció fins el 3,2% en el seguiment a llarg termini, tot i que no va arribar a la significació estadística. Tot i que aquest estudi no ha estat dissenyat per atribuir mortalitat a la IN, a l'anàlisi multivariat, la IN va ser un factor de risc independent de mort (OR 2.35 95% IC, 1,02-5,55, p=0,045). Aquests resultats concorden amb altres publicats a la literatura<sup>37;40;104</sup>. Pel que fa al segon article que conforma aquesta tesi, la mortalitat en els pacients amb IN va ser de 6,14% i en 3 casos es va atribuir la mort a la IN.

## **6.8- Etiologia de les infeccions nosocomials i patrons de multirresistència**

En el primer article presentat, els microorganismes més freqüentment aïllats, de forma global, van ser els BGN, seguits dels CGP i dels llevats. Els BGN van ser els més freqüents en NAV i els CGP en les BRC, d'acord amb altres dades publicades<sup>26;27</sup>. Pel que fa a les dades respecte a etiologia que reportem en el segon article, es va mantenir la mateixa distribució de gèrmens per tipus d'IN. No es van observar diferències respecte als microorganismes al llarg dels anys de registre.

Dels gèrmens aïllats, 36,58% van presentar algun tipus de resistència. Pel que fa als patrons de resistència, la més freqüent va ser les betalactamases

d'espectre extès, BLEE, seguit de resistència a cefalosporines de tercera generació, en els enterobacteris. Només es van identificar 3 SARMi un *Streptococcus pneumoniae* resistent a penicil·lina. Tan sols es va identificar un germen extremadament resistent que fou una *Stenotrophomona maltophila*. El patró de resistències no va variar al llarg dels anys de registre. Aquestes dades coincideixen amb l'increment de resistències que s'estan registrant a nivell mundial<sup>76;105;106</sup>. A Europa també s'ha reportat un augment de resistència en BGN i SARM en població adulta<sup>107</sup>, però les dades pediàtriques són molt limitades. Lee i cols, en un estudi retrospectiu a UCIP, reportaren el SARM, la *Pseudomona aeruginosa* productora de carbapenemases i les BLEE com a principals resistències a destacar<sup>108</sup>. Aquests resultats són similars als que es presenten al segon article, amb un fet a destacar, i és que la mortalitat per BGN en IN és major, i més si presenten algun tipus de resistència<sup>107;109</sup>. En la sèrie que s'ha detallat, 5 dels 7 nens que van morir per IN tenien una infecció per BGN, i en tres casos presentaven algun tipus de resistència antibiòtica.

## **6.9- Limitacions**

Els dos treballs que conformen aquesta tesi presenten algunes limitacions.

Pel que fa al primer estudi, comparant les mostres, el nombre de pacients que van rebre antibiòtic a l'ingrés va augmentar del primer al segon període. En aquell moment a la unitat, es van començar a utilitzar règims curts d'antibioteràpia i pautes de desescalament, de manera que els autors no

creiem que aquesta dada hagi fet que disminuïssin les taxes d'IN després de la intervenció. Un dels punts febles de la intervenció que es va fer referent a la BRC, és que no es va incloure la desinfecció amb clorhexidina al 2%, malgrat ser considerat el millor antisèptic a utilitzar<sup>30;110</sup>, perquè no estava disponible en el nostre centre. Posteriorment, el seu ús si que s'ha implementat a la UCIP. Seguint amb la intervenció, no es va mesurar directament l'adherència a la recomanació d'higiene de mans, ni es va fer un checklist específic de durant la inserció del catèter, com es recomanava<sup>30;32</sup>, i que ara és una pràctica habitual a la unitat, ja que es va emfatitzar més el manteniment dels CVC. Pel que fa a l'ús de TET amb pneumotaponament, tot i que veiem un increment significatiu del primer al segon període, el percentatge total de pacients que el portaven seguia sent baix (53%). Tradicionalment, s'havia cregut que en nens per sota de 8 anys era millor la intubació sense pneumotaponament, i tot i que es va recomanar, s'ha de considerar que va estar difícil canviar hàbits arrelats a l'activitat mèdica. Actualment, la gran majoria dels TET que s'utilitzen a la UCIP són amb pneumotaponament, seguint les recomanacions actuals<sup>111;112</sup>. Una limitació important és que disminuir la ratio d'utilització de dispositius a la unitat no va ser un dels objectius en el moment que es va dissenyar la intervenció. Segurament per aquest motiu la ratio d'utilització de CVC no es va modificar. El descens que es va veure en la ratio d'utilització de TET es justifica pel major ús de ventilació no invasiva l'any 2008. La ratio d'utilització de SU fins i tot es va incrementar. El fet de que en el segon període hagués més pacients quirúrgics podria explicar aquest fet. Però durant el seguiment a llarg termini, la tendència va ser la mateixa, malgrat que hi va tornar a haver més pacients mèdics. Els autors no tenim resposta a aquest fet. Actualment la retirada de dispositiu és

prioritària a la nostra unitat, dins del paquet de mesures que s'utilitza per la seguretat del pacient a UCIP.

Pel que fa al segon treball que s'ha presentat, la limitació més important és que, en no dissenyar-se cap intervenció uniforme com a grup, només es pot fer la hipòtesi que el descens que es va veure en les taxes al llarg dels anys de recollida, van ser a que els centres, de forma individual van anar implementant programes de tipus "Bacteriemia zero" i "Neumonía zero". Aquests programes van ser diferents a cada centre, en estructura i contingut.

Seguint amb la BRC, en el segon estudi presentat, no es va poder mesurar l'adherència a recomanacions del programa BZ i NZ.







## **CONCLUSIONS**



## 7. CONCLUSIONS

---

### 7.1- Primer estudi

1. La intervenció múltiple de qualitat, que inclogué la creació d'un Grup de Control d'Infeccions, la implementació d'una campanya d'higiene de mans i la divulgació de recomanacions per prevenir la IN, va disminuir les taxes d'IN a la UCIP de l'hospital Sant Joan de Déu.

2. Després de l'aplicació de la intervenció múltiple de qualitat, encaminada a reduir les taxes d'IN, la mortalitat a la mostra es va reduir, tant en el període d'intervenció com en el seguiment a llarg termini, però no ho va fer amb diferències estadísticament significatives. L'estada a UCIP no es va modificar, però sí que es va reduir l'estada hospitalària en 4 dies, tant en el període d'intervenció com en el seguiment a llarg termini.

3. Els pacients que van patir algun episodi d'IN van tenir un major risc de mortalitat en l'anàlisi multivariat, després d'ajustar per edat, gravetat i diagnòstic a l'ingrés amb una OR de 2,35, IC 95% 1,02-5,55, p 0,046.

4. L'etiologia de les IN diagnosticades durant l'estudi va seguir els patrons habituals descrits per aquest tipus d'IN, amb un predomini de BGN en les PNAVM i les ITU-SU i de CGP en les BRC. De forma global, els BGN van ser els més freqüentment aïllats, seguits de CGP i fongs.

## **7.2- Segon estudi**

1. Les taxes d'IN associada a dispositius externs, a les UCIPs nacionals col·laboradores en el registre VINCIP, van disminuir globalment al llarg dels anys d'estudi.

2. Respecte als gèrmens causants d'IN, els microorganismes més freqüentment aïllats van ser els BGN, seguits dels CGP i de *Candida spp*, sense que aquest patró es modifiqués al llarg de l'estudi. El 36,5% dels BGN van presentar algun tipus de resistència amb un 15,8% de productors de BLEE i 6 de resistents a cefalosporines de tercera generació. Només es van aïllar 3 casos de *Staphylococcus aureus* resistents a meticilina i 1 de *Streptococcus pneumoniae* resistent a penicil.lina.

3. El percentatge de pacients amb IN que tenien factors de risc va ser elevat, de 61,1%. El 25,4% dels que tenien factors de risc, en tenien més d'un. Haver patit una cirurgia, rebre nutrició parenteral, presentar malnutrició i rebre tractament immunosupressor, van ser els factors de risc més freqüents.

4. La mortalitat en els pacients amb IN va ser de 6,14%. En tres casos es va atribuir la mort a la IN que havien adquirit, i també en tres casos es van aïllar gèrmens multirresistents. Les medianes dels dies d'estada a UCIP i a l'hospital en els pacients amb IN van ser llargues (18 i 31 dies, respectivament).









## **BIBLIOGRAFIA**



## 8. BIBLIOGRAFIA

---

- (1) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-140.
- (2) Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, ed. *Hospital epidemiology and infection control*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2004. p.1659-702. CDC definitions of nosocomial infections Disponible a [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nnis\\_pubs.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nnis_pubs.html), (consultat 8 Març 2014)
- (3) Imbert Palafox JL, Hisotria de la infecció y del contagio. *Elementos*, 1994 ;20(3):37-44
- (4) Enciclopèdia britànica, disponible a <http://global.britannica.com/topic/Decontagione-et-contagiosis-morbis>, consultat el 9 d eMaig 2015
- (5) Morgan AJ, Poland GA. Edward Jenner and the discovery of vaccination--an appeal for the Edward Jenner Museum. *Vaccine* 2013;31:4933-4934.
- (6) Best M, Neuhauser D. Ignaz Semmelweis and the birth of infection control. *Qual Saf Health Care* 2004;13:233-234.
- (7) Ellis H. The first 'antiseptic' operation. *J Perioper Pract* 2015;25:87-88.
- (8) Cook GC, Webb AJ. Reactions from the medical and nursing professions to Nightingale's "reform(s)" of nurse training in the late 19th century. *Postgrad Med J*.2002;78:118-23
- (9) Spirling LI, Daniels IR. William Stewart Halsted--surgeon extraordinaire: a story of 'drugs, gloves and romance'. *J R Soc Promot Health* 2002;122:122-124.
- (10) Haley RW, White JW, Culver DH, Hughes JM. The financial incentive for hospitals to prevent nosocomial infections under the prospective payment system. An empirical determination from a nationally representative sample. *JAMA* 1987;257:1611-1614.
- (11) Burke JP. Infection control - a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003;348:651-656.
- (12) Sociedad Española ~ de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio Nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe anuales. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/> [consultat 12 Juny 2015]

- (13) Gerberding JL. Hospital-onset infections: a patient safety issue. *Ann Intern Med* 2002;137:665-670.
- (14) Jain M, Miller L, Belt D, King D, Berwick DM. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care* 2006;15:235-239.
- (15) Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985;121:159-167.
- (16) Stockwell JA. Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit: affecting the impact on safety and outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:S21-S37.
- (17) Hugonnet S, Harbarth S, Sax H, Duncan RA, Pittet D. Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:329-333.
- (18) Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 1999;103:e39.
- (19) Gonzalez-Cortes R, Lopez-Herce-Cid J, Garcia-Figueroa A, Tesorero-Carcedo G, Botran-Prieto M, Carrillo-Alvarez A. [Prolonged stay in pediatric intensive care units: mortality and healthcare resource consumption]. *Med Intensiva* 2011;35:417-423.
- (20) Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:490-494.
- (21) Jordan G, I, Arriourtua AB, Torre JA, Anton JG, Vicente JC, Gonzalez CT. [A national multicentre study on nosocomial infections in PICU.]. *An Pediatr (Barc)* 2011.
- (22) Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:260-263.
- (23) Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132:391-402.
- (24) O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-29.
- (25) Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013;41:286-300.

- (26) Zaragoza R, Ramirez P, Lopez-Pueyo MJ. [Nosocomial infections in intensive care units]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:320-327.
- (27) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1999;27:520-532.
- (28) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
- (29) Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, Singh N. The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:170-174.
- (30) Pronovost P, Needham D, Berenholtz S et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-2732.
- (31) Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA et al. Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004;32:2014-2020.
- (32) Palomar M, Alvarez-Lerma F, Riera A et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med* 2013;41:2364-2372.
- (33) Jeffries HE, Mason W, Brewer M et al. Prevention of central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric intensive care units: a performance improvement collaborative. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:645-651.
- (34) Costello JM, Morrow DF, Graham DA, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics* 2008;121:915-923.
- (35) Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-332.
- (36) Rello J, Ollendorf DA, Oster G et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-2121.
- (37) Muscedere JG, Martin CM, Heyland DK. The impact of ventilator-associated pneumonia on the Canadian health care system. *J Crit Care* 2008;23:5-10.
- (38) Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerda E. [National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005]. *Med Intensiva* 2007;31:6-17.

- (39) Sociedad Española ~ de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio Nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2012. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/> [consultado 28 Junio 2015]
- (40) Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009;37:2360-2368.
- (41) Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002;140:432-438.
- (42) Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1-36.
- (43) Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2002;109:758-764.
- (44) Srinivasan R, Asselin J, Gildengorin G, Wiener-Kronish J, Flori HR. A prospective study of ventilator-associated pneumonia in children. *Pediatrics* 2009;123:1108-1115.
- (45) Rosenthal VD, Maki DG, Mehta A et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. *Am J Infect Control* 2008;36:627-637.
- (46) Fischer JE, Ramser M, Fanconi S. Use of antibiotics in pediatric intensive care and potential savings. *Intensive Care Med* 2000;26:959-966.
- (47) Sociedad Española ~ de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio Nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2014. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/> [consultado 5 Agosto 2015]
- (48) Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;31:243-248.
- (49) Alvarez LF, Sanchez GM, Lorente L et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. *Med Intensiva* 2014;38:226-236.
- (50) Sociedad Española ~ de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio Nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2014. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/> [consultado 20 Agosto 2015]

- (51) Brilli RJ, Sparling KW, Lake MR et al. The business case for preventing ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2008;34:629-638.
- (52) Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway, 2002 and 2003. *J Hosp Infect* 2005;60:40-45.
- (53) Lizioli A, Privitera G, Alliata E et al. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 2003;54:141-148.
- (54) Klavs I, Bufon LT, Skerl M et al. Prevalence of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia-results of the first national survey, 2001. *J Hosp Infect* 2003;54:149-157.
- (55) Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio Nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2014. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/> [consultat 20 Agost 2015]
- (56) Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control* 2000;28:68-75.
- (57) Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 1982;307:637-642.
- (58) Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, Kirkpatrick AW, Ross T, Church DL. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care* 2005;9:R60-R65.
- (59) Alvarez-Lerma F, Gracia-Arnillas MP, Palomar M et al. Urethral catheter-related urinary infection in critical patients admitted to the ICU. Descriptive data of the ENVIN-UCI study. *Med Intensiva* 2013;37:75-82.
- (60) Davies HD, Jones EL, Sheng RY, Leslie B, Matlow AG, Gold R. Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:349-354.
- (61) Matlow AG, Wray RD, Cox PN. Nosocomial urinary tract infections in children in a pediatric intensive care unit: a follow-up after 10 years. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:74-77.
- (62) Antimicrobial Resistance., disponible a <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/antimicrobial-resistance>, Consultat 10 agost 2015
- (63) Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804-1813.
- (64) Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64 Suppl 1:i29-i36.



- (65) Zhanel GG, DeCorby M, Adam H et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4684-4693.
- (66) Kang CI, Kim SH, Park WB et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:760-766.
- (67) Harrison PF, Lederberg J. Institute of Medicine. Antimicrobial drug resistant: Issues and options. Institute of Medicine Workshop Report. Washington, DC: Nacional Academy Press; 1998. Disponible en: <http://www.iom.edu/CMS/3783/3924/4564.aspx> [Consultat 6 d'Agost de 2015].
- (68) Lopez-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. [Antibiotic multiresistance in critical care units]. *Med Intensiva* 2011;35:41-53.
- (69) Goossens H. European status of resistance in nosocomial infections. *Chemotherapy* 2005;51:177-181.
- (70) Hidron AI, Edwards JR, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
- (71) Sociedad Espanola ~ de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Programa “Resistencia zero” disponible a <http://www.semicyuc.org/temas/calidad/proyecto-resistencia-zero> [consultat 29 Juliol 2015]
- (72) WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12 Prevenciónde las infecciones nosocomiales  
GUÍA PRÁCTICA, 2a edición.
- (73) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-388.
- (74) Soule BM, Huskins WC. A global perspective on the past, present, and future of nosocomial infection prevention and control. *Am J Infect Control* 1997;25:289-293.
- (75) Haley RW, Culver DH, White JW et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205.

- (76) Emori TG, Culver DH, Horan TC et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19:19-35.
- (77) Jarvis WR. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection* 2003;31 Suppl 2:44-48.
- (78) Suetens C, Morales I, Savey A et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007;65 Suppl 2:171-173.
- (79) European Center for Disease Control, disponible a <http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/Mission/Pages/Mission.aspx>, consultat 14 Agost 2015
- (80) Prevalence of hospital-acquired infections in Spain. EPINE Working Group. *J Hosp Infect* 1992;20:1-13.
- (81) Gudiol F, Limon E, Fondevilla E, Argimon JM, Almirante B, Pujol M. The development and successful implementation of the VINCAt Program. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30 Suppl 3:3-6.
- (82) National Research Council. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: The National Academies Press; 2000.
- (83) European Centre For Disease Prevention and Control. *Microbes without borders: key facts on infectious diseases in europe. Highlights from ECDC's annual report on infectious diseases in Europe. 2007. (en línea)*. . Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/Publications/2007\\_AER.html](http://ecdc.europa.eu/Publications/2007_AER.html) Consultat el 2 de julio de 2015
- (84) Pujol M, Limon E. [General epidemiology of nosocomial infections. Surveillance systems and programs]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:108-113.
- (85) Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:101-114.
- (86) Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005;33:392-397.
- (87) Kirkland KB, Homa KA, Lasky RA, Ptak JA, Taylor EA, Splaine ME. Impact of a hospital-wide hand hygiene initiative on healthcare-associated infections: results of an interrupted time series. *BMJ Qual Saf* 2012;21:1019-1026.
- (88) Programa Higiene de manos, disponible a <http://www.seguridadelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/programa-higiene-manos/>, consultat 7 d'Agost de 2014

- (89) Programa de seguretat dels pacients, disponible a [Vhttp://seguretatdelspacients.gencat.cat/ca/professionals/bones\\_practiques/com\\_evitar\\_les\\_infeccions/](http://seguretatdelspacients.gencat.cat/ca/professionals/bones_practiques/com_evitar_les_infeccions/), consultat el 10 d'Agost de 2015
- (90) Esteban E, Ferrer R, Urrea M et al. The Impact of a Quality Improvement Intervention to Reduce Nosocomial Infections in a PICU\*. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:525-532.
- (91) Rey C, Alvarez F, De La Rúa V et al. Intervention to reduce catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2011;37:678-685.
- (92) Gurskis V, Asembergiene J, Kevalas R et al. Reduction of nosocomial infections and mortality attributable to nosocomial infections in pediatric intensive care units in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2009;45:203-213.
- (93) Miller MR, Griswold M, Harris JM et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics* 2010;125:206-213.
- (94) Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *Am J Infect Control* 2008;36:609-626.
- (95) Bigham MT, Amato R, Bondurant P et al. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009;154:582-587.
- (96) Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module. *Am J Infect Control* 2011;39:798-816.
- (97) Rosenthal VD, Alvarez-Moreno C, Villamil-Gomez W et al. Effectiveness of a multidimensional approach to reduce ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care units of 5 developing countries: International Nosocomial Infection Control Consortium findings. *Am J Infect Control* 2012;40:497-501.
- (98) Gautam A, Ganu SS, Tegg OJ, Andresen DN, Wilkins BH, Schell DN. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary paediatric intensive care unit: a 1-year prospective observational study. *Crit Care Resusc* 2012;14:283-289.
- (99) Inan D, Saba R, Gunseren F et al. Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *BMC Infect Dis* 2005;5:5.
- (100) Saint S, Greene MT, Kowalski CP, Watson SR, Hofer TP, Krein SL. Preventing catheter-associated urinary tract infection in the United States: a national comparative study. *JAMA Intern Med* 2013;173:874-879.
- (101) Dominguez TE, Chalom R, Costarino AT, Jr. The impact of adverse patient occurrences on hospital costs in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:169-174.

- (102) Worth LJ, McLaws ML. Is it possible to achieve a target of zero central line associated bloodstream infections? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:650-657.
- (103) Casado RJ, de Mello MJ, de Aragao RC, de Albuquerque MF, Correia JB. Incidence and risk factors for health care-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2011;39:1968-1973.
- (104) Rello J, Ollendorf DA, Oster G et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-2121.
- (105) Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:87-93.
- (106) Pereira CA, Marra AR, Camargo LF et al. Nosocomial bloodstream infections in brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PLoS One* 2013;8:e68144.
- (107) Bouza E, Eworo A, Fernandez CA, Reigadas E, Rodriguez-Creixems M, Munoz P. Catheter-related bloodstream infections caused by Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2013;85:316-320.
- (108) Lee CY, Chen PY, Huang FL, Lin CF. Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center - 6 years' experience. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42:160-165.
- (109) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
- (110) 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;338:339-343.
- (111) Fine GF, Borland LM. The future of the cuffed endotracheal tube. *Paediatr Anaesth* 2004;14:38-42.
- (112) Weiss M, Dullenkopf A, Fischer JE, Keller C, Gerber AC. Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children. *Br J Anaesth* 2009;103:867-873.





