



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Epidemiología y análisis de factores de riesgo de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, e impacto de la implementación de programas de optimización de uso de antimicrobianos en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos nacionales

Elena Fresán Ruiz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



EPIDEMIOLOGÍA Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA, E IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS NACIONALES.

Tesis Doctoral
Elena Fresán Ruiz

Dirigida por:
Dra. Iolanda Jordan García

Barcelona, 2024



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



**EPIDEMIOLOGÍA Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE LAS
INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA,
E IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE PROGRAMAS DE
OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS EN LAS UNIDADES DE
CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS NACIONALES.**

Memoria de tesis doctoral presentada por **Elena Fresán Ruiz** para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona.

Dirigida por:

Dra. Iolanda Jordan García

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Dirección médica Hospital Sant Joan de Déu. Grupo Enfermedades Infecciosas Pediátricas y Microbioma del Institut de Recerca Sant Joan de Déu. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Departamento de Medicina y especialidades Médico-quirúrgicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona.

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Abril 2024

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría dedicarle unas palabras a mi directora de tesis, Iolanda Jordan. Sin ti esto no habría sido posible. Eres capaz de transmitir que con empeño y dedicación todo se puede llevar a término. Nos contagias a todos la pasión que sientes por nuestra profesión y, como parte de ello, por la investigación. Espero llegar a ser una referente en prevención de infecciones a la altura de tus expectativas.

Gracias a todos los compañeros del grupo ENVIN pediátrico que cada año registran a sus pacientes, a pesar del esfuerzo titánico que supone esta tarea. También agradecer a Sonia Uriona, administradora del registro ENVIN-HELICS, por el análisis de los datos que realiza.

Quiero agradecer a mis jefes Elisabeth Esteban y Francisco José Cambra por creer en mí y darme la oportunidad de formarme con vosotros. Las vivencias de estos años no han hecho más que aumentar la entrega y pasión que siento por nuestro trabajo al lado del niño crítico.

Gracias a la gran familia UCIP – SEMP, porque tener compañeros que se esfuerzan en generar un ambiente de trabajo acogedor es insustituible. Mención especial a Carmina y Ricardo por estar siempre a mi lado, y a Sara Bobillo que me ha apoyado en cada paso para que esta tesis saliera adelante.

Dedico también unas palabras a mi tutora de residente, Rosalía Pérez. Me guiaste desde R1 y fuiste una pieza clave para acabar siendo intensivista pediátrica. Tu espíritu de luchadora y la humanidad con la que tratas a las familias me acompañan día a día.

Por supuesto, agradecer a mis padres que siempre han estado a mi lado apoyándome y haciéndome crecer. A mi madre, enfermera por vocación, por mostrarme lo bonito que es cuidar de los demás. A mi padre, por enseñarme que el esfuerzo tiene recompensa.

Por último, gracias Tito por tu apoyo incondicional. Por compartir conmigo media vida y por los años que nos quedan por delante, ahora en compañía de nuestro pequeño. El amor que siento por los dos es infinito.

FINANCIACIÓN

La base de datos ENVIN está alojada en un Servidor del Hospital Vall d'Hebron (<https://hws.vhebron.net/envin-helics/>). Los costes del mantenimiento de la base se financiaron de 2017 a 2019 (ambos incluidos) desde la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. A partir de 2020 y hasta la fecha se han financiado a través de la organización de un *webinar* pediátrico esponsorizado por Pfizer, en el que los ponentes no han recibido ninguna contraprestación económica por sus presentaciones.

10	ÍNDICE DE FIGURAS
11	ÍNDICE DE TABLAS
12	ABREVIATURAS
15	ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS
17	1. INTRODUCCIÓN
19	1.1. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS).
19	1.1.1. ¿Qué son las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y cuál es su prevalencia?
25	1.1.2. Tipos de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.
33	1.1.3. Factores de riesgo para contraer IRAS.
34	1.1.4. Morbimortalidad relacionada con las IRAS.
35	1.2. Sistemas de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.
35	1.2.1. Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI “ENVIN”.
37	1.2.2. Otros modelos de sistemas de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en el mundo.
41	1.3. “Proyectos Zero” para la erradicación de las IRAS.
41	1.3.1. ¿Qué son los “Proyectos Zero”?
42	1.3.2. Proyecto “Bacteriemia Zero” (BZ).
45	1.3.3. Proyecto “Neumonía Zero” (NZ).
50	1.3.4. Proyecto “Resistencia Zero” (RZ).
53	1.3.5. Proyecto “ITU Zero” (ITU-ZERO).
56	1.4. Intervenciones destinadas a prevenir la aparición de bacterias multirresistentes (BMR).
56	1.4.1. Estrategias a nivel mundial para la prevención de BMR.
58	1.4.2. ¿Qué son los Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)?
61	2. HIPÓTESIS
65	3. OBJETIVOS
69	4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS
71	PRIMER ARTÍCULO
89	SEGUNDO ARTÍCULO
107	5. DISCUSIÓN CONJUNTA
121	6. CONCLUSIONES
125	7. BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE DE FIGURAS

- 20 **Figura 1.** Representación gráfica de un paciente de edad pediátrica ingresado en UCI, portador de múltiples dispositivos invasivos.
- 21 **Figura 2.** Prevalencia de pacientes con IRAS en hospitales europeos por especialidad de la planta de ingreso.
- 22 **Figura 3.** Prevalencia de pacientes con IRAS en hospitales españoles por especialidad de la planta de ingreso.
- 23 **Figura 4.** Evolución de la prevalencia de pacientes con IRAS en UCIs de adultos en España. Estudio ENVIN-HELICS.
- 24 **Figura 5.** Evolución de la prevalencia de pacientes con IRAS en UCIP en España. Estudio ENVIN-HELICS pediátrico.

ÍNDICE DE TABLAS

- 25 **Tabla 1.** Definición de bacteriemia primaria confirmada por laboratorio.
- 26 **Tabla 2.** Definición de bacteriemia o fungemia relacionada con catéter.
- 28 **Tabla 3.** Definición de NAVM por criterios clínicos (PNU1).
- 30 **Tabla 4.** Definición de NAVM por criterios microbiológicos (PNU2).
- 31 **Tabla 5.** Definición de NAVM en pacientes inmunodeprimidos (PNU3).
- 32 **Tabla 6.** Definición de traqueobronquitis adquirida en UCI.
- 33 **Tabla 7.** Definición de infección del tracto urinario asociada a sondaje uretral (ITU-SU).

ABREVIATURAS

ADP:	Aspirado distal protegido
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ASM:	<i>Antimicrobial stewardship programs</i>
AVAD:	Años de vida ajustados en función de la discapacidad
BMR:	Bacterias multirresistentes
BRC:	Bacteriemia relacionada con catéter
BRCVC:	Bacteriemia relacionada con catéter venoso central
BLEE:	Enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido
BZ:	“Bacteriemia Zero”
°C:	Grados centígrados
CCAA:	Comunidades autónomas
CDC:	<i>Centres for Disease Prevention and Control</i>
CFU:	Unidades formadoras de colonias
CP:	Cepillo protegido
CVC:	Catéter venoso central
DBP:	Displasia broncopulmonar
DI:	Densidad de incidencia
DOT:	Days of treatment
EAP:	Edema agudo de pulmón
EARS-Net:	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
EAV:	Evento asociado al ventilador o respirador
ECDC:	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ECMO:	Oxigenación por membrana extracorpórea
ECN:	Estafilococos coagulasa negativos
EE.UU.:	Estados Unidos
ENVIN:	Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial
ENVIN-HELICS:	Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI asociado al registro europeo HELICS
EPC:	Enterobacterias productoras de carbapenemasas
EPINE:	Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España
ESBL:	<i>Extended spectrum beta-lactamases</i> o beta-lactamasas de espectro extendido
HAI-Net ICU:	<i>Healthcare associated infections for in Intensive Care Units</i>
HELICS:	<i>Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance</i>

IDICU:	<i>Idealized Design of the Intensive Care Unit</i>
IHI:	<i>Institute of Health Improvement</i>
INICC:	<i>International Nosocomial Infection Control Consortium</i>
IPSE:	<i>Improving Patient Safety in Europe</i>
IRAS:	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
IRAS-AD:	Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria asociadas a dispositivos
IgG:	Inmunoglobulina G
IgM:	Inmunoglobulina M
ITU:	Infección del tracto urinario
ITU-SU:	Infección del tracto urinario asociada a sondaje uretral
ITU-Zero:	“Infección del tracto urinario Zero”
LBA:	Lavado broncoalveolar
Lpm:	Latidos por minuto
NAVM:	Neumonía asociada a ventilación mecánica
NHS:	<i>National Health System</i>
NHSN:	<i>National Healthcare Safety Network</i>
NNIS:	<i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
NZ:	«Neumonía Zero»
mL:	Mililitros
mm:	Milímetros
mm ³ :	Milímetros cúbicos
MSCBS:	Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social
MSSSI:	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds ratio
PROA:	Programas de Optimización de Uso de Antibióticos
PSI:	Plan de seguridad integral
PRISM III:	<i>Pediatric Risk Score of Mortality</i>
RAM:	Resistencia a los antimicrobianos
Rpm:	Respiraciones por minuto
RU:	Ratio de utilización de un dispositivo
RZ:	“Resistencia Zero”
SARM:	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina
SEEIUC:	Sociedad de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias
SEFH:	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEIMC:	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SEMICyUC:	Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias
SEMPSPH:	Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene
SDRA:	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SNS:	Sistema Nacional de Salud
TET:	Tubos endotraqueales
TRI:	Tracto respiratorio inferior
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
UCIP:	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
UE:	Unión Europea
VM:	Ventilación mecánica

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

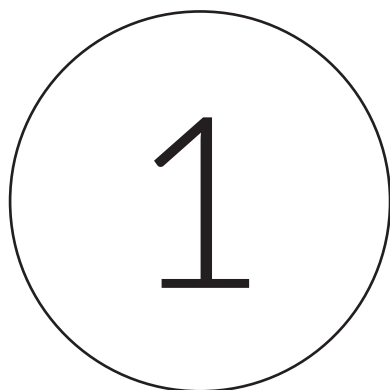
La tesis consta de dos artículos que dan respuesta a los cuatro objetivos principales que se definieron:

Fresán-Ruiz E, Izurieta-Pacheco AC, Girona-Alarcón M, de Carlos-Vicente JC, Bustinza-Arriortua A, Slocker-Barrio M, Belda-Hofheinz S, Nieto-Moro M, Uriona-Tuma SM, Pinós-Tella L, Morteruel-Arizcuren E, Schuffelmann C, Peña-López Y, Bobillo-Pérez S, Jordan I, On Behalf Of The Pediatric-Envin-Helics Study Group. Antimicrobial Stewardship Improvement in Pediatric Intensive Care Units in Spain-What Have We Learned? *Children (Basel)*. 2022 Jun 16;9(6):902. doi: 10.3390/children9060902.

Factor de impacto: 2.4 (Q2)

Fresán-Ruiz E, Pons-Tomás G, de Carlos-Vicente JC, Bustinza-Arriortua A, Slocker-Barrio M, Belda-Hofheinz S, Nieto-Moro M, Uriona-Tuma SM, Pinós-Tella L, Morteruel-Arizcuren E, Schuffelmann C, Peña-López Y, Bobillo-Pérez S, Jordan I, On Behalf Of The Pediatric-Envin-Helics Study Group. Device Exposure and Patient Risk Factors' Impact on the Healthcare-Associated Infection Rates in PICUs. *Children (Basel)*. 2022 Oct 31;9(11):1669. doi: 10.3390/children9111669.

Factor de impacto: 2.4 (Q2)



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS).

1.1.1. ¿Qué son las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y cuál es su prevalencia?

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) son aquellas infecciones que el paciente puede contraer como consecuencia de la atención recibida en un hospital u otro entorno de atención médica (1).

La vía de transmisión más importante y frecuente de las IRAS es por contacto indirecto, mediante material clínico o superficies contaminadas, manos contaminadas que no han sido lavadas o guantes contaminados que no han sido retirados. Por lo que se estima que hasta un 20 o 30 % de estas infecciones son prevenibles mediante programas de control de la infección e higiene.

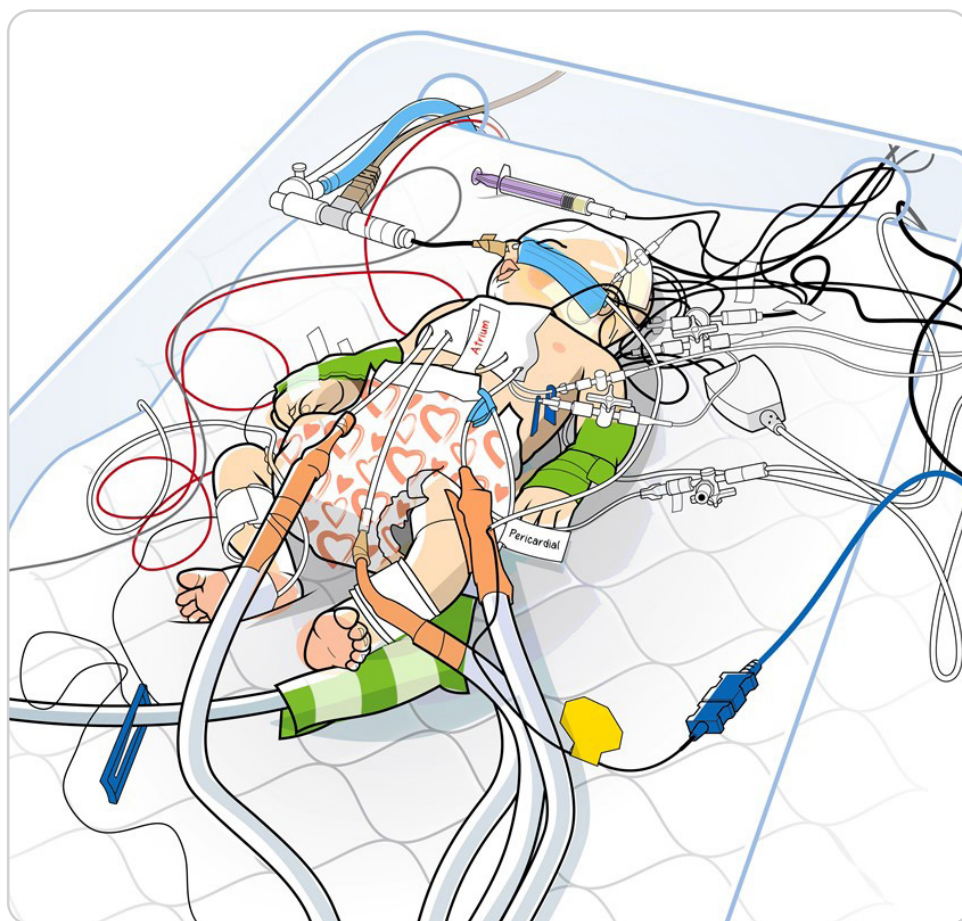
Las IRAS constituyen un importante problema de Salud Pública en todo el mundo, ya que provocan un aumento de las estancias hospitalarias, aumento de las resistencias bacterianas a los antibióticos, mayores costes sanitarios, y un aumento de la morbimortalidad que en cierta medida podría ser evitable.

Según datos del *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC, por sus siglas en inglés)(2,3), la prevalencia de pacientes con al menos una IRAS en hospitales de agudos de la Unión Europea (UE) se estimó en un 6,5%, lo que corresponde a unos 98.000 pacientes en un día determinado y aproximadamente 4 millones de pacientes cada año. Un tercio de las IRAS microbiológicamente documentadas en una encuesta de punto de prevalencia del ECDC en 2016-2017 estaban causadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos (3).

Los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCIs) corren un alto riesgo de contraer IRAS debido a su patología subyacente y a la alta frecuencia de exposición a dispositivos invasivos (tubos traqueales, catéteres

venosos centrales, sondas uretrales) o a la realización de algún procedimiento diagnóstico o terapéutico que alteran las barreras defensivas naturales y facilitan la transmisión cruzada de los agentes patógenos.

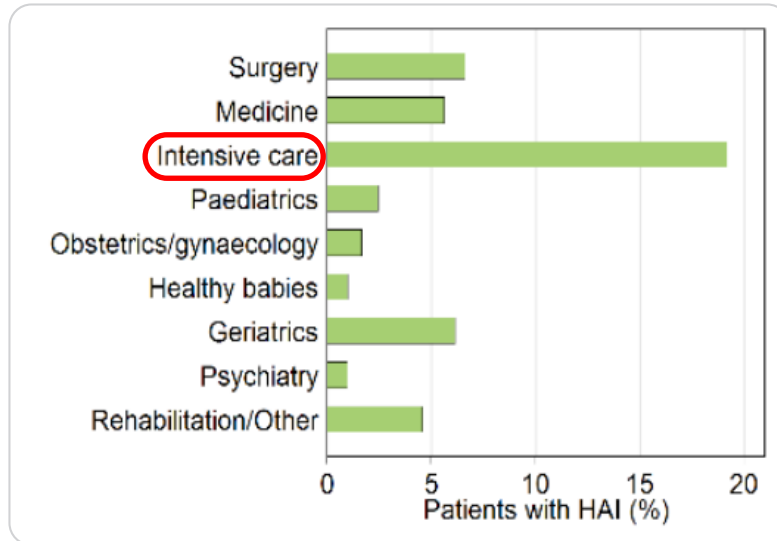
Figura 1. Representación gráfica de un paciente de edad pediátrica ingresado en UCI, portador de múltiples dispositivos invasivos.



Extraída de Medical Illustration Copyright © 2023 (4)

De hecho, la prevalencia más alta de IRAS en hospitales europeos se suele registrar en los pacientes ingresados en UCIs, con un 19%, frente al 5% de todas las demás especialidades combinadas (3). Estas infecciones constituyen uno de los problemas más importantes que pueden darse en estas unidades, conllevando una mayor mortalidad y unos costes sanitarios más elevados.

Figura 2. Prevalencia de pacientes con IRAS en hospitales europeos por especialidad de la planta de ingreso.



Extraída de ECDC, *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2016-2017*. DOI: 10.2900/474205 (3)

En el último informe epidemiológico anual del ECDC sobre IRAS adquiridas en UCIs en 2019 (5), más del 7% de los pacientes que permanecieron ingresados durante al menos 48 horas presentó una o más IRAS asociadas a dispositivo (neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), bacteriemia relacionada con catéter venoso central (BRC) o infección del tracto urinario asociada a sondaje uretral (ITU-SU)).

Entre los años 2008-2012 se estimó que más de 8.500 muertes resultaron atribuibles a las IRAS en UCIs europeas y la estancia en UCI se prolongó unos 3 millones de días al año. Lo que constituye una carga sustancial en los hospitales de cuidados intensivos de la UE, con grandes consecuencias económicas y para la salud pública (6).

En España, los datos de la “Encuesta de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales de España”(EPINE)(7), llevada a cabo en 2018 y 2019 por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, confirmó que las IRAS

son un importante problema de Salud Pública en nuestro país, con una tasa de IRAS similar a las publicadas por el ECDC (7,15% en 2018 y 7,03% en 2019). Las UCIS presentaron las prevalencias más altas de pacientes con IRAS (20% ambos años) (8). Todos estos resultados son similares a los publicados por el proyecto EPINE en 2017 (9).

Figura 3. Prevalencia de pacientes con IRAS en hospitales españoles por especialidad de la planta de ingreso.

Especialidad de la planta/unidad de ingreso del paciente	2018				2019			
	Nº total de pacientes N (%)	Pacientes con al menos 1 IRAS			Nº total de pacientes N (%)	Pacientes con al menos 1 IRAS		
		N	Prevalencia (%)	IC95%		N	Prevalencia (%)	IC95%
Desconocido	49 (0,1)	6	12,2	(5,7-24,2)	1 (0,00)	0	0,0	(0,0-79,3)
Quirúrgica	13780 (22,8)	1330	9,7	(9,2-10,2)	13093 (21,77)	1214	9,3	(8,8-9,8)
Crónicos	255 (0,42)	21	8,2	(5,5-12,3)	368 (0,61)	40	10,9	(8,1-14,5)
Geriatría	953 (1,6)	59	6,2	(4,8-7,9)	1035 (1,72)	76	7,3	(5,9-9,1)
Médica	21162 (35,0)	1335	6,3	(6,0-6,6)	21399 (35,57)	1356	6,3	(6,0-6,7)
Mixta	12327 (20,4)	811	6,6	(6,2-7,0)	13230 (21,99)	790	6,0	(5,6-6,4)
Neonatología	915 (1,5)	51	5,6	(4,3-7,3)	957 (1,59)	44	4,6	(3,4-6,1)
Obstetricia/Ginecología	3741 (6,2)	46	1,2	(0,9-1,6)	3318 (5,52)	58	1,8	(1,3-2,2)
Otra	324 (0,5)	29	9,0	(6,3-12,6)	191 (0,32)	16	8,4	(5,2-13,2)
Pediatría	1882 (3,1)	80	4,3	(3,4-5,3)	1652 (2,75)	75	4,5	(3,6-5,6)
Psiquiatría	2149 (3,6)	11	0,5	(0,3-0,9)	2098 (3,49)	13	0,6	(0,4-1,1)
Rehabilitación	394 (0,6)	36	9,1	(6,7-12,4)	346 (0,58)	39	11,3	(8,4-15,0)
Cuidados Intensivos	2505 (4,1)	509	20,3	(18,8-21,9)	2464 (4,10)	505	20,5	(18,9-22,1)
Total	60436	4324	7,2	(7,0-7,4)	60152	4226	7,0	(6,8-7,2)

Prevalencia de pacientes que tienen al menos 1 IRAS=nº pacientes con alguna IRAS de una de las categorías X100/nº total de pacientes incluidos en EP de esa categoría

Extraída de Informe de vigilancia 2018-2019. Encuesta de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales de España (7)

Dentro del marco de las estrategias de seguridad del paciente, una línea de actuación prioritaria son la prevención y el control de las IRAS mediante los sistemas de vigilancia epidemiológica.

En nuestro país la vigilancia nacional de las IRAS se realiza mediante estudios de incidencia de procedimientos, áreas y microorganismos seleccionados y mediante estudios de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos.

En el contexto de las UCIs españolas, los últimos resultados publicados por ENVIN-HELICS (Estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial en

servicios de medicina intensiva) (10,12) revelaban que en 2022 la prevalencia de pacientes con IRAS fue del 11% y con IRAS asociadas a dispositivos (IRAS-AD) fue del 7%. Esta tasa continúa una tendencia al descenso desde que en el año 2020 se situara en valores del 18% y 12% respectivamente, en contexto de la pandemia de SARS-CoV2 (13).

Figura 4. Evolución de la prevalencia de pacientes con IRAS en UCIs de adultos en España. Estudio ENVIN-HELICS (14)

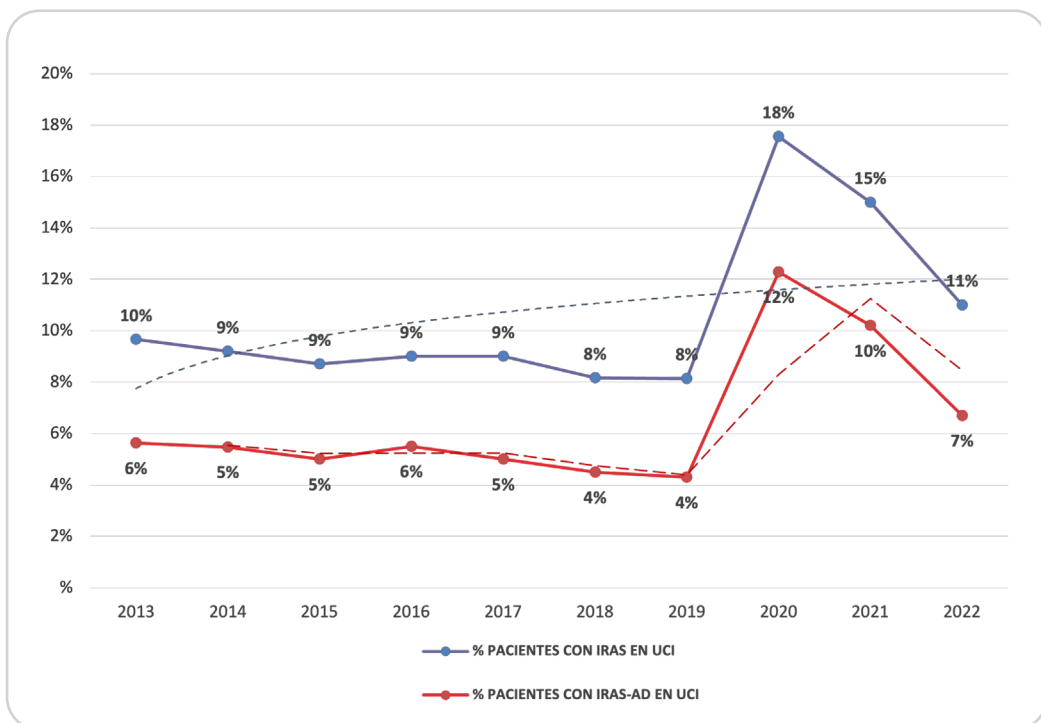


Figura de elaboración por el grupo ENVIN pediátrico.

En cuanto a las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricas (UCIP) los datos resultan más alentadores con una prevalencia de pacientes con IRAS en 2022 del 5% y con IRAS-AD del 3%.

Figura 5. Evolución de la prevalencia de pacientes con IRAS en UCIP. ENVIN pediátrico (14)

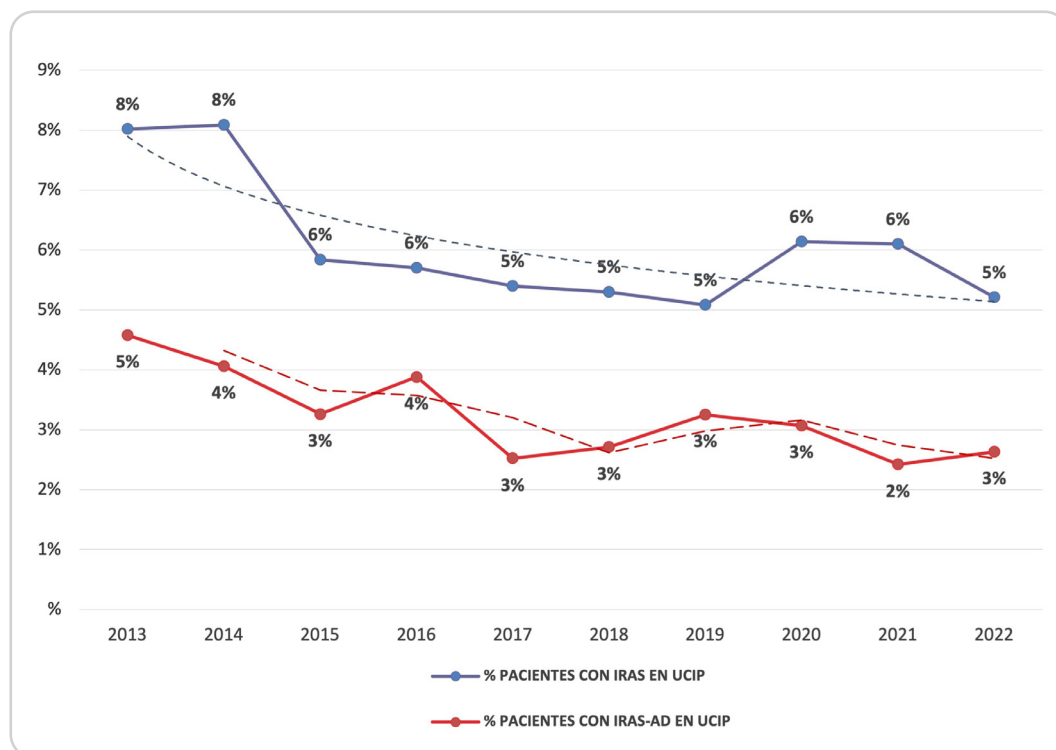


Figura de elaboración por el grupo ENVIN pediátrico.

La importancia de la vigilancia de las IRAS queda reflejada en la Recomendación del Consejo de la Unión Europea del 9 de junio de 2009 sobre la seguridad de los pacientes, en particular la prevención y lucha contra las IRAS (2009/C 151/01). Se recomienda crear o reforzar sistemas de vigilancia activa, vigilando la incidencia de específicos tipos de infección. Reflejando que las IRAS en las UCIs, especialmente las asociadas a dispositivos, son un importante objetivo y una prioridad de los sistemas de vigilancia epidemiológica (15).

1.1.2. Tipos de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

Las definiciones de IRAS pueden tener algunos matices en función de las guías o recomendaciones. El registro ENVIN considera las definiciones del CDC (14).

1.1.2.1. Bacteriemia relacionada con catéter (BRC).

La definición de caso de **bacteriemia primaria** puede ser diferente en función de la fuente consultada. La principal diferencia entre guías es si incluyen o no las bacteriemias de origen desconocido.

Tabla 1. Definición de **bacteriemia primaria** confirmada por laboratorio.

Paciente de cualquier edad con hemocultivo positivo para un germen bacteriano o fúngico reconocido, no etiquetado como un patógeno comensal común
Identificado a partir de una o más muestras de sangre obtenidas por cultivo. Y Hemocultivo positivo para un germen no relacionado con otra infección.
Pacientes <1 año que presentan al menos uno de los siguientes signos o síntomas
Fiebre >38°C, hipotermia <36°C, apnea o bradicardia. Y Hemocultivo positivo para un germen no relacionado con otra infección. Y Si hemocultivo positivo para un germen comensal común, debe ser identificado por cultivo a partir de dos o más muestras de sangre recogidas en distintas ocasiones, pero con <48 horas de diferencia.
Pacientes 1-18 años que presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas
Fiebre >38°C, temblores o hipotensión. Y Hemocultivo positivo para un germen no relacionado con otra infección. Y Si tiene un mismo patógeno comensal común, este debe ser identificado por un cultivo a partir de dos o más muestras de sangre recogidas en distintas ocasiones, pero con <48 horas de diferencia.

Extraída de NHSN – CDC. *Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection)*. 2023. (16)

Tabla 2. Definición de **bacteriemia o fungemia relacionada con catéter.**

Bacteriemia primaria que ocurre en pacientes portadores de un CVC o hasta 48 horas después de la retirada del CVC
Diagnóstico con retirada de catéter
Cultivo cuantitativo de punta de CVC $\geq 10^3$ UFC/mL (o su equivalente semicuantitativo) Y Hemocultivo de venopunción positivos para el mismo germen
Diagnóstico sin retirada de catéter
Hemocultivos extraídos del CVC (>120 minutos o ratio 5:1 respecto a los de venopunción) Y Hemocultivo de venopunción positivos para el mismo germen O Hemocultivos seriados en pacientes con dificultades en la venopunción (oncológicos en aplasia o lactantes): crecimiento del primer hemocultivo con tiempo de detección inferior al segundo

Extraída del Manual de "Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI" (ENVIN-HELICS) (14)

El diagnóstico de **bacteriemia o fungemia relacionada con catéter** siempre resulta más complicado en pediatría puesto que los síntomas pueden ser inespecíficos, sobre todo en los menores de un año, sumado a la dificultad para la extracción de hemocultivos por punción percutánea. Ante esta situación se podría valorar la extracción de hemocultivos de todas las luces de CVC y proceder como si uno de los hemocultivos fuera el extraído por venopunción.

La definición de **bacteriemia o fungemia de origen desconocido** hace referencia a aquellas en las que no se conoce la infección de origen causante de la bacteriemia.

La definición de **bacteriemia o fungemia secundaria** hace referencia a un cuadro clínico de sepsis, en el que se aísla uno o más microorganismos en uno o más hemocultivos en un paciente con un foco de infección conocido, siempre que exista:

- Coincidencia entre los microorganismos aislados en el foco de infección y en el hemocultivo.
- En ausencia de microorganismos en la infección conocida, si los microorganismos aislados en el hemocultivo son compatibles con el foco de infección (por ejemplo, *Bacteroides fragilis* en sangre y foco de infección abdominal).
- La bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión se considera secundaria.

1.1.2.2. Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).

En la actualidad no existe una definición válida ni fiable de la NAVM, e incluso los criterios y definiciones de NAVM más utilizados no son ni sensibles ni específicos (17).

El CDC sugirió en 2013 (18) la implementación de un algoritmo de vigilancia de “eventos asociados al ventilador” (“*ventilator associated events*” o VAE por sus siglas en inglés), que identifican una amplia gama de afecciones y complicaciones que se producen en pacientes adultos ventilados mecánicamente, más amplio que el concepto de NAVM. Existen tres niveles de definición dentro del algoritmo VAE: 1) Patología asociada al ventilador; 2) Complicación asociada al ventilador relacionada con infección; y 3) Posible NAVM.

Estos eventos se identifican utilizando una combinación de criterios objetivos: deterioro del estado respiratorio tras un periodo de estabilidad o mejoría con el ventilador, evidencia de infección o inflamación y pruebas de laboratorio de infección respiratoria (19).

Este concepto no se ha llegado a consolidar en adultos y la vigilancia del CDC no incluye pacientes pediátricos, por lo que de momento continuamos utilizando la definición siguiente para la NAVM.

Tabla 3. Definición de NAVM por criterios clínicos (PNU1).

Criterios radiológicos
<p>- <u>Dos o más</u> pruebas de imagen torácicas con al menos <u>uno</u> de los de los siguientes hallazgos: Nuevo o progresivo, y persistente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado • Consolidación • Cavitación • Neumatocele, en lactantes ≤ 1 año <p>- En pacientes sin enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente <u>una</u> prueba de imagen torácica es aceptable.</p>
Criterios clínico-analíticos
<p>- Pacientes <1 año que presentan: Empeoramiento del intercambio gaseoso (aumento de las necesidades de oxígeno o aumento de la demanda del ventilador).</p> <p>Y</p> <p>Al menos <u>tres</u> de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura inestable sin causa reconocida. • Leucopenia ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) o leucocitosis ($\geq 15.000/\text{mm}^3$) y desviación a la izquierda ($>10\%$ neutrófilos bandas). • Nueva aparición de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo, aumento de las secreciones respiratorias o aumento de las necesidades de aspiración. • Apnea, taquipnea, aleteo nasal con retracción de la pared torácica, o aleteo nasal con quejido. • Auscultación pulmonar patológica (sibilantes, crepitantes o roncus). • Tos • Bradicardia <100 lpm o taquicardia >170 lpm.

Criterios clínico-analíticos

- Pacientes entre 1 - 12 años que presentan al menos **tres** de los siguientes:
 - Fiebre ($>38,0^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 36,0^{\circ}\text{C}$) sin causa reconocida.
 - Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) o leucocitosis ($> 15.000/\text{mm}^3$).
 - Nueva aparición de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo, aumento de las secreciones respiratorias o aumento de las necesidades de aspiración.
 - Nueva aparición o empeoramiento de tos, disnea, apnea o taquipnea.
 - Auscultación pulmonar patológica (sibilantes, crepitantes o roncus).
 - Empeoramiento del intercambio gaseoso (aumento de las necesidades de oxígeno o aumento de la demanda del ventilador).

 - Pacientes >12 años que presentan al menos **uno** de los siguientes:
 - Fiebre ($>38,0^{\circ}\text{C}$)
 - Leucopenia ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) o leucocitosis ($\geq 12.000/\text{mm}^3$)
- Y al menos **dos** de los siguientes:
- Nueva aparición de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo, aumento de las secreciones respiratorias o aumento de las necesidades de aspiración.
 - Nueva aparición o empeoramiento de tos, disnea, apnea o taquipnea.
 - Auscultación pulmonar patológica (sibilantes, crepitantes o roncus).
 - Empeoramiento del intercambio gaseoso (aumento de las necesidades de oxígeno o aumento de la demanda del ventilador).

Extraída de NHSN – CDC. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. 2023. (20)

Tabla 4. Definición de NAVM por criterios microbiológicos (PNU2).

Criterios para bacterias comunes y hongos filamentosos
<p>- Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivo positivo para un germen no relacionado con otra infección. • Cultivo positivo en líquido pleural. • Cultivo cuantitativo positivo de secreción bronquial (o su equivalente semicuantitativo): • Aspirado endotraqueal ≥ 105 UFC/ml • Lavado broncoalveolar ≥ 104 UFC/ml • Cepillado broncoalveolar o aspirado distal protegido ≥ 103 UFC/ml • $\geq 5\%$ de las células obtenidas del BAL contienen bacterias intracelulares en el examen microscópico directo (por ejemplo, tinción de Gram). • Cultivo cuantitativo positivo de parénquima pulmonar ≥ 104 UFC (o su equivalente semicuantitativo). <p>Examen histopatológico que muestra al menos una de las siguientes evidencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formación de abscesos o focos de consolidación con intenso acúmulo de polimorfonucleares en bronquiolos y alvéolos. • Evidencia de invasión del parénquima pulmonar por hifas o pseudohifas.
Criterios para virus, <i>Legionella</i>, <i>Chlamydia</i>, <i>Mycoplasma</i> y otros gérmenes no comunes (<i>Mycobacterias</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>P. jirovecii</i>)
<p>- Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo de virus o dichas bacterias atípicas en secreciones respiratorias o tejido. • Seroconversión: Aumento de 4 veces de la titulación de IgG en sueros pareados contra dichos patógenos. • Aumento de 4 veces de la titulación de anticuerpos ($\geq 1:128$) contra <i>Legionella pneumophila</i> serotipo 1 en sueros pareados por IFI indirecta. • Detección de antígenos de <i>Legionella pneumophila</i> serogrupo 1 en orina mediante RIA o EIA.

Extraída de NHSN – CDC. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. 2023. (20)

Tabla 5. Definición de **NAVM** en pacientes **inmunodeprimidos (PNU3)**.

Definición de paciente inmunodeprimido
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia < 500 neutrófilos/mm³. • Pacientes con leucemia, linfoma o VIH positivos con CD4 <200/mm³. • Esplenectomizados. • Antecedentes de trasplante de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas. • Pacientes que reciben quimioterapia citotóxica. • Pacientes que reciben esteroides por vía enteral o parenteral diariamente durante >14 días consecutivos en la fecha del acontecimiento.
Criterios radiológicos
Los mismos que PNU1 (ver tabla 3).
Criterios clínicos clínico-analíticos
Los mismos que PNU1 (ver tabla 3) y, además: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoptisis • Dolor pleurítico
Criterios microbiológicos
<p>- Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificación de <i>Candida spp.</i> en sangre y en uno de los siguientes: esputo, aspirado endotraqueal, BAL o cepillo protegido. • Evidencia de hongos (excluyendo cualquier <i>Candida</i> y levaduras no especificadas) en muestra de vía aérea inferior mínimamente contaminada (BAL, aspirado endotraqueal o cepillo protegido) de uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Examen microscópico directo • Cultivo positivo de hongos • Prueba de laboratorio diagnóstica sin cultivo • O los mismos que PNU2 (ver tabla 4).

Extraída de NHSN – CDC. *Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. 2023. (20)*

En la actualidad existen publicaciones que sugieren la introducción de la ecografía pulmonar para mejorar el diagnóstico radiológico de la neumonía (21) Sin embargo, dicha prueba de imagen no se ha incorporado todavía en las definiciones.

Por otro lado, el registro ENVIN permite, realizar la vigilancia de los casos de **traqueobronquitis adquirida en UCI**. Esta se diferencia de la NAVM porque no hay evidencias clínicas o radiológicas de neumonía, y se define como:

Tabla 6. Definición de **traqueobronquitis adquirida en UCI**.

Criterios clínico-analíticos
<p>- Pacientes pediátricos de cualquier edad que presentan: Al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (>38,0°C). • Tos. • Nueva aparición de esputo purulento o cambio en el carácter del esputo, aumento de las secreciones respiratorias o aumento de las necesidades de aspiración. • Auscultación pulmonar patológica (sibilantes, crepitantes o roncus).
Criterios microbiológicos
<p>- En todos los pacientes pediátricos: Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo positivo en muestra de esputo obtenida por aspiración traqueal o broncoscopia. • Detección de antígenos positiva en secreciones respiratorias. <p>- Además en los pacientes <1 año:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico. • Seroconversión: Aumento de 4 veces de la titulación de IgG en sueros pareados contra dichos patógenos.

Extraída del Manual de definiciones y términos ENVIN-HELICS (14)

1.1.2.3. Infección del tracto urinario asociada a sondaje uretral (ITU-SU).

En el caso de **infección del tracto urinario asociada a sondaje uretral** los signos clínicos y/o microbiológicos necesarios para el diagnóstico de infección urinaria no deben estar presentes ni en periodo de incubación en el momento del sondaje urinario.

Tabla 7. Definición de **infección del tracto urinario asociada a sondaje uretral (ITU-SU).**

Criterios clínico-analíticos
<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (>38,0°C). • Tensión en zona suprapúbica o urgencia urinaria. • Piuria >10 leucocitos/mL o >3 leucocitos/mL a la inspección de una muestra de orina no centrifugada con un objetivo de gran aumento.
Criterios microbiológicos
<p>Pacientes sin tratamiento antibiótico: Cultivo de orina con aislamiento de >10⁵ UFC/mL de no más de dos microorganismos.</p> <p>Pacientes con tratamiento antibiótico: Cultivo de orina con aislamiento en un urocultivo de <10⁵ UFC/mL de un único microorganismo.</p>

Extraída del Manual de definiciones y términos ENVIN-HELICS (14)

1.1.3. Factores de riesgo para contraer IRAS.

Los factores de riesgo generales que predisponen a la aparición de cualquier IRAS son: la ausencia de asepsia en la inserción y/o manipulación de los dispositivos, un mayor tiempo de duración del uso del dispositivo, una mayor manipulación (22) y una mayor estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Por otro lado, cada IRAS presenta unos factores de riesgo específicos, en función del dispositivo que se trate.

Estudios realizados en población pediátrica demuestran que el uso de más de un catéter venoso central a la vez constituye un factor de riesgo independiente para la adquisición de BRC (23). La situación se agrava cuando se trata de

pacientes inmunocomprometidos, por ejemplo pacientes pediátricos oncológicos, en cuyo caso los factores de riesgo independientes detectados son: presencia de neutropenia $<500/\text{mm}^3$ en la semana previa a la infección y ser portador de un catéter tunelizado externo de doble luz (24).

Los factores de riesgo independientes relacionados con la adquisición de una NAVM en niños son: la nutrición enteral, el uso de inhibidores de la bomba de protones (25), el uso de antibioterapia previa, la broncoscopia (26), la presencia de síndromes genéticos, la reintubación, la necesidad de ser trasladado fuera de la UCIP (27) y la colonización respiratoria previa (28).

Se ha demostrado que la población pediátrica tiene un mayor riesgo para adquirir una ITU-SU que los adultos, y que el sexo femenino tiene 3 veces más probabilidades de desarrollarla. Sin embargo, las comorbilidades que más influyen este tipo de infecciones están mejor estudiadas en la población adulta, siendo algunas de ellas: enfermedad renal, diabetes, enfermedad cardiovascular y paraplejia (29).

1.1.4. Morbimortalidad relacionada con las IRAS.

Las IRAS producen un aumento de morbimortalidad en los pacientes que las padecen. Aumentan el tiempo de estancia hospitalaria, general secuelas y discapacidad a largo plazo, con el aumento de recursos que todo esto supone.

La tasa de mortalidad asociada a las IRAS varía en gran medida en función del nivel socioeconómico del país. Las tasas reportadas en países desarrollados oscilan entre 7,7 - 10%, mientras que en los países en vías de desarrollo se reportan tasas de hasta el 28-38% (30) (31). En estos países la frecuencia de las IRAS, en especial las asociadas a dispositivos, es 2-20 veces mayor en comparación con los países de altos ingresos (32). Esta diferencia podría explicarse por un mayor uso de vías centrales, intubación y ventilación mecánica, así como de antibioterapia de amplio espectro (33).

1.2. Sistemas de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

1.2.1. Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI “ENVIN”.

El registro ENVIN fue desarrollado en el seno del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICyUC) en el año 1994. Su objetivo es registrar las infecciones relacionadas con el uso de dispositivos invasivos desarrolladas durante la estancia de los pacientes en la UCI. Para ello, se diseñó una base de datos que ha ido evolucionando a lo largo de los años. Actualmente la recogida de datos se realiza utilizando la aplicación informática ENVIN-HELICS que está ubicada en un servidor web. El acceso es libre (utilizando un código individual) y gratuito previa identificación y registro de los responsables de cada UCI en la secretaría del registro. La participación en el registro es voluntaria y la recogida de datos es longitudinal y prospectiva.

La aplicación informática permite recoger información de los pacientes ingresados en UCI (datos demográficos, comorbilidades, factores de riesgo extrínseco para desarrollar infecciones, evolución, etc.), de las infecciones adquiridas durante la estancia hospitalaria, tanto dentro como fuera de la UCI (tasas, etiología, respuesta inflamatoria), de los microorganismos implicados (tasas, localización, perfil de sensibilidad, etc.) y del consumo de antimicrobianos durante la estancia en UCI (tasas, indicadores de calidad, DOT, etc.). Así mismo permite la salida de la información analizada en tablas para cada UCI, en tiempo real y por períodos seleccionados. La información de los datos acumulados por todas las UCIs se publica en la web del registro como informe nacional del registro ENVIN, se presenta anualmente en la reunión anual del registro ENVIN, en los congresos nacionales e internacionales de nuestra especialidad, y se envía al registro europeo HELICS del ECDC (a excepción de la parte pediátrica).

El programa dispone de una versión “completa”, que es la que utiliza anualmente la gran mayoría de UCIs, durante los meses de abril a junio (3 meses), y

que se analiza en el informe anual y de una versión “simplificada” que permite incluir sólo los pacientes con alguna de las infecciones controladas (ENVIN-HELICS simplificado), para facilitar que cada vez más UCIs realicen un registro continuo de sus IRAS.

El programa incluye una utilidad de validación de la información que permite identificar y corregir errores en la introducción de algunos datos esenciales (factores de riesgo ligados a las infecciones, fechas de ingreso y alta de UCI), lo que permite evaluar la calidad de la información incluida.

Desde su inicio, la incorporación de UCIs ha ido en aumento llegando en el año 2019 (34) a aportar los datos de 28.620 pacientes adultos ingresados en 230 UCIs de 191 hospitales. En el contexto de la pandemia de SARS-CoV2 la participación en el registro disminuyó, pero en 2022 (12) aumentó de nuevo, registrándose datos de 25.132 pacientes ingresados en 221 UCIs de 180 hospitales.

El registro ENVIN sirve de base de datos para evaluar el impacto de los programas de seguridad desarrollados desde el año 2009 con el patrocinio del Ministerio de Sanidad a través del Consejo Asesor de Proyectos de Seguridad de Pacientes Críticos. Para cada uno de los proyectos (“Bacteriemia Zero”, “Neumonía Zero”, “Resistencia Zero” e “ITU Zero”) se crearon bases de datos específicas de cada proyecto ligadas a la base de datos del registro ENVIN.

En el año 2013 se incorporaron al registro ENVIN las UCIs pediátricas para lo que se realizó una adaptación del mismo incluyendo, por ejemplo, comorbilidades más frecuentes en la infancia (encefalopatía, metabolopatía o cromosomopatía) y diagnósticos que son exclusivos de este rango de edad (bronquiolitis). En el año 2022 se aportaron los datos de 2322 pacientes pediátricos ingresados en 29 UCIs de 27 hospitales. Los datos de las UCIs pediátricas se publican en un informe propio, separado de los datos de los pacientes adultos.

En diciembre de 2014 el registro ENVIN fue reconocido por el Ministerio de Sanidad como registro de interés para el Sistema Nacional de Salud.

1.2.2. Otros modelos de sistemas de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en el mundo.

En Estados Unidos se creó en 1970 la llamada “Vigilancia nacional de las infecciones nosocomiales” (*National Nosocomial Infections Surveillance*; NNIS por sus siglas en inglés). Los “Centros para el control de enfermedades” (*Centers for Disease Control*; CDC por sus siglas en inglés) solicitaron a determinados hospitales estadounidenses la notificación sistemática de sus datos de vigilancia de las IRAS para agregarlos a una base de datos nacional. Unos 300 hospitales en los que se prestaban servicios generales de hospitalización médico-quirúrgica a adultos y/o niños en UCIs participaron en dicho sistema de vigilancia.

Todos los datos del NNIS se recopilan mediante protocolos estandarizados, denominados “componentes de vigilancia”: UCI pediátrica y de adultos, enfermería de alto riesgo y paciente quirúrgico. Los componentes pueden utilizarse de forma individual o simultánea, pero una vez seleccionados, deben utilizarse durante un mínimo de un mes natural. Todas las infecciones se clasifican en focos infecciosos principales y específicos utilizando las definiciones estándar de los CDC, que incluyen criterios clínicos y de laboratorio (35).

En el componente de vigilancia de las UCIs de adultos y pediátricas los profesionales de control de infecciones recogen datos sobre todos los focos de infección nosocomial en pacientes ubicados en UCI, así como datos de denominadores específicos de UCI. Las tasas de infección específicas de cada lugar pueden calcularse utilizando como denominador el número de pacientes en riesgo, los días-paciente y los días de utilización de dispositivos (catéter venoso central, catéter vesical permanente o ventilación mecánica).

En la actualidad este sistema de vigilancia estadounidense se denomina “Red Nacional de Seguridad Sanitaria” (*National Healthcare Safety Network*; NHSN por sus siglas en inglés). Lo que comenzó hace décadas con 300 hospitales, a día de hoy presta servicio a más de 25.000 centros médicos que realizan un seguimiento de las IRAS. Entre los participantes actuales se encuentran hospitales de agudos y de pacientes crónicos, hospitales psiquiátricos, hospitales

de cirugía ambulatoria, centros de rehabilitación y de diálisis ambulatoria, y residencias de ancianos. Se espera que la participación de los demás tipos de centros siga aumentando en los próximos años.

La NHSN proporciona a los centros, departamentos de salud, sistemas de seguimiento, estados, regiones y al país los datos necesarios para identificar áreas problemáticas, medir el progreso de los esfuerzos de prevención y, en última instancia, eliminar las IRAS.

La NHSN proporciona a los centros médicos, los estados, y las regiones de EE.UU. las capacidades de recopilación de datos y elaboración de informes necesarias para:

- Identificar problemas de prevención de infecciones por centro, estado o proyecto específico de mejora de la calidad.
- Evaluar el progreso de los esfuerzos de prevención de infecciones
- Cumplir con los mandatos estatales y federales de información pública y, en última instancia impulsar el progreso nacional hacia la eliminación de las IRAS.

Por otro lado, a nivel internacional se creó en 2002 el Consorcio Internacional para el Control de las Infecciones Nosocomiales (*International Nosocomial Infection Control Consortium*; INICC, por sus siglas en inglés) que fue la primera y mayor red multinacional de investigación de las IRAS en todo el mundo(36). Su principal objetivo es promover prácticas de prevención de infecciones nosocomiales basadas en la evidencia, para reducir la incidencia de las IRAS y la mortalidad, la resistencia bacteriana, el exceso de estancia hospitalaria y los costes asociados (37).

Los informes del INICC sobre tasas de IRAS adoptan las definiciones y criterios de los CDC (38)(39), con lo que obtienen tasas de IRAS precisas, válidas y comparativas de tasas de infección de hospitales de todo el mundo. De acuerdo con los métodos estándar de los CDC y la NHSN los numeradores y denomina-

dores de las IRAS son los días de dispositivo recogidos de todos los pacientes como datos agrupados, sin especificar las características de cada paciente ni el número de días de dispositivo relacionados con dicho paciente. La vigilancia del INICC se lleva a cabo a través de una plataforma *online*, el Sistema de Vigilancia en Línea, que incluye métodos de los CDC, y que añade la recopilación de datos específicos por paciente de todos los pacientes, tanto con cómo sin IRAS, así como sus factores de riesgo para adquirir IRAS, los dispositivos invasivos, temperatura, presión arterial, resultados de cultivos, antibioterapia, estancia hospitalaria, costes y mortalidad. Los datos de todos los pacientes ingresados en la UCI, infectados o no infectados, permiten compararlos en función de varias características, lo que sirve para estimar otros acontecimientos adversos asociados a las IRAS, como el exceso de estancia, la mortalidad, el coste y la rentabilidad de las intervenciones. Además, estos datos aumentan la concienciación entre los profesionales que se dedican a la prevención de infecciones y la sensibilidad para detectar IRAS, lo cual disminuye la infradeclaración de dichas infecciones (40).

En el ámbito de la Unión Europea (UE) en 2000-2002 la Dirección General de Salud y Consumidores de la Comisión Europea inició la financiación de la red denominada “Los hospitales europeos se unen para controlar las infecciones mediante la vigilancia” (*Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*; HELICS por sus siglas en inglés).

La red HELICS desarrolló métodos armonizados para la vigilancia de dos tipos de infección específicos: las infecciones quirúrgicas y las IRAS en las UCIs. Esta vigilancia se implantó progresivamente en los Estados miembros y posteriormente como parte del proyecto “Mejora de la Seguridad de los Pacientes en Europa” (*Improving Patient Safety in Europe*; IPSE por sus siglas en inglés).

Varios estados miembros de la UE ya disponían de redes de vigilancia de las IRAS en las UCIs y se consideró como componente para la vigilancia europea por el hecho de que los pacientes ingresados en UCI tienen un riesgo 5 - 10 veces mayor de adquirir IRAS debido a factores de riesgo intrínsecos (por ejemplo, inmunodepresión) y extrínsecos (por ejemplo, ventilación mecánica),

y porque la UCI es a menudo el epicentro de los problemas emergentes de IRAS y resistencia antimicrobiana en los hospitales.

En julio de 2008, la coordinación de la vigilancia europea de las IRAS se transfirió al “Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades” (*European Centre for Disease Prevention and Control*; ECDC por sus siglas en inglés). El ECDC continuó la vigilancia de las IRAS como HELICS hasta 2009. En 2010 se acordaron pequeños cambios en el protocolo HELICS-ICU con expertos de los estados miembros, lo que condujo a la publicación del primer protocolo “Red de IRAS en UCIs” (*HAI-Net ICU* en inglés) del ECDC en diciembre de 2010 (41).

En 2013, la Comisión Europea solicitó al ECDC que recopilara datos adicionales sobre indicadores de estructura y proceso de las IRAS, prevención y control de las IRAS, así como datos sobre mortalidad por IRAS. De octubre de 2013 a febrero de 2015, los expertos del ECDC y de la red “HAI-Net ICU” desarrollaron indicadores de estructura y proceso para la prevención de las IRAS y la resistencia a los antimicrobianos en las UCIs, que se acordaron durante la reunión de la red HAI-Net ICU en febrero de 2015 (véase el anexo 7 del protocolo HAI-Net ICU versión 2.2 (42)).

El principal objetivo de este protocolo es garantizar la estandarización de las definiciones, la recogida de datos y los procedimientos de notificación para los hospitales que participan en la vigilancia nacional/regional de las IRAS en las UCIs de toda Europa, con el fin de contribuir a la vigilancia de las IRAS en la UE y mejorar la calidad de la asistencia en la UCI en un entorno multicéntrico. El protocolo pretende describir métodos para las UCIs participantes y los centros nacionales de coordinación de la vigilancia de las IRAS.

Los objetivos específicos a nivel de las UCIs y del hospital son (42):

- Controlar la magnitud del problema de las IRAS en una unidad e identificar las áreas en las que se necesitan actividades de prevención.

- Comparar los resultados de la unidad con los propios resultados anteriores, así como la comparación entre unidades, y comparar grupos de pacientes estratificados por riesgo de infección, con el fin de poder identificar las áreas en las que se puede mejorar la calidad de la asistencia.
- Sensibilizar al personal sobre los problemas de infección (microorganismos, resistencia a los antibióticos, etc.) y establecer objetivos locales de prevención.
- Promover la prevención de las IRAS y la resistencia a los antimicrobianos en las UCIs europeas.
- Comparar y hacer un seguimiento de la aplicación de las principales medidas preventivas.
- Proporcionar información pertinente para supervisar y orientar las políticas de control de infecciones, medir el cumplimiento de las directrices y buenas prácticas existentes, corregir o mejorar prácticas específicas o desarrollar, aplicar y evaluar nuevas prácticas.

1.3. “Proyectos Zero” para la erradicación de las IRAS.

1.3.1. ¿Qué son los “Proyectos Zero”?

Los “Proyectos Zero” son programas de intervención liderados por la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC). Su objetivo es reducir la incidencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

En 2001, el *Institute of Health Improvement* (IHI) introdujo el concepto de “bundles” en el proyecto llamado “*Idealized Design of the Intensive Care Unit*” (IDICU) (43).

1.3.2. Proyecto “Bacteriemia Zero” (BZ).

El proyecto “Bacteriemia Zero” (BZ) fue el primero de los “Proyectos Zero” que se implementó en España y su objetivo es reducir la incidencia de bacteriemias primarias (BP) (14) en los pacientes ingresados en UCI.

Previamente ya existía una vigilancia consolidada de las infecciones nosocomiales en UCI a través del registro “ENVIN-UCI”. Sin embargo, los datos mostraban un estancamiento en la densidad de incidencia (DI) de las BP de unos 5-8 episodios x 1.000 días de catéter venoso central (CVC); cifras notablemente superiores a las comunicadas por el “*National Nosocomial Infections Surveillance*” (NNIS) en UCIs norteamericanas (44).

En el 2003 en EEUU se promovieron diferentes iniciativas, incluyendo recomendaciones para prevenir las infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales (BRC) y neumonías asociadas a la ventilación mecánica (NAVM). Se desarrolló un programa de intervención en las UCIs que incluía un conjunto de medidas, junto con la aplicación de un plan de seguridad integral (PSI). La implementación de este programa durante 18 meses demostró una rápida reducción de las tasas de BRC, llegando a una mediana de 0 (45).

En el año 2007, la SEMICYUC, en colaboración con la agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (MSCBS), en el marco de la Estrategia de Seguridad del Paciente, elaboraron un proyecto destinado a aplicar la estrategia de EEUU en nuestro país. Se llevó a cabo un estudio piloto en tres comunidades autónomas y durante 3 meses, donde se aplicaron las intervenciones propuestas en 3 unidades, mientras que otras 3 unidades se utilizaron como grupo control. El estudio demostró una reducción a la mitad de las tasas de BRC en las unidades de intervención en comparación con el registro histórico (46).

Finalmente, en 2009, con el apoyo del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, la Estrategia de Seguridad del Paciente del SNS y la Alianza Mundial por la Seguridad del Paciente de la OMS, se inició el proyecto BZ. El objetivo

principal era reducir la incidencia de BP a menos de 4 episodios por 1.000 días de CVC en pacientes ingresados en UCI, además de fortalecer la cultura de seguridad en las unidades del SNS.

Durante el período de implementación, desde enero de 2009 hasta junio de 2010, se unieron al programa 192 UCIs (68% de todas las UCI del país). Después de participar durante 16-18 meses, la densidad de incidencia de BP disminuyó significativamente, de 3,07 a 1,12 episodios por cada 1.000 días de CVC ($p < 0,001$). El riesgo de bacteriemia se redujo en un 50% al final del período de seguimiento (intervalo de confianza del 95%: 0,39-0,63). Estas reducciones se observaron en diferentes tipos y tamaños de hospitales (46).

Durante el estudio, un total de 14.879 profesionales de la salud completaron el módulo de formación del proyecto, incluyendo médicos, enfermeras, técnicos de auxiliares de enfermería y otros grupos. Se registró una alta adhesión a los indicadores de seguridad en el 90% de las UCIs participantes.

En el caso de las unidades pediátricas la adhesión a los “Proyectos Zero” ha sido más lenta. Las primeras 3 unidades que comenzaron el proyecto BZ también lo hicieron en 2009. En 2016 un 90% ($n=28$) de las UCIP se había unido. Este porcentaje aumentó al 94% ($n=29$) en 2019 (47).

Las medidas recomendadas en el proyecto BZ se recogen a continuación (48):

1. Higiene adecuada de manos.
2. Uso de solución alcohólica de clorhexidina en la preparación de la piel.
3. Uso de medidas de barrera total durante la inserción de los CVC.
4. Preferencia de localización subclavia (adultos) y yugular (niños).
5. Retirada de CVC innecesarios.
6. Manejo higiénico de los catéteres.

Las diferencias en pediatría son las siguientes:

- La asepsia cutánea previa a la inserción del catéter se realiza preferentemente en RNPT <32 semanas/1.500 g con una solución de clorhexidina acuosa al 2%, mientras que en el resto de pacientes se realiza con una solución de clorhexidina alcohólica 2%.
- Se utilizar preferentemente la vía yugular antes que la vía subclavia, por el riesgo incrementado de complicaciones mecánicas (especialmente en lactantes). También se prefiere a la vía femoral, por el riesgo incrementado de BRC.
- La higiene corporal diaria se realiza en <2 meses con agua y jabón, mientras que en el resto de pacientes se puede realizar con clorhexidina como medida opcional en unidades con tasas elevadas de BRC, en pacientes colonizados por bacterias multirresistentes y en aquellos pacientes con accesos venosos con mayor riesgo de BRC.
- Ante la sospecha de BRC, en neonatos y lactantes conviene valorar el uso de ecografía para la obtención de muestra para hemocultivo por venopunción ya que resultan con frecuencia dificultosas. Además, se hará una sola extracción puesto que dos extracciones suponen demasiado volumen de sangre.
- El volumen de llenado de los frascos para hemocultivo también varía respecto al adulto: Neonatos: 1 ml; <3 meses: 1-2 ml; 3 meses-8 años: 2-4 ml; >8 años: 4 ml.

Los objetivos del proyecto BZ son los siguientes (48):

Objetivo principal:

- Reducir la media estatal de la DI a <3 episodios de BP por cada 1.000 días de CVC.

Objetivos secundarios:

- Promover y reforzar la cultura de seguridad en las UCI del SNS.
- Crear una red de UCI, a través de las CCAA, que apliquen prácticas seguras de efectividad demostrada.
- Documentar todos los episodios de bacteriemia, incluidas las secundarias de otros orígenes, así como la etiología de las mismas y las características de los pacientes que las desarrollan.

1.3.3. Proyecto “Neumonía Zero” (NZ).

Diferentes sociedades científicas han analizado y recomendado la implementación de medidas que han demostrado su eficacia en prevenir la aparición de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVМ) (49).

Uno de los primeros *bundles* desarrollados fue el “*IHI Ventilator Bundle*” y en 2005, Resar et al. (50) informaron sobre el impacto positivo de dicho “*bundle*” en 35 hospitales estadounidenses, demostrando que aquellos hospitales que cumplían más del 95% de las medidas lograban una reducción del 59% en la tasa de NAVM (de 6,6 a 2,7 episodios por cada 1.000 días de ventilación mecánica (VM)).

En los siguientes años se han llevado a cabo numerosos estudios que han implementado diferentes *bundles* para prevenir la NAVM. Una revisión sistemática reciente se documentó una reducción significativa en las tasas de NAVM en 20 de los 23 estudios. Sin embargo, existen diferencias importantes entre ellos, especialmente en las tasas iniciales y finales después de la implementación de la intervención.

En España, desde que se comenzó a hacer un seguimiento en 1994, las tasas de NAVM han variado entre 14 y 17 episodios por cada 1.000 días de ventilación mecánica (VM). Sin embargo, estas tasas disminuyeron a alrededor de 12

episodios durante los años en que se implementaron las medidas del proyecto “Bacteriemia Zero” (51).

Entre abril de 2011 y diciembre de 2012, se implementó el programa “Neumonía Zero” (NZ) en 181 UCIs españolas. Este programa consistió en un conjunto de 10 medidas para prevenir la NAVM, de las cuales 7 eran obligatorias para participar en el programa y 3 eran altamente recomendadas. Durante la fase de implementación, se incluyeron 171.237 pacientes y se registraron un total de 505.802 días de ventilación mecánica.

La tasa de incidencia ajustada de NAVM disminuyó en un 55,8% durante el proyecto, pasando de 9,83 episodios por cada 1.000 días de VM en el periodo inicial a 4,34 episodios por cada 1.000 días de VM en las UCIs participantes (52).

Respecto a la adhesión de las UCIP al proyecto NZ: Las primeras 4 unidades también se unieron en 2011, pero solo el 65% (n = 20) lo había implantado en 2016. En 2019 se consiguió la adhesión de un 81% (n = 25) de las UCIP al proyecto NZ (47).

En 2017, SEMICYUC estableció un estándar de calidad para las unidades de cuidados intensivos (UCI) en España, que consistía en una tasa de NAVM inferior a 7 episodios por cada 1.000 días de ventilación mecánica. La disminución en las tasas de NAVM se ha mantenido incluso después de la implementación completa del proyecto NZ, llegando a 5,4 episodios por cada 1.000 días de VM en 2019; una de las tasas más bajas entre los países europeos según el informe del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (HELICS) publicado en 2019 con datos de las UCI europeas en 2017 (53)

Las tasas de las UCIs españolas son inferiores a las reportadas en el último informe de 2020 del estudio de vigilancia del *International Nosocomial Infection Control Consortium (INNCC)*, que incluye tasas de NAVM de 523 UCI de 43 países (con una media de 14,1 episodios por cada 1.000 días de ventilación mecánica) durante los años 2012-2017 (54), y son más altas que las publicadas

por el *US-National Healthcare Safety Network* en 2012-2013, con una media de 0,9 episodios por cada 1.000 días de VM (55).

Lamentablemente, la pandemia del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido un gran impacto en el perfil de los pacientes ingresados en UCI, quienes presentan fragilidad y comorbilidades, y ha generado cambios estructurales, funcionales y organizativos en las UCI. Esto ha afectado negativamente la aplicación de las recomendaciones y ha resultado en un aumento de las tasas de NAVM, volviendo a valores previos al inicio del proyecto NZ (11,5 episodios por cada 1.000 días de VM).

Las medidas recomendadas se recogen a continuación (56):

1. Mantener la posición de la cabecera de la cama por encima de 30° excepto si existe contraindicación clínica.
2. Realizar higiene de manos estricta antes y después de manipular la vía aérea y utilizar guantes estériles de un solo uso.
3. Formar y entrenar al personal sanitario en el manejo de la vía aérea.
4. Favorecer el proceso de extubación de forma segura para reducir el tiempo de ventilación.
5. Controlar de forma continua la presión del neumotaponamiento de los tubos endotraqueales (TET), manteniéndola entre 20-30 mmH₂O.
6. Emplear TET con sistema de aspiración continuo de secreciones subglóticas.
7. No cambiar de forma programada las tubuladuras del respirador.
8. Administrar antibióticos durante las 24 horas siguientes a la intubación de pacientes con disminución de consciencia previo a la intubación.

9. Realizar higiene de la boca con clorhexidina 0,12% para disminuir la colonización orofaríngea.

10. Utilizar la descontaminación selectiva digestiva completa.

Las diferencias en pediatría son las siguientes:

- La posición de la cabecera recomendada en adultos y niños mayores es entre 30° - 45° (preferentemente medir con goniómetro incorporado al cabezal de la cama). Sin embargo, en lactantes y niños pequeños se considera adecuado 30° y en neonatos 15 - 30° .
- Respecto a la extubación precoz de forma segura, en pediatría y especialmente en lactantes pequeños, las pruebas de despertar/retirada de sedación no han sido adoptadas por la mayoría de *bundles* pediátricos por el riesgo aumentado de extubación accidental. Sin embargo, se recomienda evitar la sobredosificación y acumulación de fármacos para lo cual es útil disponer de protocolos de sedoanalgesia y priorizar los fármacos de vida media corta. Además, considerar la extubación electiva a ventilación no invasiva ya que ha demostrado disminuir los días de VM.
- La monitorización de la presión del balón del TET tiene especial importancia en lactantes y niños pequeños ya que tienen un mayor riesgo de lesión de la mucosa traqueal con probable evolución a estenosis traqueal. Los TET con neumotaponamiento de alto volumen y baja presión ofrecen un mayor sellado con menor presión comparados con los esféricos.
- Intubación orotraqueal preferente con el objetivo de evitar la contaminación del TET por gérmenes de la cavidad nasal. El tubo nasotraqueal es utilizado en pediatría por el menor riesgo de extubación accidental y mayor confort del paciente (menor uso de sedoanalgesia) en neonatos y lactantes pequeños. Sin embargo, se recomienda el uso preferencial de la intubación orotraqueal, optimizando la técnica de sujeción de TET.

- El empleo de TET con sistema de aspiración continuo de secreciones subglóticas en pediatría está limitado por razones físicas, ya que están disponibles a partir de un diámetro interno de 6 mm. En caso de utilizarlo, revisar diámetro EXTERNO del tubo, por la probabilidad de que sea mayor al de otros modelos sin este sistema de aspiración.
- La higiene oral con clorhexidina 0,12% (cepillo o hisopo) se realizará en pediatría únicamente a partir de los 2 meses de vida. En los lactantes <2 meses se recomienda lavado con suero salino o agua destilada; y en los neonatos, el lavado con suero salino, agua bidestilada o leche materna. Además, se sustituirá el cepillado en pacientes no dentados por higiene con gasas.
- La descontaminación digestiva es poco utilizada en niños y tiene una evidencia clínica variable en cuanto a la disminución de las tasas de NAVM. Se valorará en pacientes seleccionados con alto riesgo de NAVM grave (por ejemplo, ventilación mecánica prolongada junto con inmunodepresión y colonización por BMR).

Los objetivos del proyecto NZ son los siguientes (56):

Objetivo principal:

- Reducir la media estatal de la DI de NAVM a menos de 7 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica (VM), que es la tasa propuesta como indicador de calidad por SEMICYUC en el año 2017.

Objetivos secundarios:

- Promover y reforzar la cultura de seguridad en las UCI del SNS.
- Mantener y reforzar la red de UCI, a través de las CCAA, que apliquen prácticas seguras de efectividad demostrada.

1.3.4. Proyecto “Resistencia Zero” (RZ).

La resistencia a los antibióticos es un problema grave que afecta a la salud pública en todo el mundo (57). Esto conlleva un aumento en los gastos de atención médica, una mayor probabilidad de que los tratamientos sean ineficaces y un aumento en la mortalidad. La resistencia a los antibióticos es un proceso biológico natural, pero se ve exacerbado por el uso inadecuado de antibióticos tanto en la medicina humana como veterinaria.

En 2009, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) estimó que aproximadamente 400.000 pacientes al año en la Unión Europea sufren infecciones causadas por una de las cinco bacterias multirresistentes más comunes. Además, alrededor de 25.000 pacientes mueren cada año debido a infecciones causadas por estas bacterias (58). Los costos asociados a estas infecciones, incluyendo hospitalización y pérdida de productividad, ascienden a aproximadamente 1.500 millones de euros al año (59). En los Estados Unidos, se describen cifras similares, donde al menos 2 millones de personas adquieren infecciones graves causadas por bacterias resistentes a uno o más antibióticos cada año, y al menos 23.000 personas mueren como resultado directo de estas infecciones. Además, el aumento de los viajes y el comercio internacional facilita la propagación de estas resistencias entre países y continentes. Por todas estas razones, es urgente implementar estrategias a nivel europeo y mundial para abordar este problema.

En el entorno hospitalario, los pacientes que son ingresados en UCIs tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (20-30%)(60) y son especialmente propensos a ser colonizados o infectados por bacterias multirresistentes (BMR). En España, gracias al registro ENVIN-HELICS se conoce la evolución de las tasas de infección, la causa de las mismas y la sensibilidad de los microorganismos patógenos más comunes. Desde una perspectiva epidemiológica, se han identificado diferentes antibióticos que actúan como marcadores de resistencia, específicos para cada tipo de microorganismo (61). El proyecto RZ se implementó en las UCIs españolas en el año 2014, y es continuidad de los proyectos BZ y NZ que permitieron reducir a la

mitad las tasas de dichas infecciones. Las UCIs pediátricas se sumaron a dicha iniciativa. Seis unidades lo hicieron el primer año (2014), pero no se consiguió la adhesión de casi la mitad de las UCIP hasta el año 2016 (48%, n=15). En el año 2019, un 74% (n=23) de las UCIP se había unido al proyecto RZ (47).

Las medidas recomendadas se recogen a continuación (62):

1. Identificar en cada UCI, al menos, un médico intensivista responsable del control de antibióticos.
2. Administrar de forma empírica antibióticos activos frente a BMR, solo en infecciones con respuesta sistémica compatible con sepsis grave o shock séptico y alta sospecha de multirresistencia en base a los factores de riesgo presentes y/o a la epidemiología local.
3. Identificar en cada UCI a una enfermera, al menos, como referente del proyecto RZ y responsable del control de las precauciones dirigidas a evitar la transmisión de las BMR.
4. Se recomienda realizar una búsqueda activa de la presencia de BMR en todos los pacientes en el momento de ingreso en la Unidad y, por lo menos, una vez a la semana a lo largo de toda su estancia.
5. Al ingreso de un paciente en la UCI, se cumplimentará una “lista de verificación” con el objetivo de identificar a aquellos con elevado riesgo de ser portadores de BMR
6. Controlar el cumplimiento de los diferentes tipos de precauciones que deban de aplicarse: Estándar o basadas en los Mecanismos de Transmisión (aislamientos).
7. Disponer de un protocolo actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con BMR.

8. Elaborar una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que son de uso común en los pacientes ingresados.
9. Incluir en la higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por BMR productos que contengan clorhexidina.
10. Ante la sospecha de un brote epidémico se recomienda tipificar a nivel molecular el microorganismo causante para conocer el clon/es responsable/s del brote y su trazabilidad.

Los objetivos del proyecto RZ son los siguientes (62):

Objetivo principal:

- Reducir en un 20% la tasa de pacientes en los que se identifica una o más BMR de origen nosocomial Intra- UCI.

Objetivos secundarios:

- Describir el mapa de BMR en las Unidades de Pacientes Críticos (UPC) españolas, diferenciándolas por su origen en función del momento en que se identifican (antes o después de 48 h. de estancia en dichos servicios).
- Promover y reforzar la cultura de seguridad en este tipo de Unidades.
- Crear una red de UPC, a través de las distintas CCAA, que apliquen prácticas seguras de efectividad demostrada.

1.3.5. Proyecto “ITU Zero” (ITU-ZERO).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan aproximadamente el 15%-20% de las IRAS, y alrededor del 70% de ellas están asociadas con sondas uretrales permanentes. Hasta el 16% de los pacientes hospitalizados en algún momento portan un sondaje uretral (63).

Las ITU relacionadas con sondas uretrales (ITU-SU) son una de las IRAS más comunes en todo el mundo (64), representando hasta el 40% de todas las infecciones hospitalarias (65). La incidencia de estas ITU varía de 3,1 a 6,4 por cada 1000 días de sondaje urinario (66). El riesgo de infección urinaria aumenta a medida que aumenta la duración del sondaje vesical. Tener una sonda vesical permanente aumenta el riesgo diario de infección urinaria en un 5% (67). Otros factores que favorecen las ITU relacionadas con sondas son la calidad de los cuidados del personal sanitario en términos de inserción y manipulación de las sondas.

España es uno de los países que proporciona mayor número de pacientes ingresados en las UCI y las tasas de ITU-SU en los pacientes críticos por 1000 días paciente y por 1000 días de estancia están ligeramente por debajo de la media, siendo de 3,4 y 4,1 respectivamente (53).

En las UCIs españolas se ha observado una disminución de la ITU-SU coincidiendo con la implementación de los proyectos de seguridad en pacientes críticos (Proyecto BZ (48), Proyecto NZ (56) y Proyecto RZ (62)). Sin embargo, aunque en el año 2016 y 2017 las tasas de ITU-SU son 3,8 y 3,75 episodios por 1.000 días de SU respectivamente, su frecuencia continúa siendo mayor que la de otros estudios epidemiológicos internacionales publicados. Además, las ITU-SU adquiridas en la UCI ocupan el primer lugar entre las IRAS relacionadas con dispositivos invasores, con una tasa del 30-35%.

Respecto a la adhesión de las UCIP al proyecto ITU-ZERO: Once unidades (36%) se unieron el primer año (2018). En el año 2019, un 68% (n=21) de las UCIP había implantado las medidas del proyecto ITU-ZERO.

Las medidas recomendadas por el proyecto “ITU-Zero” son las siguientes (68):

1. Evitar la inserción de catéteres urinarios:

- La colocación de catéter urinario solamente para las indicaciones apropiadas.
- Protocolos institucionales para la colocación del catéter urinario.

2. Retirada precoz del catéter urinario:

- Lista de verificación diario.
- Notificar todas las intervenciones realizadas por enfermería.
- Recordatorios electrónicos.
- Las órdenes automáticas de retirada de sonda vesical.

3. Considerar alternativas a sondaje:

- Sondaje vesical intermitente.
- El catéter condón.
- Aparato de ultrasonido portátil para valoración de la vejiga.

4. Técnicas adecuadas para la inserción y el mantenimiento de los catéteres

- Inserción estéril del catéter urinario.

- Asegurar el catéter para prevenir cualquier desplazamiento.
 - Sistema de drenaje cerrado.
 - Mantener el flujo de orina sin obstáculos.
 - Evitar la rutina del lavado de la vejiga.
5. Apoyo institucional para el programa de prevención de ITU-SU:
- El desarrollo e implementación de políticas.
 - Educación.
 - Monitorizar de uso del catéter vesical permanente.

Los objetivos del proyecto “ITU-Zero” se exponen a continuación (68):

Objetivo principal:

- Reducir la media del sistema nacional de salud de la densidad de incidencia (DI) de la ITU-SU por 1000 días de dispositivo a $\leq 2,7$ episodios, lo que representa una reducción del 40% de la tasa media de los últimos 5 años.

Objetivos secundarios:

- Reducir la ratio de utilización (RU) de sonda uretral, expresada como días de sondaje respecto al total de estancias, a $\leq 0,7$, lo que representa una reducción de cerca del 18% respecto la media del RU de los últimos 5 años.
- Reducción de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las ITU-SU respecto al total de los utilizados para tratar infecciones asociadas a dispositivos a lo largo del periodo de estudio.

- Formación específica en el proyecto “ITU-Zero” de $\geq 80\%$ del personal asistencial de las unidades participantes en el proyecto.
- Actualizar los protocolos del procedimiento de inserción y mantenimiento de sonda uretral en las UCI.

Link a la formación en los “Proyectos Zero” generales:

<https://proyectoszero.semicyuc.org/>

Link a la formación en los “Proyectos Zero” pediátricos:

<https://hws.vhebron.net/envin-helics/descargas.asp>

1.4. Intervenciones destinadas a prevenir la aparición de bacterias multirresistentes (BMR).

1.4.1. Estrategias a nivel mundial para la prevención de BMR.

Diversos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Unión Europea (UE), el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), han establecido estrategias para abordar la aparición y propagación de las resistencias antimicrobianas.

En 1998, en la conferencia europea “*The Microbial Threat*” (69,70) en Copenhague, se propuso la creación de un sistema de vigilancia de patógenos multirresistentes y del consumo de antibióticos. En 2001, la OMS presentó la “Estrategia Global de la OMS para la Contención de la Resistencia Antimicrobiana” (71) para enfrentar este problema. En EE.UU. en 2005, los CDC promovieron una campaña enfocada en la prevención, diagnóstico y tratamiento eficaz de infecciones, el uso adecuado de antibióticos y el control de la transmisión de BMR. Asimismo, en Europa, el ECDC desde su creación en 2005, ha priorizado

la vigilancia de la resistencia a los antibióticos a través del *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net).

El informe de 2012 (72) sobre vigilancia de la resistencia antimicrobiana en Europa mostró un aumento de resistencia en bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*), mientras que en patógenos Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*) parecían haberse estabilizado o incluso disminuido en algunos países. Se alertó sobre la aparición y diseminación epidémica de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)(73) y la necesidad de aplicar medidas de control.

En 2016-2020, la mayor carga de morbilidad fue causada por infecciones por *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, seguido por SARM y *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación. Las infecciones por estas tres bacterias resistentes tuvieron el mayor impacto sanitario, generando el 58% de la carga total medida en años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). El ECDC estimó que para 2020, el 31% de la carga total en AVAD se debía a infecciones por bacterias resistentes a los carbapenemes, con un número similar de muertes atribuibles a *K. pneumoniae* resistente a los carbapenemes, (4.076 (95% UI 3.565 – 4.586) muertes), *Acinetobacter spp.* (3.656 (95% UI 3.036 – 4.289) muertes) y *P. aeruginosa* (3.210 (95% UI 2.513 – 4.004) muertes) (74).

Durante 2020 y 2021, la notificación de casos de patógenos con resistencia a los antimicrobianos (RAM) coincidió con la pandemia mundial de COVID-19, con los cambios en la atención sanitaria que esto supuso, que afectaron a las actividades de prevención y control de infecciones dirigidas a estos patógenos.

En el informe de 2021 (75) el aumento más preocupante en el número de casos notificados fue para *Acinetobacter spp.* (en la UE/EEE, principalmente el complejo *A. baumannii*), incluidos los aislados con resistencia a carbapenemes. Este aumento fue el mayor para cualquier patógeno bajo vigilancia EARS-Net, por segundo año consecutivo. La presencia de *Acinetobacter spp.* en la asistencia sa-

nitaria es problemática, ya que puede persistir en el entorno sanitario durante largos periodos y es notoriamente difícil de erradicar una vez establecida. Las opciones de preparación y respuesta a nivel nacional pasan por garantizar que los hospitales puedan realizar a tiempo las pruebas de detección, los informes de laboratorio y el aislamiento preventivo de los pacientes de alto riesgo; una buena prevención y control de las infecciones; una limpieza y desinfección rigurosas del entorno y programas de administración de antimicrobianos.

1.4.2. ¿Qué son los Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)?

En distintos países se han realizado estudios que demuestran que el uso de antibióticos en los hospitales no es adecuado hasta en un 30-50% de los casos(76). Los motivos que influyen en esta prescripción inadecuada son diversos:

Por un lado, el prescriptor debe tener conocimientos sobre la epidemiología microbiológica local para conocer los patrones de resistencias. Por otro lado, debe seleccionar el antimicrobiano óptimo y la posología adecuada para la infección sospechada o confirmada. Todo esto implica una formación específica y actualizada.

Además, es frecuente que el hecho de que el paciente reciba tratamiento antibiótico proporcione una sensación de seguridad al clínico, lo que conlleva tratamientos excesivamente prolongados, o espectros de cobertura redundantes o desproporcionados, lo cual aumenta la presión antibiótica. Otro problema con el que se encuentran los prescriptores es el prolongado tiempo de espera para conocer el resultado de los cultivos y antibiogramas (77,78).

Estos datos provocaron la creación hace años de los programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos, que en inglés se denomina más frecuentemente “*antimicrobial stewardship programs*” (ASM).

En España, diversas sociedades científicas como la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española

de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) publicaron en 2012 un documento de consenso llamado “Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA)”(79) para mejorar el uso de antibióticos en hospitales españoles. Además, el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III presentó un programa oficial de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos, que prioriza la identificación detallada de bacterias multirresistentes, especialmente las productoras de BLEE y carbapenemasas (80).

Los PROA se definen como el compromiso sostenido de una institución de salud para mejorar la utilización de antimicrobianos en pacientes hospitalizados. El propósito de los PROA es triple: a) mejorar los resultados clínicos en pacientes con infecciones, b) minimizar los efectos adversos derivados del uso de antimicrobianos (incluyendo la aparición y propagación de resistencia), y c) garantizar el uso de tratamientos que sean eficaces desde una perspectiva de costos. En esencia, los PROA se constituyen como programas de mejora de la calidad. Para que tengan éxito, es fundamental que sean implementados como programas institucionales dentro de los hospitales y que sean dirigidos por profesionales de gran reconocimiento científico y técnico en el campo del uso de antimicrobianos, así como en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas(81).

Existen diversos estudios que demuestran que la implementación de estrategias de gestión de los antimicrobianos en hospitalización pediátrica tiene un impacto significativo en la reducción del uso de antimicrobianos, optimizando las prescripciones y previniendo la aparición de resistencias, sin un aumento de la mortalidad asociado (82,83).

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) coordina, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el “Plan Estratégico y de Acción para Reducir el Riesgo de Selección y Diseminación de Resistencias a los Antibióticos” (84). Este plan, que abarca la medicina humana y veterinaria, tiene como objetivos reducir el riesgo de selección

y diseminación de RAM y cumplir con las pautas establecidas por la Comisión Europea y el Consejo de la UE para la realización de un abordaje conjunto.

Además en nuestro medio, los hospitales de Cataluña que atienden a pacientes pediátricos se han adherido desde el año 2019 al programa VINCat PROA Pediatría. Los objetivos principales son mejorar los resultados clínicos de los pacientes pediátricos, optimizar el uso de los antimicrobianos y minimizar los eventos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluida la aparición y diseminación de resistencias). El programa VINCat PROA Pediatría establece indicadores comunes a los centros participantes para alcanzar estos objetivos mediante el análisis de datos, la elaboración de recomendaciones y la promoción de intervenciones de mejora, formación e investigación de forma conjunta, centrada en la atención a pediatría.

El grupo VINCat PROA Pediatría es un grupo multicéntrico formado por profesionales de las principales especialidades en el área del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas, la microbiología y las resistencias antibióticas y uso de antimicrobianos. Está integrado dentro del grupo de trabajo de optimización del uso de los antibióticos del VINCat PROA y forma parte del programa del Servicio Catalán de la Salud para la vigilancia de las infecciones nosocomiales en los hospitales de Catalunya (VINCat). Cuenta con el soporte institucional de la Sociedad Catalana de Pediatría, Sociedad Catalana de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica.

El primer indicador que recogió el grupo VINCat PROA Pediatría fue el consumo antibiótico hospitalario pediátrico. Los indicadores de consumo antibióticos basados en las *Defined daily dose* (DDD) establecidas por la OMS no sirven para medir el consumo antibiótico pediátrico, puesto que están pensadas para la población adulta. El indicador que se ha elegido son los *Days of therapy* (DOT) puesto que no tiene en cuenta la dosificación y son las que generan un mayor consenso para medir el consumo antibiótico pediátrico.



HIPÓTESIS

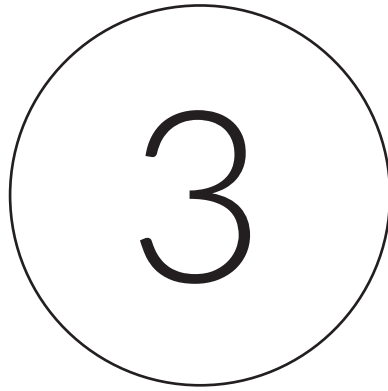
HIPÓTESIS

Existe evidencia de que las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria son un problema global de Salud Pública que afecta también a la población pediátrica. Sin embargo, hallamos escasa literatura que englobe proyectos multicéntricos en relación a este tipo de patología y que den datos homogéneos en pediatría.

Los resultados de la tesis permitirán disponer de un conocimiento más detallado de la epidemiología de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en pacientes críticos pediátricos: tipo de paciente más afectado (edad, sexo, antecedentes personales, causa del ingreso, etc.), tipo de infección más frecuente, tiempo de utilización de dispositivos invasivos, entre otros aspectos.

Los datos obtenidos ayudarán a definir los factores de riesgo independientes que conllevan a padecer dichas infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, e incluso modificarlos. Además, analizar la prevalencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y su evolución a lo largo de los años, conducirá a determinar el impacto de las medidas de prevención de las mismas y, en concreto, la utilidad o no de los “Proyectos Zero” en pacientes críticos pediátricos.

Por otro lado, se podrá concretar el nivel de implementación de los programas de optimización del uso de antimicrobianos, y si se traduce en una disminución de tasa de uso de antibióticos, en la modificación del tipo de antibióticos prescritos, en la promoción de una reducción del espectro antimicrobiano, o bien en una disminución de la duración de los mismos.



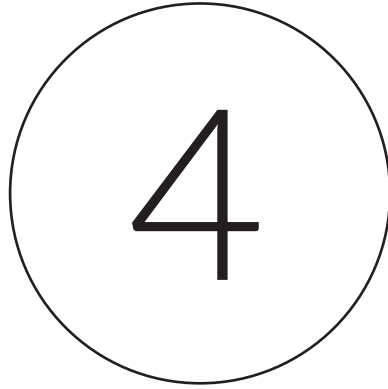
OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo global de la tesis es el de mejorar la asistencia de los niños ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, en relación a las infecciones que padecen durante su estancia, que podrían ser evitables, y en relación a la antibioterapia que reciben para el tratamiento de dichas infecciones.

Los objetivos principales son:

1. Describir la epidemiología de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria tratadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos y determinar los factores de riesgo asociados a estas.
2. Analizar la evolución de la prevalencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos tras la implementación de los proyectos destinados a la erradicación de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria ("Proyectos Zero").
3. Analizar los resultados de la antibioterapia utilizada y cumplimiento de las guías de práctica clínica.
4. Valorar la evolución de las tasas de suspensión precoz y reducción del espectro antibiótico tras la implementación de programas de optimización de uso de antibioterapia.



MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

PRIMER ARTÍCULO

El primer artículo responde a los siguientes objetivos:

Objetivo principal 1 de la tesis: Describir la epidemiología de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) tratadas en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y determinar los factores de riesgo asociados a estas.

Objetivo principal 2 de la tesis: Analizar la evolución de la prevalencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en UCIP tras la implementación de los proyectos destinados a la erradicación de las IRAS (“Proyectos Zero”).

Título. *Device Exposure and Patient Risk Factors’ Impact on the Healthcare-Associated Infection Rates in PICUs.*

Resumen.

Introducción y objetivos: Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y en especial las asociadas al uso de dispositivos, son un grave problema de salud pública, ya que aumentan la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria y los costes sanitarios. Los objetivos de este estudio fueron, por un lado, determinar si los “Proyectos Zero” (paquetes de medidas de prevención) conseguían reducir las tasas de IRAS asociadas a dispositivos en las UCI pediátricas españolas; y por otro lado, analizar cuáles eran los factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos para la adquisición de IRAS en niños.

Material y métodos: Se realizó un estudio multicéntrico y prospectivo analizando pacientes pediátricos críticamente enfermos ingresados en 26 UCIP españolas durante un periodo de 3 meses cada año desde 2014 hasta 2019. Para realizar comparaciones y evaluar la influencia de los “Proyectos Zero” en las tasas de IRAS de las UCIP, el análisis se dividió en dos periodos: 2014-2016

y 2017-2019 (una vez que la mayoría de las unidades habían incorporado todos los “Proyectos Zero”).

Resultados: Se incluyeron un total de 11.260 pacientes pediátricos. Se produjeron 390 episodios de IRAS en 317 pacientes y la tasa global de IRAS fue de 6,3 por 1000 días-paciente. La distribución de las IRAS asociadas a dispositivos fue la siguiente: 2,46/1.000 días de catéter venoso central (CVC) para las bacteriemias relacionadas con catéter venoso central (BRCVC), 5,75/1.000 días de ventilación mecánica (VM) para la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) y 3,6/1.000 días de sondaje urinario (SU) para las infecciones del tracto urinario asociadas a sondaje urinario (ITUSU). Comparando los dos periodos, la tasa de IRAS disminuyó ($p = 0,061$), así como los episodios de IRAS ($p = 0,011$).



El análisis de los factores de riesgo intrínsecos detectó una mayor densidad de incidencia de cada IRAS en los niños < 2 años. En el análisis multivariante destacaron la colonización bacteriana previa por bacterias multirresistentes (BMR) (OR 20,4; IC del 95%: 14,3-29,1), la presencia de comorbilidades (OR 1.5, 95%CI 1.2-2.0) y una mayor gravedad al ingreso (OR 1.03, 95% CI 1.02-1.04).

El análisis de los factores de riesgo extrínsecos detectó una mayor exposición a dispositivos médicos y administración de antibióticos antes y durante el ingreso en UCIP en los pacientes que padecieron IRAS. En el análisis multivariante destacó la necesidad de cirugía urgente durante la estancia en UCIP (OR 3.5; 95% CI 2.6-4.7).

Conclusión: Se ha demostrado que los “Proyectos Zero” disminuyen las tasas de IRAS, y la atención debe centrarse en la retirada rápida de los dispositivos, especialmente en niños con importantes factores de riesgo intrínsecos, como son las comorbilidades y la colonización por BMR.

Article

Device Exposure and Patient Risk Factors' Impact on the Healthcare-Associated Infection Rates in PICUs

Elena Fresán-Ruiz ^{1,2,†}, Gemma Pons-Tomás ³, Juan Carlos de Carlos-Vicente ⁴ , Amaya Bustinza-Arriortua ⁵, María Slocker-Barrio ⁵ , Sylvia Belda-Hofheinz ⁶ , Montserrat Nieto-Moro ⁷, Sonia María Uriona-Tuma ⁸, Laia Pinós-Tella ⁸, Elvira Morteruel-Arizcuren ⁹, Cristina Schuffelmann ¹⁰ , Yolanda Peña-López ¹¹, Sara Bobillo-Pérez ^{1,2,†} , Iolanda Jordan ^{1,12,*}  and on behalf of the Pediatric-ENVIN-HELICS Study Group ‡

- ¹ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain
 - ² Immunological and Respiratory Disorders in the Pediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain
 - ³ Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, 08950 Barcelona, Spain
 - ⁴ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Son Espases, 07120 Palma de Mallorca, Spain
 - ⁵ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain
 - ⁶ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital 12 de Octubre, 28041 Madrid, Spain
 - ⁷ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Niño Jesús, 28009 Madrid, Spain
 - ⁸ Preventive Medicine and Public Health, ENVIN-HELICS Registry Administration, Hospital Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain
 - ⁹ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital de Cruces, 48903 Bilbao, Spain
 - ¹⁰ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital La Paz, 28046 Madrid, Spain
 - ¹¹ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain
 - ¹² Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: ijordan@hsjdbcn.es
 † These authors contributed equally to this work.
 ‡ All members of the Study Group are listed in Acknowledgments.



Citation: Fresán-Ruiz, E.; Pons-Tomás, G.; de Carlos-Vicente, J.C.; Bustinza-Arriortua, A.; Slocker-Barrio, M.; Belda-Hofheinz, S.; Nieto-Moro, M.; Uriona-Tuma, S.M.; Pinós-Tella, L.; Morteruel-Arizcuren, E.; et al. Device Exposure and Patient Risk Factors' Impact on the Healthcare-Associated Infection Rates in PICUs. *Children* **2022**, *9*, 1669. <https://doi.org/10.3390/children9111669>

Academic Editor: Harald Ehrhardt

Received: 25 September 2022

Accepted: 26 October 2022

Published: 31 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Healthcare-associated infections related to device use (DA-HAIs) are a serious public health problem since they increase mortality, length of hospital stay and healthcare costs. We performed a multicenter, prospective study analyzing critically ill pediatric patients admitted to 26 Spanish pediatric intensive care units (PICUs) over a 3-month period each year from 2014 to 2019. To make comparisons and evaluate the influence of HAI Zero Bundles (care bundles that intend to reduce the DA-HAI rates to zero) on PICU HAI rates, the analysis was divided into two periods: 2014–2016 and 2017–2019 (once most of the units had incorporated all the Zero Bundles). A total of 11,260 pediatric patients were included. There were 390 episodes of HAIs in 317 patients and the overall rate of HAIs was 6.3 per 1000 patient days. The DA-HAI distribution was: 2.46/1000 CVC days for central-line-associated bloodstream infections (CLABSIs), 5.75/1000 MV days for ventilator-associated pneumonia (VAP) and 3.6/1000 UC days for catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs). Comparing the two periods, the HAI rate decreased ($p = 0.061$) as well as HAI episodes ($p = 0.011$). The results demonstrate that exposure to devices constitutes an extrinsic risk factor for acquiring HAIs. The multivariate analysis highlights previous bacterial colonization by multidrug-resistant (MDR) bacteria as the most important extrinsic risk factor for HAIs (OR 20.4; 95%CI 14.3–29.1). In conclusion, HAI Zero Bundles have been shown to decrease HAI rates, and the focus should be on the prompt removal of devices, especially in children with important intrinsic risk factors.

Keywords: PICU; Spain; children; healthcare-associated infections; device-associated infections; CLABSIs; VAP; CAUTI; HAI Zero Bundles; HAI risk factors

1. Introduction

Healthcare-associated infections (HAIs) are a major concern in intensive care units (ICUs) since they increase mortality, length of hospital stay and healthcare costs [1,2]. A quarter of these infections occur in patients admitted to ICUs, even though these units only represent 10% of total hospital beds. The same implications occur in pediatric intensive care units (PICUs), where, in terms of patients' safety, HAIs are an undesirable and a highly dangerous event [3].

There are several risk factors for developing an infection acquired in the PICU, such as requiring surgery, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), renal replacement therapy or parenteral nutrition, presenting neutropenia, or carrying devices (central line, urinary catheter or endotracheal tube, among others) [2,4,5]. In fact, in pediatric population, the most common HAIs are those associated with medical devices: central-line-associated blood stream infections (CLABSIs), ventilator-associated pneumonia (VAP) and catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs) [5].

Because of the progressively complex cases and the increase in pediatric comorbidities, surveillance of the HAI rates and their characteristics is necessary in order to adapt the HAI prevention measures. The international and national surveillance systems allow us to compare HAI data and to implement new measures to improve our practice regarding HAIs [6–8].

A surveillance system for HAIs in Spanish PICUs was established in 2007. It was subsequently consolidated in 2013 as the National Nosocomial Infections Surveillance System (Pediatric-ENVIN) within the HELICS project (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance) [9,10]. The data included in this comprehensive registry provide important information not only on overall HAI rates, but also on antibiotic use, microorganism isolates and resistance profile [11]. It is considered as a benchmark for national and international PICUs.

In order to prevent device-associated HAIs, Spanish Intensive Care Units (ICUs) have implemented care bundles that are called "Zero Bundles". They are simple sets of evidence-based practices that, when applied collectively, improve the reliability of their delivery and patient outcomes [12]. As they are intended to reduce the rate of device-associated HAIs to zero, they are called: Bacteremia Zero, Pneumonia Zero and Urinary Tract Infection Zero Bundles [13,14]. The second major project aimed to reduce the level of bacterial resistance to zero, and that led to the implantation of the Resistance Zero Bundle.

The novelty of this study lies in the limited information available in the literature on HAIs and risk factors in PICUs, and even more limited is the information regarding the influence of HAI Zero Bundles on the control of these infections. This study offers an insight into the epidemiology of patients admitted in PICUs participating in the multicenter Pediatrics-ENVIN-HELICS registry. Our aim is to compare the HAI rates over time, taking into account the hypothesis that the implementation of the HAI Zero Bundles may have reduced the incidence of HAIs.

2. Materials and Methods

A prospective, multicenter observational study was conducted in 26 PICUs in Spain during a 3-month period every year (from 1 April to 30 June, according to ENVIN-HELICS surveillance criteria) from 2014 to 2019. The reason for choosing these particular months is that they comprise a time of the year with an average workload, so the data are considered to be more accurate. Subjects included were hospitalized pediatric patients (≥ 1 month and ≤ 18 years of age) who required admission to the PICU during the study period. All patients admitted before or after the study period were excluded.

We included all the patients registered by all PICUs participating in the National Nosocomial Infection Surveillance System. However, at the beginning of the data collection period, not all of these PICUs had yet implemented HAI Zero Bundles. We conducted a recurrent survey among these 31 units to determine exactly when they had implemented HAI Zero Bundles.

The results show that the implementation of the different bundles was inconsistent. By 2016, 90.3% ($n = 28$) of the units had established the Bacteremia Zero Bundle, but only 64.5% ($n = 20$) had deployed the Pneumonia Zero Bundle, 35.5% ($n = 11$) the Urinary Tract Infection Zero Bundle and 48.4% ($n = 15$) the Resistance Zero Bundle. The scenario was different by 2019: 93.5% ($n = 29$) had the Bacteremia Zero Bundle, 80.7% ($n = 25$) the Pneumonia Zero Bundle, 67.7% ($n = 21$) the Urinary Tract Infection Zero Bundle and 74.2% ($n = 23$) the Resistance Zero Bundle.

Thus, to test the hypothesis that HAI Zero Bundles can influence HAI rates, the analysis was split into two 3-year periods, 2014–2016 and 2017–2019, for comparison.

2.1. Definitions

Comorbidities: The following underlying diseases were included: diabetes, neoplasia, renal failure, immunosuppression, chronic obstructive pulmonary disease, cirrhosis, malnutrition and transplantation.

Healthcare-associated infections [15,16], HAIs, were divided between those contracted outside the PICU and inside the PICU, according to the site of onset of infection. We expressed the rate of HAI as HAIs/1000 patient days. Patient days, as the name suggests, is the total number of days that the patients spent in the PICU.

A device-related HAI was diagnosed in the patients who carried a device (endotracheal tube, central line or indwelling urinary catheter) that was used in the 48 h period prior to the onset of the infection, even if it was only used intermittently [17,18]. Table 1 lists the different definitions of device-associated infection HAIs registered: primary bloodstream infections (including CLABSI and unknown-source bacteremia (USB)), VAP and CAUTI, using the ENVIN diagnostic criteria adapted to pediatrics based on the Centre of Disease Control recommendations [1,10]. USB is an episode of bacteremia for which it is not possible to identify any cause (catheter or other causes).

HAI risk factors:

Patients were considered positive if they presented one or more of the following risks of infection: receiving antibiotics prior to PICU admission, previous surgery, urgent surgery during PICU stay, mechanical ventilation, urinary catheter, external ventricular shunt, renal replacement therapy, parenteral nutrition, neutropenia or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Table 1. Definitions of healthcare-associated infections according to ENVIN-Ped and based on CDC definitions [10,11].

Type of Infection	Definition
	Primary blood stream infection (no other apparent source of infection) and positive blood cultures, all involving the same microorganism, fulfilling one of the following criteria:
Central-line-associated bloodstream infection (CLABSI)	<ul style="list-style-type: none"> (a) Quantitative central venous catheter (CVC) culture $\geq 10^3$ CFU/mL; (b) Quantitative blood culture ratio of CVC blood sample/peripheral blood sample >5; (c) Differential delay in positivity of blood cultures: CVC blood sample culture positive two hours or more before peripheral blood culture; (d) Positive culture with the same microorganism found in pus at insertion site.

Table 1. Cont.

Type of Infection	Definition
Ventilator-associated pneumonia (VAP)	<p>A. Clinical diagnosis:</p> <p>(a) Presence of a new and persistent pulmonary infiltrate on one chest X-ray or CT scan in a previously healthy patient; OR</p> <p>(b) Two or more images suggestive of pneumonia in patients with underlying heart or lung disease;</p> <p>AND at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fever ≥ 38 °C with no other discernable cause; - Leukopenia (<4000 WBC/mm³) or leukocytosis ($\geq 12,000$ WBC/mm³); <p>AND at least one of the following (or at least two, if clinical pneumonia only):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Increased respiratory secretions, change in previous characteristics of sputum or sputum with purulent appearance; - New onset of cough, dyspnea and/or tachypnea; - Abnormal lung sounds, such as crackles, bronchial breath or wheezing; - Increased oxygen requirements or ventilatory demand;
	<p>AND, depending on the diagnostic method used:</p> <p>B. Bacteriological diagnosis:</p> <p>(PN1). Positive quantitative culture from a minimally contaminated specimen:</p> <p>(a) Bronchoalveolar lavage (BAL) with a threshold of $\geq 1 \times 10^4$ colony-forming units (CFUs)/mL or $\geq 5\%$ of BAL-obtained cells containing intracellular bacteria upon direct microscope exam;</p> <p>(b) Protected specimen brush or protected distal aspirate, with a threshold of $\geq 1 \times 10^3$ CFUs/mL.</p> <p>(PN2). Positive quantitative culture from a possibly contaminated specimen:</p> <p>(a) Quantitative culture from an endotracheal aspirate with a threshold of $\geq 1 \times 10^6$ CFUs/mL.</p> <p>(PN3). Alternative microbiological methods:</p> <p>(a) Positive blood culture not related to another source of infection;</p> <p>(b) Positive growth in pleural fluid culture;</p> <p>(c) Pleural or pulmonary abscess, with positive needle aspiration;</p> <p>(d) Histological evidence of pneumonia;</p> <p>(e) Positive detection of viral antigen or antibodies in respiratory secretions;</p> <p>(f) Seroconversion;</p> <p>(g) Detection of viral antigen in urine.</p> <p>(PN4). Positive sputum culture or non-quantitative specimen culture.</p> <p>(PN5). No positive microbiology.</p>

Table 1. Cont.

Type of Infection	Definition
Catheter-associated urinary tract infection (CAUTI)	<p>Defined in a patient who has at least one of the following symptoms, with no other recognized cause:</p> <p>(a) Fever > 38 °C, increased urgency and/or frequency, dysuria, or suprapubic tenderness;</p> <p>(b) Pyuria in urine specimen, with ≥ 10 WBC/mL or ≥ 3 WBC/high-power field of unspun urine;</p> <hr/> <p>AND positive urine culture with a threshold of $\geq 1 \times 10^5$ CFUs/mL with no more than two species of microorganisms in a patient that is not receiving antibiotic treatment;</p> <p>a threshold of $< 1 \times 10^5$ CFUs/mL of one single microorganism in patients receiving antibiotic treatment.</p>

2.2. Outcome

The first outcome was the determination of changes in device-associated HAI epidemiology over time, considering the influence of the implementation of HAI Zero Bundles. The second outcome was the detection of which risk factors were associated with HAIs.

The considered device exposure indicators were:

- Device days: defined as the duration of use of a device (in days).
- Device-associated infection (DAI): defined as infection associated with the use of a device.
- Device-associated rate per 1000 days of device exposure: defined as the number of infections associated with the use of a device divided by the duration of use of a device (in days).
- Device utilization ratio (DUR): defined as the duration of use of a device (in days) with respect to the global number of days in the PICU [10].
- Cumulative incidence: number of infections divided by the number of patients that used the device.

2.3. Variables

During the study period, the physicians of the participating hospitals entered all the clinical data for each patient admitted to the PICU into a standardized online registry. Parameters collected for this analysis were: demographic characteristics, diagnosis at admission, pediatric mortality risk score (PRISM), Glasgow score at admission, comorbidities, risk factors for infection, community-acquired infections, HAIs acquired outside and inside the PICU, device-associated HAIs, microorganisms responsible for the infection, antibiotics used, antibiotic susceptibility profile and length of stay (LOS) [10].

2.4. Statistical Analysis

The recorded data were mapped on a specific server (<https://hws.vhebron.net/envin-helics/>) (accessed on 1 April 2014). Categorical variables were reported as frequency (n) and percentage (%), while continuous variables were summarized as median and interquartile range (IQR) because they did not have a normal distribution. For bivariate analysis, qualitative variables were compared using the χ^2 test or Fisher's exact test; continuous variables were compared using the Mann–Whitney U-test or Student's t-test when applicable. The correlation coefficient was calculated using Spearman's rank correlation coefficient. Once computed, the correlation matrix was plotted using a heatmap where blue indicates strong correlations (coefficient close to 1) and red indicates negative correlations (coefficient close to -1). A forward stepwise logistic regression analysis was conducted with the variables that had a p value of less than 0.01 in the univariate analysis to detect independent HAI

risk factors. Probability values of less than 0.05 were considered statistically significant. The statistical analysis was performed using IBM SPSS 25.0 Statistics®.

3. Results

3.1. Patients and Clinical Characteristics

The total number of patients included in the study was 11,260:5349 (47.5%) in the first period and 5911 (52.5%) in the second period when most of the units had implemented the Zero programs. The median PRISM III was 2 (IQR 0–5). The median age was 43 months (IQR 10–115), and 6368 (56.6%) were males. No differences were detected between age and gender in either group. An underlying disease was recorded in 2317 children (20.6%). The reason for admission varied among years, and only statistically significant differences were detected for urgent surgery during the two periods. Table 2 includes the main clinical characteristics of the sample and compares the two groups as regards these variables. Table 3 describes the healthcare-associated infection risk factors and mortality rate and also compares the two groups.

Table 2. Description of the sample.

	Global n = 11,260	2014 n = 1724	2015 n = 1748	2016 n = 1877	2017 n = 1983	2018 n = 2176	2019 n = 1752	2014–2016 n = 5349	2017–2019 n = 5911	p
Age (months)	43 (10–115)	42.3 (9.6–105)	40.0 (8–111)	47.7 (10.9–118)	42.0 (9–115)	42.0 (10–121)	46.0 (11–121)	43 (10–111)	43 (10–119)	0.096
Gender (male)	6368 (56.6%)	971 (56.3%)	1019 (58.3%)	1057 (56.3%)	1121 (56.5%)	1242 (57.1%)	958 (54.7%)	3047 (57%)	3321 (56.2%)	0.404
Referring service										
Community	4119 (36.6%)	600 (34.8%)	648 (37.1%)	657 (35.0%)	799 (40.3%)	801 (36.8%)	614 (35.0%)	1905 (35.6%)	2214 (37.5%)	0.043
Pediatric hospitalization	6873 (61%)	1078 (62.5%)	1064 (60.9%)	1180 (62.9%)	1143 (57.6%)	1321 (60.7%)	1087 (62.0%)	3322 (62.1%)	3551 (60.1%)	0.027
Other PICU hospitalizations	261 (2.3%)	46 (2.7%)	33 (1.9%)	39 (2.1%)	39 (2.0%)	53 (2.4%)	51 (2.9%)	118 (2.2%)	143 (2.4%)	0.453
Reason for admission										
Medical	5469 (48.6%)	817 (47.4%)	839 (48.0%)	948 (50.5%)	901 (45.4%)	1045 (48.0%)	919 (52.5%)	2604 (48.7%)	2865 (48.5%)	0.821
Elective surgery	4338 (38.5%)	645 (37.4%)	657 (37.6%)	734 (39.1%)	816 (41.1%)	852 (39.2%)	634 (36.2%)	2036 (38.1%)	2302 (38.9%)	0.337
Urgent surgery	849 (7.5%)	158 (9.2%)	157 (9.0%)	119 (6.3%)	147 (7.4%)	149 (6.8%)	119 (6.8%)	434 (8.1%)	415 (7%)	0.028
Traumatic	595 (5.3%)	98 (5.7%)	93 (5.3%)	75 (4.0%)	119 (6.0%)	130 (6.0%)	80 (4.6%)	266 (5%)	329 (5.6%)	0.160
Comorbidities	2317 (20.6%)	396 (22.9%)	380 (21.7%)	377 (20.1%)	419 (21.1%)	388 (17.8%)	357 (20.4%)	1153 (21.6%)	1164 (19.7%)	0.015
Diabetes	108 (1%)	15 (0.9%)	19 (1.1%)	13 (0.7%)	17 (0.9%)	29 (1.3%)	15 (0.9%)	47 (0.9%)	61 (1%)	0.405
Kidney failure	343 (3%)	73 (4.2%)	56 (3.2%)	43 (2.3%)	62 (3.1%)	59 (2.7%)	50 (2.9%)	172 (3.2%)	171 (2.9%)	0.32
Immunosuppression	685 (6.1%)	131 (7.6%)	97 (5.5%)	128 (6.8%)	123 (6.2%)	107 (4.9%)	99 (5.7%)	356 (6.7%)	329 (5.6%)	0.016
Neoplasia	919 (8.2%)	146 (8.5%)	122 (7.0%)	158 (8.4%)	174 (8.8%)	159 (7.3%)	160 (9.1%)	426 (8%)	493 (8.3%)	0.466
Cirrhosis	97 (0.9%)	18 (1%)	22 (1.3%)	18 (1.0%)	13 (0.7%)	13 (0.6%)	13 (0.7%)	58 (1.1%)	39 (0.7%)	0.015
COPD	113 (1%)	20 (1.2%)	20 (1.1%)	19 (1.0%)	16 (0.8%)	25 (1.1%)	13 (0.7%)	59 (1.1%)	54 (0.9%)	0.314
Malnutrition	992 (8.8%)	167 (9.7%)	210 (12.0%)	182 (9.7%)	172 (8.7%)	130 (6.0%)	131 (7.5%)	559 (10.5%)	433 (7.3%)	<0.001

Table 2. Cont.

	Global n = 11,260	2014 n = 1724	2015 n = 1748	2016 n = 1877	2017 n = 1983	2018 n = 2176	2019 n = 1752	2014–2016 n = 5349	2017–2019 n = 5911	p
Transplantation	148 (1.3%)	23 (1.3%)	11 (0.6%)	28 (1.5%)	29 (1.5%)	35 (1.6%)	22 (1.3%)	62 (1.2%)	86 (1.5%)	0.169
Microorganism colonization	180 (1.6%)	33 (1.9%)	27 (1.5%)	23 (1.2%)	37 (1.9%)	34 (1.6%)	26 (1.5%)	83 (1.6%)	97 (1.6%)	0.706
MDRGN bacteria	39 (0.3%)	7 (0.4%)	4 (0.2%)	8 (0.4%)	9 (0.5%)	8 (0.4%)	3 (0.2%)	19 (0.4%)	20 (0.3%)	0.834
ESBL bacteria	77 (0.7%)	14 (0.8%)	4 (0.4%)	11 (0.6%)	22 (1.1%)	16 (0.7%)	10 (0.6%)	29 (0.5%)	48 (0.8%)	<0.001
Pseudomona spp.	19 (0.2%)	3 (0.2%)	7 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (0.3%)	3 (0.2%)	9 (0.2%)	10 (0.2%)	0.345
MRSA	17 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)	3 (0.2%)	5 (0.3%)	2 (0.1%)	3 (0.2%)	7 (0.1%)	10 (0.2%)	0.408

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ESBLs: extended-spectrum beta-lactamases; MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; MDRGN: multidrug-resistant Gram-negative; PICU: pediatric intensive care unit.

Table 3. Description of the healthcare-associated infection risk factors and mortality rate.

	Global n = 11,260	2014 n = 1724	2015 n = 1748	2016 n = 1877	2017 n = 1983	2018 n = 2176	2019 n = 1752	2014–2016 n = 5349	2017–2019 n = 5911	p
HAI risk factors (1 or more)	9558 (84.9%)	1507 (87.4%)	1512 (86.5%)	1586 (84.5%)	1695 (85.5%)	1801 (82.8%)	1457 (83.2%)	4605 (86.1%)	4953 (83.8%)	0.001
Antibiotics prior to PICU admission	2322 (20.7%)	303 (17.6%)	309 (17.7%)	394 (21.0%)	415 (20.9%)	441 (20.3%)	470 (26.8%)	1006 (18.8%)	1326 (22.4%)	<0.001
Antibiotics during PICU stay	8354 (74.2%)	359 (20.8%)	410 (23.5%)	513 (27.3%)	513 (25.9%)	634 (29.1%)	477 (27.2%)	4067 (76%)	4287 (72.5%)	<0.001
Previous surgery	4547 (40.4%)	682 (39.6%)	753 (43.1%)	654 (34.8%)	855 (43.1%)	910 (41.8%)	693 (39.6%)	2089 (39.1%)	2458 (41.6%)	0.006
Urgent surgery (during PICU stay)	904 (8%)	147 (8.5%)	177 (10.1%)	135 (7.2%)	178 (9.0%)	154 (7.1%)	113 (6.4%)	459 (8.6%)	445 (7.5%)	0.040
Central venous catheter	4858 (43.1%)	811 (47.0%)	758 (43.4%)	782 (41.7%)	868 (43.8%)	867 (39.8%)	772 (44.1%)	2351 (44%)	2507 (42.4%)	0.099
Mechanical ventilation	3788 (33.6%)	648 (37.6%)	654 (37.4%)	589 (31.4%)	743 (37.5%)	683 (31.4%)	471 (26.9%)	1891 (35.4%)	1897 (32.1%)	<0.001
Urinary catheter	5712 (50.7%)	924 (53.6%)	886 (50.7%)	946 (50.4%)	1059 (53.4%)	1037 (47.7%)	860 (49.1%)	2756 (51.5%)	2956 (50%)	0.108
External ventricular shunt	265 (2.4%)	64 (3.7%)	44 (2.5%)	39 (2.1%)	45 (2.3%)	37 (1.7%)	36 (2.1%)	147 (2.7%)	118 (2%)	0.009
Renal replacement therapy	218 (1.9%)	41 (2.4%)	35 (2.0%)	35 (1.9%)	40 (2.0%)	40 (1.8%)	27 (1.5%)	111 (2.1%)	107 (1.8%)	0.308
Parenteral nutrition	741 (6.6%)	154 (8.9%)	147 (8.4%)	114 (6.1%)	138 (7.0%)	105 (4.8%)	83 (4.7%)	415 (7.8%)	326 (5.5%)	<0.001
Neutropenia	324 (2.9%)	72 (4.2%)	53 (3.0%)	61 (3.2%)	52 (2.6%)	44 (2.0%)	42 (2.4%)	186 (3.5%)	138 (2.3%)	<0.001
ECMO	66 (0.6%)	14 (0.8%)	7 (0.4%)	14 (0.7%)	8 (0.4%)	10 (0.5%)	13 (0.7%)	35 (0.7%)	31 (0.5%)	0.367
Mortality	213 (1.9%)	44 (2.6%)	35 (2.0%)	45 (2.4%)	35 (1.8%)	30 (1.4%)	24 (1.4%)	124 (2.3%)	89 (1.5%)	0.002

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HAIs: healthcare-associated infections; PICU: pediatric intensive care unit.

3.2. HAI Risk Factors

During the period of study, the presence of HAI risk factors changed, but when comparing the two periods, a global decrease was observed (86.1% vs. 83.8%, and also for each risk factor). Only a subtle increase in the frequency of antibiotics prior to PICU admission and previous surgery was detected. Details are included in Table 2.

3.3. HAI Rates

There were 390 episodes of HAIs (3.46%) during the period of the study in 317 patients. The ratio of patients who developed at least one HAI tended to decrease in the sec-

ond period (2014–2016: 167, 3.1% vs. 2017–2019: 150, 2.5%, $p = 0.061$), and statistically significant differences were detected in the proportion of HAI episodes between both groups: 210 (3.9%) vs. 180, (3.1%), with $p = 0.011$.

The global HAI rate was 2.46/1000 CVC days for CLABSIs, 5.75/1000 MV days for VAP and 3.6/1000 UC days for CAUTIs. Data regarding the device exposure, device utilization ratio and the specific rate per year are detailed in Table 4.

Table 4. Exposure data, healthcare-associated infection rates and device utilization ratio.

	Global	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014–2016	2017–2019	<i>p</i>
Hospitals (<i>n</i>)	33	27	27	25	24	29	26	26	26	-
Total admissions (<i>n</i>)	11,260	1724	1748	1877	1983	2176	1752	5349	5911	-
Stays (days)	69,512	11,743	11,635	10,972	11,556	12,880	10,726	34,350	35,162	-
LOS (mean days, SD)	6.17 (8.59)	6.81 (8.82)	6.66 (9.08)	5.85 (7.64)	5.83 (8.14)	5.92 (8.84)	6.12 (8.96)	6.42 (8.52)	5.95 (8.65)	0.004
LOS (median days, IQR)	3 (6–2)	4 (3–7)	4 (3–6)	3 (2–6)	3 (2–6)	3 (2–5)	3 (2–6)	4 (2–6)	3 (2–6)	<0.001
HAI rate <i>n</i> (%)	317 (2.8)	65 (3.8)	53 (3.0)	49 (2.6)	43 (2.2)	53 (2.4)	54 (3.1)	167 (3.1)	150 (2.5)	0.061
Episodes of HAI <i>n</i> (%)	390 (3.5)	77 (4.5)	64 (3.7)	69 (3.7)	51 (2.6)	61 (2.8)	68 (3.9)	210 (3.9)	180 (3.1)	0.011
HAI/1000 patient days (%)	6.3	7.3	5.9	6.7	5.1	5.4	7.5	6.6	6	-
CVC exposure data	Global	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014–2016	2017–2019	<i>p</i>
CVC days	36,619	6275	5848	6035	6332	6246	5883	18,158	18,461	-
CLABSI episodes	90	18	14	15	10	12	21	47	43	0.368
CLABSI rate/1000 CVC days	2.46	2.87	2.39	2.49	1.58	1.92	3.57	2.59	2.33	-
CVC utilization ratio	0.53	0.53	0.50	0.55	0.55	0.49	0.55	0.53	0.53	-
MV exposure data	Global	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014–2016	2017–2019	<i>p</i>
MV days	19,115	3309	3181	3500	3251	3206	2668	9990	9125	-
VAP episodes	110	17	23	19	17	21	13	59	51	0.196
VAP rate/1000 MV days	5.75	5.14	7.23	5.43	5.23	6.55	4.87	5.91	5.59	-
Ventilator utilization ratio	0.27	0.28	0.27	0.32	0.28	0.25	0.25	0.29	0.26	-
UC exposure data	Global	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014–2016	2017–2019	<i>p</i>
UC days	29,144	5188	4703	4931	5120	5133	4069	14,822	14,322	-
CAUTI episodes	105	22	14	20	14	14	21	56	49	0.229
CAUTI rate/1000 UC days	3.60	4.24	2.98	4.06	2.73	2.73	5.16	3.78	3.42	-
UC utilization ratio	0.42	0.44	0.40	0.45	0.44	0.40	0.38	0.43	0.41	-

CAUTIs: catheter-associated urinary tract infections; CLABSIs: central-line-associated blood stream infections; CVC: central venous catheter; HAIs: healthcare-associated infections; LOS: length of stay; MV: mechanical ventilation; UC: urinary catheter; VAP: ventilator-associated pneumonia.

A trend towards a decrease in the HAI rate was observed until 2019, when a new peak was observed, whereas the device utilization ratio for each device remained stable. Figure 1 shows both HAI rates and device utilization ratio per year.

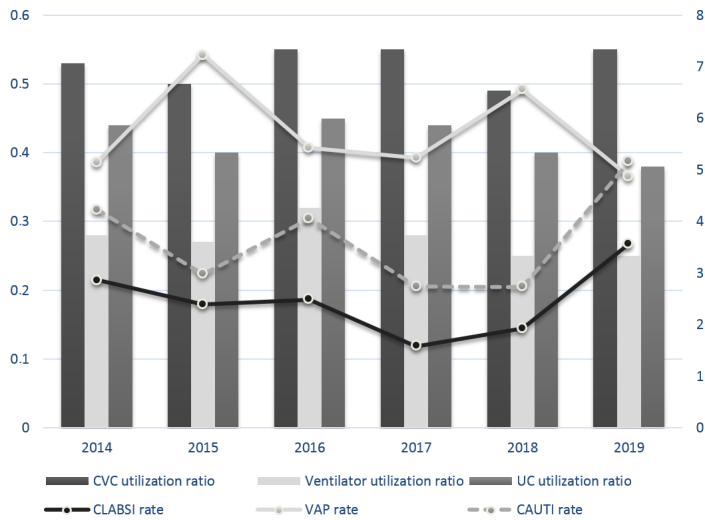


Figure 1. Device utilization ratio and device-associated infections. CAUTIs: catheter-associated urinary tract infections; CLABSIs: central-line-associated blood stream infections; CVC: central venous catheter; UC: urinary catheter; VAP: ventilator-associated pneumonia.

In comparing the two periods (2014–2016 vs. 2017–2019), a decrease in all the cumulative incidences was observed, this being especially evident for USB: CLABSIs, 0.879 vs. 0.727, VAP 1.103 vs. 0.863, CAUTIs 1.047 vs. 0.829 and USBs 2.206 vs. 0.659.

The global cumulative incidence was 0.799 for CLABSIs, 0.977 for VAP and 0.933 for CAUTIs and 0.755 for USB. The cumulative incidence for each HAI per year showed a steady global decrease as is represented in Figure 2, with the exception of CLABSIs and CAUTIs, which presented a sharp rise in 2019. In comparing the two periods (2014–2016 vs. 2017–2019), a decrease in all the cumulative incidences was observed, this being especially evident for USB: CLABSIs, 0.879 vs. 0.727, VAP 1.103 vs. 0.863, CAUTIs 1.047 vs. 0.829 and USB 2.206 vs. 0.659.

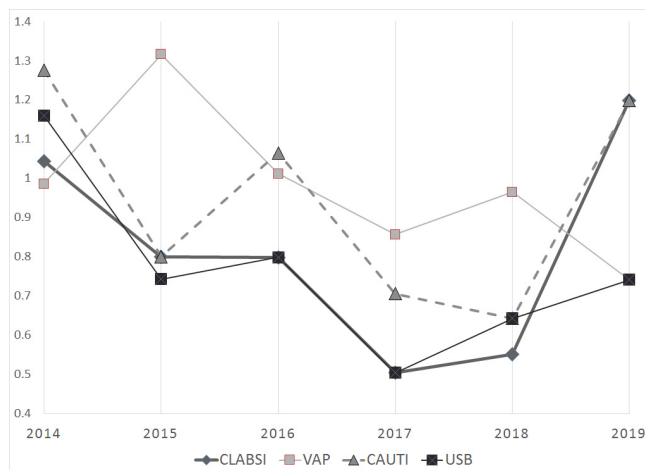


Figure 2. The cumulative incidence for each healthcare-associated infection per year. CAUTIs: catheter-associated urinary tract infections; CLABSIs: central-line-associated blood stream infections; USB: unknown-source bacteremia; VAP: ventilator-associated pneumonia.

Dividing the sample according to age, the cumulative incidence for each HAI was lower in children older than 2 years of age, as is represented in Figure 3.

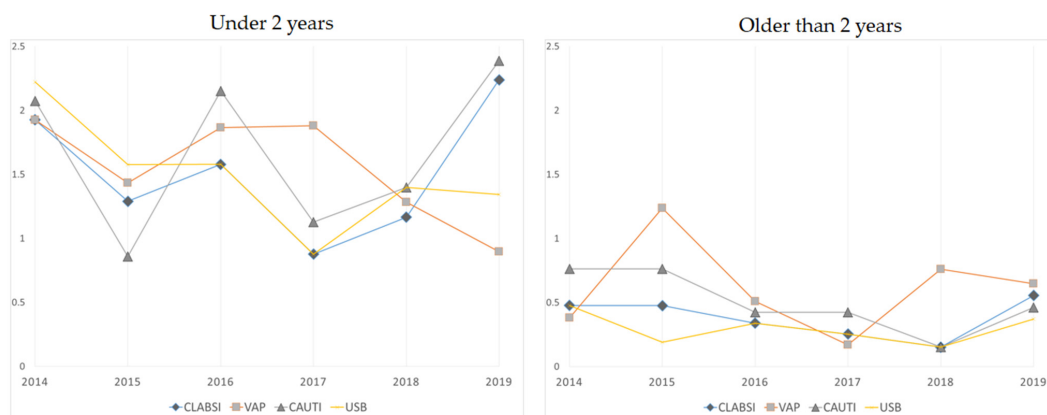


Figure 3. The cumulative incidence for each healthcare-associated infection per year, according to age. CAUTIs: catheter-associated urinary tract infections; CLABSIs: central-line-associated blood stream infections; USB: unknown-source bacteremia; VAP: ventilator-associated pneumonia.

3.4. Univariate Analysis of Risk Factors for HAI

In the univariate analysis, the proportion of HAI risk factors was statistically significant higher in patients that developed an HAI later. Only previous surgery had a similar distribution in patients who developed an HAI and patients who did not. All these results are included in Table 5.

Additionally, the proportion of previous colonization by multidrug-resistant (MDR) bacteria was statistically significant higher in the HAI group: 26.2% vs. 0.9%, with $p < 0.001$. The most frequent (12.6%) cause of colonization by drug-resistant bacteria were extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria (ESBL). The duration of device exposure was statistically significant longer in patients with HAIs: 18 days (IQR 8–30) vs. 0 (IQR 0–3) for CVC; 11 days (IQR 4–23) vs. 0 (IQR 0–1) for endotracheal tubes; and 11 days (IQR 6–20.5) vs. 0 (IQR 0–3) for urinary catheters, all with $p < 0.001$. Additionally, the length of stay was longer in patients who developed HAIs: 23 days (IQR 13.5–39.5) vs. 3 (IQR 2–6), $p < 0.001$.

Table 5. Univariate analysis of risk factors for acquiring healthcare-associated infections.

	Global <i>n</i> = 11,260	No infection <i>n</i> = 10,943	Any HAI <i>n</i> = 317	<i>p</i>
Age (months), median (IQR)	43 (10–115)	45 (11–116)	8 (3–42)	<0.001
Gender (male)	6368 (56.6%)	6209 (56.7%)	159 (50.2%)	0.020
PRISM III (points), median (IQR)	2 (0–5)	2 (0–5)	7 (3–12)	<0.001
Referring service				
Community	4119 (36.6%)	4049 (37%)	70 (22.1%)	<0.001
Pediatric hospitalization	6873 (61%)	6665 (60.9%)	208 (65.6%)	0.090
Other PICU hospitalizations	261 (2.3%)	222 (2%)	39 (12.3%)	<0.001
Admission cause				
Medical	5469 (48.6%)	5292 (48.4%)	177 (55.8%)	0.009
Elective surgery	4338 (38.5%)	4232 (38.7%)	106 (33.4%)	0.059
Urgent surgery	849 (7.5%)	829 (7.6%)	20 (6.3%)	0.400
Traumatic	595 (5.3%)	581 (5.3%)	14 (4.4%)	0.484

Table 5. Cont.

	Global <i>n</i> = 11,260	No infection <i>n</i> = 10,943	Any HAI <i>n</i> = 317	<i>p</i>
Comorbidities	2317 (20.6%)	2206 (20.2%)	111 (35%)	<0.001
Diabetes	108 (1%)	107 (1%)	1 (0.3%)	0.376
Kidney failure	343 (3%)	313 (2.9%)	30 (9.5%)	<0.001
Immunosuppression	685 (6.1%)	648 (5.9%)	37 (11.7%)	<0.001
Neoplasia	919 (8.2%)	893 (8.2%)	26 (8.2%)	0.979
Cirrhosis	97 (0.9%)	90 (0.8%)	7 (2.2%)	0.008
COPD	113 (1%)	104 (1%)	9 (2.8%)	0.001
Malnutrition	992 (8.8%)	914 (8.4%)	78 (24.6%)	<0.001
Transplantation	148 (1.3%)	145 (1.3%)	3 (0.9%)	0.801
Microorganism colonization	180 (1.6%)	97 (0.9%)	83 (26.2%)	<0.001
MDRGN bacteria	39 (0.3%)	16 (0.1%)	23 (7.3%)	<0.001
ESBL bacteria	77 (0.7%)	37 (0.3%)	40 (12.6%)	<0.001
Pseudomona spp.	19 (0.2%)	12 (0.1%)	7 (2.2%)	<0.001
MRSA	17 (0.2%)	11 (0.1%)	6 (1.9%)	<0.001
HAI risk factors (≥ 1)	9558 (84.9%)	9241 (84.4%)	317 (100%)	<0.001
Antibiotics prior to PICU admission	2322 (20.7%)	2240 (20.5%)	92 (29%)	<0.001
Antibiotics during PICU stay	8354 (74.2%)	8044 (73.5%)	310 (97.8%)	<0.001
Previous surgery	4547 (40.4%)	4427 (40.5%)	120 (37.9%)	0.352
Urgent surgery (during PICU stay)	904 (8%)	812 (7.4%)	92 (29%)	<0.001
Central venous catheter	4858 (43.1%)	4555 (41.6%)	303 (95.6%)	<0.001
Mechanical ventilation	3788 (33.6%)	3502 (32%)	286 (90.2%)	<0.001
Urinary catheter	5712 (50.7%)	5417 (49.5%)	295 (93.1%)	<0.001
External ventricular shunt	265 (2.4%)	247 (2.3%)	18 (5.7%)	<0.001
Dialysis	218 (1.9%)	190 (1.7%)	28 (8.8%)	<0.001
Parenteral nutrition	741 (6.6%)	631 (5.8%)	110 (34.7%)	<0.001
ECMO	66 (0.6%)	43 (0.4%)	23 (7.3%)	<0.001

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ESBLs: extended-spectrum beta-lactamases; HAIs: healthcare-associated infections; MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*; MDRGN: multidrug-resistant Gram-negative; PICU: pediatric intensive care unit; PRISM III: Pediatric Risk of Mortality score.

3.5. Multivariate Analysis of Risk Factors for HAI

In the multivariate analysis (Figure 4), the detected intrinsic risk factors for HAIs were: previous bacterial colonization (OR 20.4; 95%CI 14.3–29.1), need for urgent surgery (OR 3.5; 95% CI 2.6–4.7), medical reason for admission (OR 1.5; 95% CI 1.1–1.9), other PICUs as a referring service (OR 2.1; 95% CI 1.3–3.3), presence of a comorbidity (OR 1.5, 95%CI 1.2–2.0) and higher PRISM III score (OR 1.03, 95% CI 1.02–1.04).

Regarding analysis of extrinsic risk factors for HAIs during PICU stay, Figure 5 represents the different correlations of devices regarding the presence or absence of HAIs.

The correlation coefficient was calculated using Spearman's rank correlation coefficient. A color scale has been used to represent the correlations: blue for positive correlations and red for negative correlations. CVC: central venous catheter; HAI: healthcare-associated infections; LOS: length of stay; MV: mechanical ventilation; UC: urinary catheter.

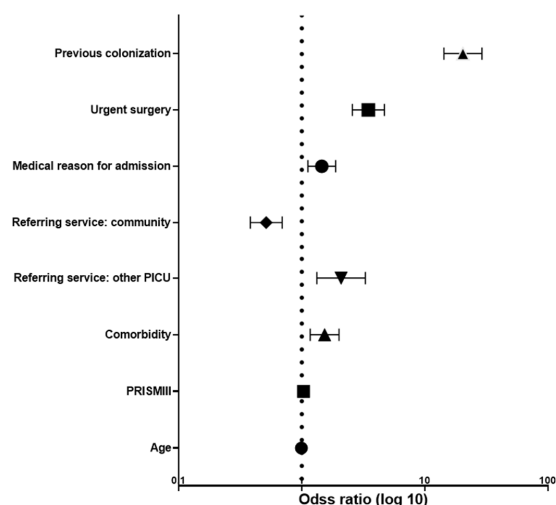


Figure 4. Forest plot representing the independent intrinsic risk factors for healthcare-associated infections. PICU: pediatric intensive care unit. PRISM III: Pediatric Risk of Mortality score.

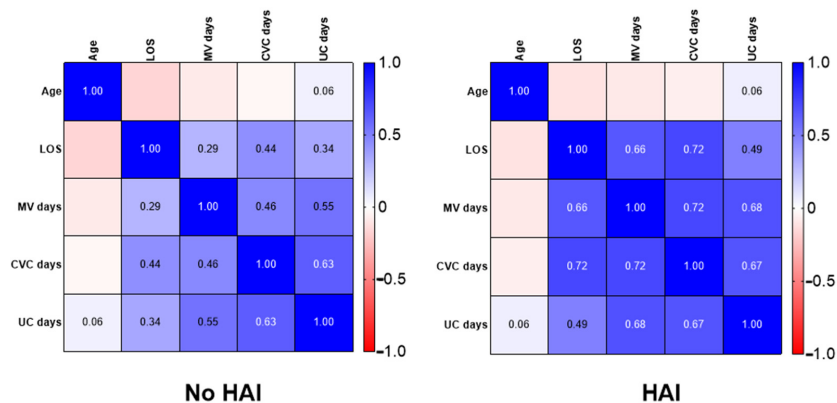


Figure 5. Correlation analysis for device exposure.

4. Discussion

This is, as far as we know, one of the few prospective multicenter studies conducted in European PICU patients that describe the epidemiology and risk factors of device-associated HAIs, and the first to analyze the evolution of the incidence of these HAIs after the implementation of HAI Zero Bundles.

Different organizations have made great efforts to prevent and control HAIs worldwide [18–21]. The available data vary enormously depending on the socioeconomic level of the different countries. As the World Health Organization [22–24] describes, very scanty data about HAI rates are available from the vast majority of low- and middle-income countries. However, what we can extract from that data is that HAI rates in those ICUs are at least 2–3 times the rate of high-income countries ICUs (42.7 episodes per 1000 patient days vs. 17.0 episodes per 1000 patient days). The number of device-associated HAIs (DA-HAIs) in our ENVIN-based study was lower than that in adult patients, which contrasts with other similar studies in PICUs [25–29]. In this sense, a study including patients admitted

to four Greek PICUs [26] describes an overall rate of HAIs of 18.3 per 1000 patient days, almost three-fold the rate found in our study (6.3 per 1000 patient days).

Many publications emphasize that bundle care auditing makes a significant difference in all DA-HAI rates [30]. Our results manifest a significant decrease in HAI episodes and device-associated HAI rates after the implementation of HAI Zero Bundles [28] that promote better device use policies, such as decreasing the indication of devices and the number of days of exposure. Results show that all these measures also led to a decrease in the HAI risk factors.

There is evidence that exposure to devices increases HAIs, as our article demonstrates, and the serious consequences of DA-HAIs in children are beyond question [21,27]. Our study reveals that patients with HAIs have a statistically significant longer length of stay in the PICU and longer device exposure, as does the study published by De Mello et al. [31], in which each day of ventilator use increased the risk of acquiring an HAI by 16% in a PICU.

We emphasize the importance of an adequate policy for the use of antibiotics following the fulfillment of Antimicrobial Stewardship (AMS) programs. Furthermore, receiving antibiotics during PICU stays stands out as another risk factor for acquiring HAIs in the PICU [32].

In addition, this work focuses on the intrinsic risk factors of pediatric patients, for which there is little published literature.

In the multivariate analysis, the most important independent intrinsic risk factor associated with DA-HAIs was previous colonization by an MDR bacterium (OR 20.4; 95%CI 14.3–29.1). In a recent study by Girona et al. [33], 22.5% of the DA-HAIs diagnosed in a tertiary hospital PICU were caused by MDR pathogens. As shown in our data, the most common MDR microorganism was also ESBL bacteria (36.8%), and the most frequent infection was CLABSI.

A study conducted in children admitted to the PICU in Brazil and Italy described that 93.3% of HAI cases were children affected by comorbidities [34]. This is consistent with our study, where the presence of a comorbidity increased the risk of HAI by 1.5 (OR 1.5; 95%CI 1.2–2.0). This could be explained by the fact that children with chronic pathologies are frequently in contact with healthcare facilities, and they may also have an increased risk of a torpid evolution of diseases, involving greater use of devices. Moreover, comorbidities have been shown to be a risk factor for multidrug-resistant bacteria [33], which can make the treatment of these infections very challenging.

Younger age has been reported to be a risk factor for DA-HAIs in previous studies [2,3,31,34,35]. We found that the median age of the patients who developed an HAI was 37 months younger (45 months vs. 8 months). Moreover, we divided our sample according to age and discovered that the cumulative incidence for each HAI is higher in children under 2 years of age, which could be because this is the period of risk for invasive bacterial disease. In the multivariate analysis, age was not found to be an independent risk factor for HAI.

Difficulties were found when comparing our data regarding the pediatric score of mortality, due to the heterogeneity of scores used in the literature. Hatachi et al. [36] described a mean PIM2 among the patients with DA-HAIs that was almost twice as high as that among the patients without DA-HAIs. The pediatric ENVIN-HELICS register PRISM III score and our study reveal that a higher score is an independent risk factor for HAI (OR 1.03, 95% CI 1.02–1.04). This is probably because a greater severity of the illness entails a high density of invasive therapeutic interventions on admission, which means a higher device utilization ratio and prolonged PICU stay, resulting in a higher infection rate [36,37].

From our results, we emphasize the importance of HAI Zero Bundles in PICUs. The results of our study show that HAI Zero Bundles are related to a significant decrease in HAI episodes and device-associated HAI rates, which can only improve our patients' results in terms of a shorter length of stay, less use of antibiotics, fewer appearances of new

multidrug-resistant bacteria and lower morbidity and mortality, with huge implications for patients, their families and public health.

Although this study was carried out at a national level, not European, we think it had a sufficient number of patients and variables to draw relevant conclusions. However, more studies are needed on clinical outcomes, hospital expenses, indirect costs, length of hospital stay, readmissions and mortality in the pediatric population.

5. Conclusions

Our data reveal that the exposure to devices increases HAIs, and that patients with device-associated HAIs have statistically significant longer device exposure and also a longer length of stay in the PICU.

This study highlights the importance that implementation of HAI Zero Bundles has, as these programs lead to a decrease in HAI risk factors, HAI episodes and device-associated HAI rates.

The analysis conducted on the intrinsic risk factors that result in higher HAI rates is remarkable. These data could be used to develop HAI risk scores that help stratify patients and provide more personalized medicine. Even more rigorous efforts should be made in terms of device removal and antibiotic therapy optimization with patients that are at higher risk of acquiring an HAI.

Author Contributions: Conceptualization, methodology and validation, E.F.-R. and I.J.; software, formal analysis, investigation and resources, E.F.-R., S.B.-P., S.M.U.-T., L.P.-T. and I.J.; data curation, E.F.-R., S.B.-P., I.J., M.S.-B., A.B.-A., J.C.d.C.-V., S.M.U.-T., L.P.-T., S.B.-H., M.N.-M., E.M.-A., Y.P.-L., C.S. and the Pediatric-ENVIN-HELICS Study Group; writing—original draft preparation, E.F.-R. and G.P.-T.; writing—review and editing, E.F.-R. and G.P.-T.; visualization, supervision, project administration and funding acquisition, S.B.-P. and I.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Sant Joan de Déu Hospital (protocol code: SEM-ANT-2015-01; date of approval: 13 November 2015). The study was also approved by all the participating hospitals.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the epidemiological nature of the study and because patients were not directly involved.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Spanish Society of Pediatric Intensive Care (SECIP); Pediatric-ENVIN-HELICS Study Group (infoenvin@gmail.com). The members that were not included among the main authors of this article are the following: Laura Herrera-Castillo, María Laplaza-González, Magda Campins-Martí, José Domingo López-Castilla, Paula Madurga-Revilla, Sonia Sanchiz-Cárdenas, Patricia García-Soler, Concepción Zazo-Sanchidrian, Cristina Calvo-Monge, Ana Coca-Pérez, Mónica Elena Valerón-Lemauro, Begoña de Miguel-Laviser, Manuel Ortiz-Pallarés, Silvia Sánchez-Pérez, Sonia Brió-Sanagustin, José Sebastián León-González, José Manuel Sánchez-Granados, Laura Castells-Vilella, Ana Belén Jiménez-Jiménez and Ana Abril-Molina.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funding entities had no role in the design of the study; the collection, analysis or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-Associated Infections. Available online: <https://www.cdc.gov/hai/index.html> (accessed on 1 March 2018).
2. Becerra, M.R.; Tantañán, J.A.; Suárez, V.J.; Alvarado, M.C.; Candela, J.L.; Urcia, F.C. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* **2010**, *10*, 66. [CrossRef] [PubMed]

3. Grohskopf, L.A.; Sinkowitz-Cochran, R.L.; Garrett, D.O.; Sohn, A.H.; Levine, G.L.; Siegel, J.D.; Stover, B.H.; Jarvis, W.R.; 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. [CrossRef] [PubMed]
4. Llanos-Méndez, A.; Díaz-Molina, C.; Barranco-Quintana, J.L.; García-Ortúzar, V.; Fernández-Crehuet, R. Factors influencing hospital infection in patients in the intensive care unit. *Gac. Sanit.* **2004**, *18*, 190–196. [CrossRef]
5. Jordan García, I.; Arriourtua, A.B.; Torre, J.A.C.; Antón, J.G.; Vicente, J.C.D.C.; González, C.T. Estudio multicéntrico nacional sobre la infección nosocomial en la UCIP. *An. Pediatr.* **2014**, *80*, 28–33. [CrossRef] [PubMed]
6. Palomar Martínez, M.; Zaragoza Crespo, R. Introducción de la serie «Puesta al día»: El enfermo crítico con infección grave. *Med. Intensiva.* **2010**, *34*, 254–255. [CrossRef] [PubMed]
7. Zingg, W.; Holmes, A.; Dettenkofer, M.; Goetting, T.; Secci, F.; Clack, L.; Allegranzi, B.; Magiorakos, A.-P.; Pittet, D.; Systematic Review and Evidence-Based Guidance on Organization of Hospital Infection Control Programmes (SIGHT) Study Group. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: A systematic review and expert consensus. *Lancet Infect. Dis.* **2015**, *15*, 212–224. [CrossRef]
8. Jordan García, I.; Esteban Torné, E.; Bustinza Arriortua, A.; Vicente, J.C.D.C.; Soler, P.G.; Torre, J.A.C.; González, J.C.F.; Revilla, P.M.; Martínez, M.P. Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2016**, *34*, 286–292. [CrossRef]
9. Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance. Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units Protocol 6.1. *Eur. Cent. Dis. Control* **2004**, *1*, 1–51. Available online: https://www.sicsag.scot.nhs.uk/hai/helics_protocol.pdf (accessed on 1 March 2018).
10. Hospital Vall D’Hebron. Manual de Definiciones y Terminos Envin-Helics. 2022. Available online: https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2022.pdf (accessed on 1 March 2018).
11. De Carlos, J.C. Resultados y Evolución del Registro Multicéntrico ENVIN. *Rev. Esp. Pediatr.* **2016**, *72* (Suppl. S1), 26–29. Available online: <https://www.secip.com/component/phocadownload/category/93-ponencias-medicina-2016?download=462:resultados-envin-dr-de-carlos> (accessed on 1 September 2019).
12. Haraden, C. Institute for Healthcare Improvement Website: What Is a Bundle? Available online: <http://www.ihl.org/knowledge/Pages/ImprovementStories/WhatIsaBundle.aspx> (accessed on 1 June 2022).
13. Lorente, L. To reduce the current rates of catheter-related bacteremia after the implementation of the Zero programs: This is the challenge. *Med. Intensiva* **2021**, *45*, 243–245. In English, Spanish. [CrossRef] [PubMed]
14. Álvarez-Lerma, F.; Palomar-Martínez, M.; Sánchez-García, M.; Martínez-Alonso, M.; Álvarez-Rodríguez, J.; Lorente, L.; Arias-Rivera, S.; García, R.; Gordo, F.; Añón, J.M.; et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 181–188. [CrossRef] [PubMed]
15. Gloud, C.V.; Umscheid, C.A.; Argawal, R.K.; Kuntz, G.; Pagues, D.A. and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infections 2009. *Guidel Prev. Catheter. Urin. Tract. Infect.* **2009**, *2019*, 60. Available online: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/cauti-guidelines-H.pdf> (accessed on 1 March 2018).
16. O’Grady, N.; Alexander, M.; Burns, L.; Delinger, E.P.; Garland, J.; Heard, S.O.; Lipsett, P.A.; Masur, H.; Mermel, L.A.; Pearson, M.L.; et al. Guideline Intravascular Catheter-Related Infection. *Cent. Dis. Control Prev.* **2011**, *52*, e162–e193. Available online: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/bsi-guidelines-H.pdf> (accessed on 1 March 2018).
17. Grant, M.J.; Hardin-Reynolds, T. Preventable Health Care-Associated Infections in Pediatric Critical Care. *J. Pediatr. Intensive Care* **2015**, *4*, 79–86. [PubMed]
18. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of Healthcare-Associated Infections and Prevention Indicators in European Intensive Care Units: HAI-Net ICU Protocol, Version 2.2*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2017.
19. Healthcare-Associated Infections Acquired in Intensive Care Units Annual Epidemiological Report for 2017. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf (accessed on 1 March 2018).
20. 2020 National and State Healthcare-Associated Infections Progress Report. Available online: <https://www.cdc.gov/hai/data/portal/progress-report.html> (accessed on 1 July 2022).
21. Rosenthal, V.D.; Bat-Erdene, I.; Gupta, D.; Belkebir, S.; Rajhans, P.; Zand, F.; Myatra, S.N.; Afeef, M.; Tanzi, V.L.; Muralidharan, S.; et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012–2017: Device-associated module. *Am. J. Infect. Control.* **2020**, *48*, 423–432. [CrossRef]
22. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. World Health Organization. Available online: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf (accessed on 15 June 2019).
23. The Burden of Health Care-Associated Infection Worldwide. World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-burden-of-health-care-associated-infection-worldwide> (accessed on 15 June 2019).
24. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Available online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013/pdf/Bookshelf_NBK144013.pdf (accessed on 15 June 2019).
25. 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. [CrossRef]

26. Briassoulis, P.; Briassoulis, G.; Christakou, E.; Machaira, M.; Kassimis, A.; Barbaressou, C.; Nikolaou, F.; Sdougka, M.; Gikas, A.; Iliá, S. Active Surveillance of Healthcare-associated Infections in Pediatric Intensive Care Units: Multicenter ECDC HAI-net ICU Protocol (v2.2) Implementation, Antimicrobial Resistance and Challenges. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2021**, *40*, 231–237. [[CrossRef](#)]
27. Dudeck, M.A.; Edwards, J.R.; Allen-Bridson, K.; Gross, C.; Malpiedi, P.J.; Peterson, K.D.; Pollock, D.A.; Weiner, L.M.; Sievert, D.M. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *Am. J. Infect. Control.* **2015**, *43*, 206–221. [[CrossRef](#)]
28. Esteban, E.; Ferrer, R.; Urrea, M.; Suarez, D.; Rozas, L.; Balaguer, M.; Palomeque, A.; Jordan, I. The impact of a quality improvement intervention to reduce nosocomial infections in a PICU. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2013**, *14*, 525–532. [[CrossRef](#)]
29. Elnasser, Z.; Obeidat, H.; Amarin, Z. Device-related infections in a pediatric intensive care unit: The Jordan University of Science and Technology experience. *Medicine* **2021**, *100*, e27651. [[CrossRef](#)]
30. Ganesan, V.; Sundaramurthy RSr Thiruvanamalai, R.; Sivakumar, V.A.; Udayasankar, S.; Arunagiri, R.; Charles, J.; Chavan, S.K.; Balan, Y.; Sakthivadivel, V. Device-Associated Hospital-Acquired Infections: Does Active Surveillance With Bundle Care Offer a Pathway to Minimize Them? *Cureus* **2021**, *13*, e19331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. de Mello, M.J.; de Albuquerque Mde, F.; Lacerda, H.R.; Barbosa, M.T.; de Alencar Ximenes, R.A. Risk factors for healthcare-associated infection in a pediatric intensive care unit. *Pediatr. Crit. Care Med.* **2010**, *11*, 246–252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Fresán-Ruiz, E.; Izurieta-Pacheco, A.C.; Girona-Alarcón, M.; de Carlos-Vicente, J.C.; Bustinza-Arriortua, A.; Slocker-Barrio, M.; Belda-Hofheinz, S.; Nieto-Moro, M.; Uriona-Tuma, S.M.; Pinós-Tella, L.; et al. Antimicrobial Stewardship Improvement in Pediatric Intensive Care Units in Spain—What Have We Learned? *Children* **2022**, *9*, 902. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Girona-Alarcón, M.; Fresán, E.; García-García, A.; Bobillo-Perez, S.; Balaguer, M.; Felipe, A.; Esteban, M.E.; Jordan, I. Device-associated multidrug-resistant bacteria surveillance in critically ill children: 10 years of experience. *Acta Paediatr.* **2021**, *110*, 203–209. [[CrossRef](#)]
34. Folgari, L.; Bernaschi, P.; Piga, S.; Carletti, M.; Cunha, F.P.; Lara, P.H.; de Castro Peixoto, N.C.; Alves Guimarães, B.G.; Sharland, M.; Araujo da Silva, A.R.; et al. Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2016**, *37*, 1302–1309. [[CrossRef](#)]
35. Richards, M.J.; Edwards, J.R.; Culver, D.H.; Gaynes, R.P. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* **1999**, *103*, e39. [[CrossRef](#)]
36. Hatachi, T.; Tachibana, K.; Takeuchi, M. Incidences and influences of device-associated healthcare-associated infections in a pediatric intensive care unit in Japan: A retrospective surveillance study. *J. Intensive Care* **2015**, *3*, 44. [[CrossRef](#)]
37. Jarvis, W.R.; Edwards, J.R.; Culver, D.H.; Hughes, J.M.; Horan, T.; Emori, T.G.; Banerjee, S.; Tolson, J.; Henderson, T.; Gaynes, R.P.; et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am. J. Med.* **1991**, *91*, 185S–191S. [[CrossRef](#)]

SEGUNDO ARTÍCULO

El segundo artículo responde a los siguientes objetivos de la tesis:

Objetivo principal 3 de la tesis: Analizar los resultados de la antibioterapia utilizada y cumplimiento de las guías de práctica clínica.

Objetivo principal 4 de la tesis: Valorar la evolución de las tasas de suspensión precoz y reducción del espectro antibiótico tras la implementación de programas de optimización de uso de antibioterapia (PROA).

Título. Antimicrobial Stewardship Improvement in Pediatric Intensive Care Units in Spain—What Have We Learned?

Resumen.

Introducción y objetivos: El uso indebido de los antibióticos en las UCI pediátricas puede provocar un aumento de la resistencia a los antimicrobianos, efectos secundarios desencadenados por estos medicamentos, aumento de los costes hospitalarios, así como de la mortalidad. Los objetivos de este estudio fueron, por un lado, analizar el consumo de antibióticos en las UCIP españolas; y por otro lado, determinar si la implantación de los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) lograban mejorar la utilización de la antibioterapia.







Material y métodos: Se realizó un estudio multicéntrico y prospectivo, analizando pacientes pediátricos (≥ 1 mes a ≤ 18 años) críticamente enfermos, ingresados en 26 UCIP españolas durante un periodo de 3 meses cada año (1 de abril-30 de junio) desde 2014-2019. Para realizar comparaciones y evaluar la influencia de los PROA en el uso de antibióticos en las UCIP, el análisis se dividió en dos periodos: 2014-2016 y 2017-2019 (una vez que el 84% de las unidades habían incorporado los PROA).

Resultados: Se incluyeron un total de 11.260 pacientes pediátricos. El total de prescripciones de antibióticos ascendió a 15.448 y, en total, 8.354 pacientes (74,2%) recibieron al menos un antibiótico. Comparando los dos periodos, se detectó un aumento en el número de días sin antibióticos en los pacientes que los recibieron dividido por el número de días en UCIP, para las infecciones adquiridas en la comunidad ($p < 0,001$) e infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) adquiridas en UCIP ($p < 0,001$). Los antibióticos fueron empíricos en 7.720 infecciones (85,6%), con un aumento de las indicaciones antibióticas apropiadas durante el segundo período ($p < 0,001$). La principal indicación de ajuste antibiótico fue la desescalada, aumentando en el segundo periodo ($p = 0,045$).

Conclusiones: A pesar de la elevada tasa de uso de antibióticos en las UCIP, nuestros resultados mostraron un aumento significativo en el uso apropiado de antibióticos y del ajuste del espectro antimicrobiano tras la implantación de los PROA.

Article

Antimicrobial Stewardship Improvement in Pediatric Intensive Care Units in Spain—What Have We Learned?

Elena Fresán-Ruiz ^{1,2}, Ana Carolina Izurieta-Pacheco ³, Mònica Girona-Alarcón ^{1,2}, Juan Carlos de Carlos-Vicente ⁴ , Amaya Bustinza-Arriortua ⁵, María Slocker-Barrio ⁵, Sylvia Belda-Hofheinz ⁶ , Montserrat Nieto-Moro ⁷, Sonia María Uriona-Tuma ⁸, Laia Pinós-Tella ⁸, Elvira Morteruel-Arizcuren ⁹, Cristina Schuffelmann ¹⁰ , Yolanda Peña-López ¹¹ , Sara Bobillo-Pérez ^{1,2,†} , Iolanda Jordan ^{1,12,*}  and on behalf of the Pediatric-ENVIN-HELICS Study Group ‡



Citation: Fresán-Ruiz, E.; Izurieta-Pacheco, A.C.; Girona-Alarcón, M.; de Carlos-Vicente, J.C.; Bustinza-Arriortua, A.; Slocker-Barrio, M.; Belda-Hofheinz, S.; Nieto-Moro, M.; Uriona-Tuma, S.M.; Pinós-Tella, L.; et al. Antimicrobial Stewardship Improvement in Pediatric Intensive Care Units in Spain—What Have We Learned?. *Children* **2022**, *9*, 902. <https://doi.org/10.3390/children9060902>

Academic Editor: Michael M. Hermon

Received: 7 May 2022

Accepted: 10 June 2022

Published: 16 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, 08950 Barcelona, Spain; efresan@hsjdbcn.es (E.F.-R.); mgirona@hsjdbcn.es (M.G.-A.); sbobillo@hsjdbcn.es (S.B.-P.)
 - ² Immunological and Respiratory Disorders in the Pediatric Critical Patient Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, University of Barcelona, 08950 Barcelona, Spain
 - ³ Pediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona, 08950 Barcelona, Spain; acizurieta@hsjdbcn.es
 - ⁴ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Son Espases, 07120 Palma de Mallorca, Spain; juanc.decarlos@ssib.es
 - ⁵ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; amayabustinza@outlook.es (A.B.-A.); mslocker@gmail.com (M.S.-B.)
 - ⁶ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital 12 de Octubre, 28041 Madrid, Spain; sylvia.belda@salud.madrid.org
 - ⁷ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Niño Jesús, 28009 Madrid, Spain; mniptom@salud.madrid.org
 - ⁸ Preventive Medicine and Public Health, ENVIN-HELICS Registry Administration, Hospital Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; smuriona@vhebron.net (S.M.U.-T.); lpinos@vhebron.net (L.P.-T.)
 - ⁹ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital de Cruces, 48903 Bilbao, Spain; elvira.morteruelarizcuren@osakidetza.net
 - ¹⁰ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital La Paz, 28046 Madrid, Spain; cschuffelmann@yahoo.es
 - ¹¹ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; ypena@vhebron.net
 - ¹² Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: ijordan@hsjdbcn.es
 † These authors contributed equally to this work.
 ‡ All members of the Study Group are listed in Acknowledgments.

Abstract: Antibiotic misuse in pediatric intensive care units (PICUs) can lead to increased antimicrobial resistance, antibiotic-triggered side effects, hospital costs, and mortality. We performed a multicenter, prospective study, analyzing critically ill pediatric patients (≥ 1 month to ≤ 18 years) admitted to 26 Spanish PICUs over a 3-month period each year (1 April–30 June) from 2014–2019. To make comparisons and evaluate the influence of AMS programs on antibiotic use in PICUs, the analysis was divided into two periods: 2014–2016 and 2017–2019 (once 84% of the units had incorporated an AMS program). A total of 11,260 pediatric patients were included. Total antibiotic prescriptions numbered 15,448 and, overall, 8354 patients (74.2%) received at least one antibiotic. Comparing the two periods, an increase was detected in the number of days without antibiotics in patients who received them divided by the number of days in PICUs, for community-acquired infections ($p < 0.001$) and healthcare-associated infections (HAIs) acquired in PICUs ($p < 0.001$). Antibiotics were empirical in 7720 infections (85.6%), with an increase in appropriate antibiotic indications during the second period ($p < 0.001$). The main indication for antibiotic adjustment was de-escalation, increasing in the second period ($p = 0.045$). Despite the high rate of antibiotic use in PICUs, our results showed a significant increase in appropriate antibiotic use and adjustment following the implementation of AMS programs.

Keywords: antimicrobial stewardship; antibiotics; resistant microorganisms; de-escalation; early suspension; pediatric intensive care; children

1. Introduction

Undoubtedly, antibiotic resistance has become one of the greatest threats of our time. Not 100 years have passed since the discovery of antibiotics transformed healthcare practices, heralding an abrupt deceleration of mortality coinciding with the first clinical use of sulfonamides in 1935 and penicillin in 1942 [1]. Nevertheless, we already feel threatened by the rise of multi-resistant bacteria as a consequence of long-standing antibiotic misuse and overuse [2]. Not long ago, this emerging problem seemed to have been solved with the development of new antimicrobials, but these options, too, are quickly becoming less effective. In 2008, over 25,000 people in Europe alone died as a result of serious infections caused by multi-drug-resistant bacteria, and if this problem is not effectively remedied, the situation is expected to worsen over the coming decades [3]. The problem is especially evident in intensive care units, where, in dealing with critically ill patients, there is an extensive use of broad-spectrum antibiotics during prolonged periods, use of invasive devices, and, consequently, increases in the numbers of multi-drug-resistant bacteria causing severe infections [4].

In recent years, antimicrobial stewardship (AMS) programs have become the cornerstone of slowing the development of antimicrobial resistance, optimizing not only the treatment of infections but also reducing adverse effects that result from the overuse of antimicrobials, as well as reducing the associated costs [5,6]. Several strategies have been implemented in PICUs in Spain since 2014 in order to ensure effective AMS programs, including preauthorization, prospective audits, feedback interventions on antimicrobial prescriptions, the development of empirical treatment and prophylaxis guidelines, as well as physician education and consolidation of AMS teams with a continuous monitoring of antimicrobial use [3,7].

In today's challenging environment, with no immediate prospects for any new broad-spectrum antibiotics, especially against enterobacteria, and an aging and/or compromised patient population, the implementation of AMS practices has shown to decrease antimicrobial use by 22–36%, as observed in both large and small community hospitals [8]. In Spain, a nationwide PROA was launched in 2012 as part of the National Antibiotic Resistance Plan [9] in an effort to preserve the effectiveness of antimicrobial agents and in response to the increasing bacterial resistance in hospital environments associated with poorer clinical outcomes as well as elevated healthcare costs.

Furthermore, with a view to developing a surveillance system for healthcare-associated infections (HAI), a multicenter registry of HAIs in Spanish Pediatric Intensive Care Units (PICUs) was created in 2007 [10]. This was consolidated in 2013 as the National Nosocomial Infections Surveillance System (ENVIN, in Spanish) within the HELICS (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance) project [11,12].

The data included in this far-reaching registry provide important information not only about the overall rates of HAI but also about the use of antibiotics, the microorganisms isolated, and the resistance profile. It is considered a national and international benchmark for HAIs in PICUs. This study offers novel information for use in the field, data on the use of broad-spectrum antibiotics and HAIs being scarce in the literature [13,14], as are data regarding the influence of AMS programs in national PICUs. In this study, we aimed to describe the use of antibiotics in the PICUs participating in the Pediatrics-ENVIN-HELICS multicenter registry and then compared their evolution over time, considering the hypothesis that the implementation of AMS programs may have improved antibiotic use.

2. Materials and Methods

A prospective, multicenter observational study was conducted in 26 PICUs in Spain, over a 3-month period each year (from 1 April to 30 June, as per ENVIN-HELICS surveillance criteria) from 2014 to 2019. The reason for choosing these particular months was that it is a time of the year with a medium workload, so it is estimated that the data are more accurate.

The subjects included were hospitalized pediatric patients (≥ 1 month and ≤ 18 years of age) who required admission to the PICU during the study period. All patients were admitted before the study period began (1 April) and those who were hospitalized in the PICUs after 30 June were excluded.

Patients registered by all of the PICUs participating in the National Nosocomial Infections Surveillance System were included in this study. However, at the beginning of the data collection period, not all of the PICUs had implemented an AMS program. We conducted a recurring survey among these 31 units in order to determine exactly when they did implement an AMS program. By the end of the study period, 16% ($n = 5$) of them had not yet done so. By 2016, only 55% ($n = 17$) of the units had established one of these programs. However, by 2019, 84% ($n = 26$) of the PICUs had incorporated an AMS program. To test the hypothesis that AMS programs may influence antibiotic use, the analysis was divided into two 3-year periods, 2014–2016 and 2017–2019, for comparison.

2.1. Definitions

Comorbidities: These were considered as the presence of any of the following underlying diseases: diabetes, kidney failure, immunosuppression, neoplasia, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, malnutrition, and transplantation.

Healthcare-associated infections [15,16]: HAIs were differentiated between those contracted outside and inside the PICU, depending on where the infection started. We express the rate of HAI as HAIs/1000 patient-days. Patient-days, as their name suggests, are defined as the number of days that patients spent in PICUs.

A device-related HAI was considered in a patient with a device (endotracheal tube, central line, or indwelling urinary catheter) that was used within the 48 h period before the onset of the infection, even if it was only used intermittently [17,18]. Table 1 includes the different definitions of infections: ventilator-associated pneumonia (VAP), central line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI).

2.2. Outcome

The primary outcome was to determine changes in the use of antibiotics over time, considering the influence of the implementation of AMS programs. The antibiotic use indicators considered were:

Outside-PICU antibiotic use: Antibiotics prescribed for infections diagnosed once the patient was hospitalized for more than 48 h in a hospital ward.

Inside-PICU antibiotic use: Antibiotics prescribed for infections diagnosed once the patient was hospitalized for more than 48 h in the PICU.

Antibiotic-free days: The difference between the duration of the antibiotic course(s) and the length of stay in the PICU.

Antibiotic use ratio: The number of patients who received antibiotics with respect to the total number of patients included in the study.

Antibiotic-free days ratio: The number of days without antibiotics in patients who received them divided by the number of days these patients spent in the PICU.

Global antibiotic-free days ratio: The number of days without antibiotics, considering all the patients with respect to the overall number of days they were in the PICU [11].

Table 1. Definitions of healthcare-associated infections according to ENVIN-Ped and based on CDC definitions [11,12].

Type of Infection	Definition
Central line-associated bloodstream infection (CLABSI)	Primary blood stream infection (no other apparent source of infection) and positive blood cultures, all involving the same microorganism, fulfilling one of the following situations: Quantitative central venous catheter (CVC) culture $\geq 10^3$ CFU/mL; Quantitative blood culture ratio CVC blood sample/peripheral blood sample >5 ; Differential delay in positivity of blood cultures: CVC blood sample culture positive two hours or more before peripheral blood culture; Positive culture with the same microorganism found in pus at insertion site.
Ventilator-associated pneumonia (VAP)	A. Clinical diagnosis: Presence of a new and persistent pulmonary infiltrate on one chest X-ray or CT scan in a previously healthy patient; OR Two or more images suggestive of pneumonia in patients with underlying heart or lung disease; AND at least one of the following: Fever ≥ 38 °C with no other discernable cause; Leukopenia (<4000 WBC/mm ³) or leukocytosis ($\geq 12,000$ WBC/mm ³); AND at least one of the following (or at least two, if clinical pneumonia only): Increased respiratory secretions, change in previous characteristics of sputum, or sputum with purulent appearance; New onset of cough, dyspnea, and/or tachypnea; Abnormal lung sounds, such as crackles, bronchial breath, wheezing; Increased oxygen requirements or ventilatory demand; AND, depending on the diagnostic method used: B. Bacteriological diagnosis: (PN1). Positive quantitative culture from a minimally contaminated specimen: Bronchoalveolar lavage (BAL) with a threshold of $\geq 1 \times 10^4$ colony-forming units (CFU)/mL or $\geq 5\%$ of BAL-obtained cells containing intracellular bacteria upon direct microscope exam; Protected specimen brush or protected distal aspirate, with a threshold of $\geq 1 \times 10^3$ CFU/mL; (PN2). Positive quantitative culture from a possibly contaminated specimen: Quantitative culture from an endotracheal aspirate with a threshold of $\geq 1 \times 10^6$ CFU/mL; (PN3). Alternative microbiological methods: Positive blood culture not related to another source of infection; Positive growth in pleural fluid culture; Pleural or pulmonary abscess, with positive needle aspiration; Histological evidence of pneumonia; Positive detection of viral antigen or antibodies in respiratory secretions; Seroconversion; or Detection of viral antigen in urine; (PN4). Positive sputum culture or non-quantitative specimen culture; (PN5). No positive microbiology.
Catheter-associated urinary tract infections (CAUTI)	Defined in a patient who has at least one of the following symptoms, with no other recognized cause: Fever >38 °C, increased urgency and/or frequency, dysuria, or suprapubic tenderness; Pyuria in urine specimen, with ≥ 10 WBC/mL or ≥ 3 WBC/high-power field of unspun urine; AND Positive urine culture with a threshold of $\geq 1 \times 10^5$ CFU/mL with no more than two species of microorganisms in a patient that is not receiving antibiotic treatment; OR A threshold of $<1 \times 10^5$ CFU/mL of one single microorganism in patients receiving antibiotic treatment.

2.3. Variables

Physicians at the participating hospitals entered all the clinical data for each patient admitted to the PICU during the study period into a standardized online registry. The parameters collected for this analysis included demographic characteristics, pediatric risk of mortality (PRISM) score and Glasgow score at admission, comorbid medical conditions, predisposing factors for infections, diagnosis at admission, community-acquired infections, HAIs acquired outside and inside the PICU, device-associated HAIs, microbiological data, length of stay (LOS), antibiotics used, and antibiotic susceptibility profile [10,11].

2.4. Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS 25.0 Statistics[®], IBM (1 New Orchard Road Armonk, New York 10504-1722 United States). Categorical variables were indicated as frequency (n) and percentage (%), while continuous variables were summarized as median and interquartile range (IQR) because they were not normally distributed. The comparison of qualitative variables was performed using the χ^2 test or Fisher's exact test. Continuous variables were compared using the Mann–Whitney U test when not normally distributed. Probability values of less than 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

3.1. Patients and Clinical Characteristics

A total of 11,260 pediatric patients were included in the registry from 2014 to 2019. Among them, 56.6% ($n = 6368$) were males and the median age was 43.2 months (IQR 10–115 months). Table 2 includes a general description of the sample by year and also data regarding the evolution. Of the patients included, 2.8% ($n = 317$) presented at least one device-related HAI during their stay in the PICU. The total number of HAIs was 390, and the overall rate of HAI was 6.3 per 1000 patient-days. The most frequent device-related HAI was VAP, with 110 episodes, followed by CAUTI, with 105 episodes, and CLABSI, with 90 episodes.

Table 2. Description of the sample.

Variables	Global	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014–2016	2017–2019	p-Value
Hospitals (n)	33	27	27	25	24	29	26	79	79	-
Total admissions (n)	11,260	1724	1748	1877	1983	2176	1752	5349	5911	-
Stays (days)	69,512	11,743	11,635	10,972	11,556	12,880	10,726	34,350	35,162	-
LOS in days, median (IQR)	3 (6–2)	4 (3–7)	4 (3–6)	3 (2–6)	3 (2–6)	3 (2–5)	3 (2–6)	4 (2–7)	3 (2–6)	<0.001
Age in months, median (IQR)	43 (10–115)	42.3 (9.6–104.9)	40 (8–111)	47.7 (11–118)	42 (9–115)	42 (10–121)	46 (11–120.3)	43 (10–111)	43 (10–119)	0.096
Gender (male), n (%)	6368 (56.6%)	971 (56.3%)	1019 (58.3%)	1057 (56.3%)	1121 (56.5%)	1242 (57.1%)	958 (54.7%)	3047 (57%)	3321 (56.2%)	0.404
PRISM score, median (IQR)	2 (0–5)	3 (0–7)	3 (0–7)	2 (0–5)	2 (0–5)	2 (0–6)	2 (0–5)	3 (0–6)	2 (0–5)	<0.001
Comorbidity, n (%)	2317 (20.6%)	396 (23%)	380 (21.7%)	377 (20.1%)	419 (22.1%)	388 (17.8%)	357 (20.4%)	1153 (21.6%)	1164 (19.7%)	0.015
New AMS programs, n (%)	26 (84%)	9 (29%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	6 (19.4%)	2 (6.4%)	17 (54.8%)	9 (29%)	-
HAI/1000 patient-days (‰)	6.3	7.3	5.9	6.7	5.1	5.4	7.5	6.6	6	-
Deaths, n (%)	213 (1.9%)	44 (2.6%)	35 (2%)	45 (1.8%)	35 (2%)	30 (1.4%)	24 (1.4%)	124 (2.3%)	89 (1.5%)	0.002

3.2. General Use of Antibiotics

The total number of antibiotic prescriptions was 15,448 and, overall, 8354 patients (74.2%) received at least one antibiotic during their PICU stay. The ratio of antibiotics per patient prescribed antibiotics, meaning the average number of antibiotic prescriptions given to each patient who required them, showed a progressive decrease until 2019, when it skyrocketed to 2014 levels (Figure 1).

Surgical prophylaxis was the main indication for antibiotics, with a total of 5024 (32.5%) antibiotics used. Community-acquired infection was the second most common antibiotic indication, with 4690 (30.4%) antibiotic prescriptions. The suspicion of a HAI acquired inside the PICU was the third most common reason for prescribing antibiotics ($n = 2201$, 14.2%), followed by the suspicion of a HAI acquired outside the PICU ($n = 2122$, 13.7%), other non-surgical prophylaxis ($n = 1299$, 8.4%), and unknown reason for prescription ($n = 112$, 0.70%). Upon comparing these antibiotic indications between the time periods

(2014–2016 vs. 2017–2019), the only statistically significant differences detected were among HAIs acquired outside the PICU (14.1% vs. 13.3%, $p < 0.001$) and unknown reasons for prescription (0.99% vs. 0.47%, $p < 0.001$). The detailed results regarding the number of antibiotics prescribed for each indication are included in Table 3.

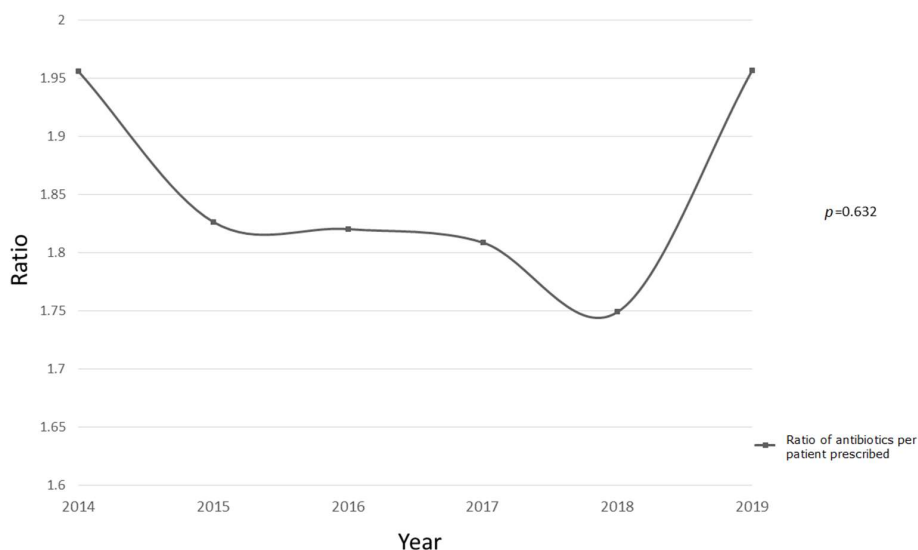


Figure 1. Evolution of the ratio for the number of antibiotics per patient prescribed antibiotics. Comparison of proportions between 2014–2016 vs. 2017–2019 expressed as p -values.

Table 3. Comparison between the two periods regarding the different reasons for antibiotic indications.

Type of Antibiotic Indication, n (%)	2014–2016 $n = 7597$	2017–2019 $n = 7851$	p -Value
Suspicion of community-acquired infection	2328 (30.6%)	2362 (30.1%)	0.451
Suspicion of outside-PICU-acquired HAIs	1075 (14.2%)	1047 (13.3%)	<0.001
Suspicion of inside-PICU-acquired HAIs	1059 (13.9%)	1142 (14.5%)	0.281
Surgical prophylaxis	2447 (32.2%)	2577 (32.8%)	0.416
Non-surgical prophylaxis	613 (8.1%)	686 (8.7%)	0.134
Unknown reason for prescription	75 (0.99%)	37 (0.47%)	<0.001

Figure 2 represents the different ratios regarding the general use of antibiotics: antibiotic use ratio, antibiotic-free days ratio, and global antibiotic-free days ratio.

Table 4 summarizes the details by type of suspected infection, with a comparison between the two data groups. As shown, in the second period, a statistically significant increase was detected for the number of antibiotics per patient prescribed antibiotics for inside-PICU-acquired HAIs. In addition, statistically significant differences were globally detected in terms of the antibiotic use ratio between the two groups, although these differences were not confirmed for community-acquired infections, outside-PICU-acquired HAIs, or inside-PICU-acquired HAIs. Moreover, a statistically significant increase was detected for the antibiotic-free days ratio and the global antibiotic-free days ratio in the second period for community-acquired infections and inside-PICU-acquired HAIs.

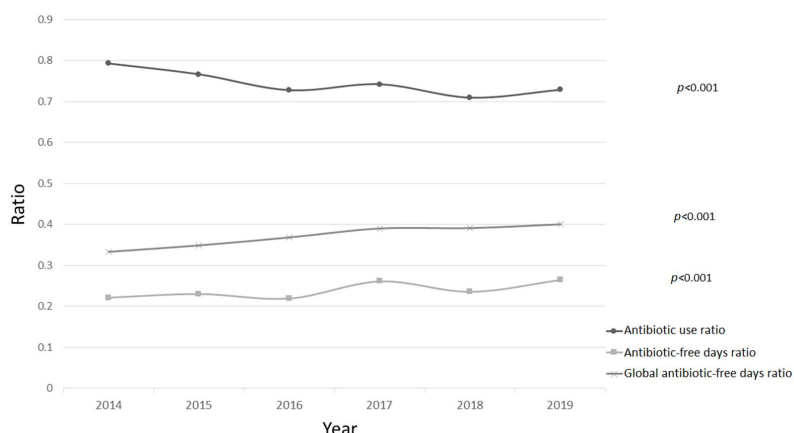


Figure 2. Representation of the evolution of different ratios regarding the use of antibiotics. Comparison of proportions between 2014–2016 vs. 2017–2019 expressed as *p*-values.

Table 4. Use of antibiotics by suspected infection indication.

Ratios	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2014–2016	2017–2019	<i>p</i> -Value
No. of antibiotics per patient prescribed antibiotics									
All indications	1.96	1.83	1.82	1.81	1.75	1.96	1.87	1.84	0.632
Community-acquired infections	1.95	1.81	1.90	1.82	1.83	1.87	1.89	1.84	0.425
Outside-PICU-acquired HAIs	2.35	2.52	2.59	2.55	2.28	2.32	2.49	2.38	0.111
Inside-PICU-acquired HAIs	2.51	2.84	2.59	2.49	2.54	3.64	2.65	2.89	<0.001
Antibiotic use ratio									
All indications	0.79	0.77	0.73	0.74	0.71	0.73	0.76	0.73	<0.001
Community-acquired infections	0.24	0.24	0.22	0.20	0.21	0.24	0.23	0.22	0.137
Outside-PICU-acquired HAIs	0.09	0.08	0.08	0.08	0.06	0.09	0.08	0.08	1.000
Inside-PICU-acquired HAIs	0.09	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	1.000
Antibiotic-free days ratio									
All indications	0.22	0.23	0.22	0.26	0.24	0.26	0.22	0.25	<0.001
Community-acquired infections	0.15	0.21	0.28	0.24	0.28	0.29	0.21	0.27	<0.001
Outside-PICU-acquired HAIs	0.33	0.28	0.25	0.26	0.29	0.36	0.29	0.30	0.173
Inside-PICU-acquired HAIs	0.47	0.46	0.45	0.53	0.47	0.49	0.46	0.50	<0.001
Global antibiotic-free days ratio									
All indications	0.33	0.35	0.37	0.39	0.39	0.40	0.35	0.39	<0.001
Community-acquired infections	0.70	0.78	0.80	0.83	0.78	0.79	0.76	0.80	<0.001
Outside-PICU-acquired HAIs	0.88	0.89	0.90	0.89	0.93	0.89	0.89	0.90	0.043
Inside-PICU-acquired HAIs	0.84	0.85	0.86	0.87	0.86	0.49	0.85	0.74	<0.001

3.3. Types of Antibiotics Prescribed

Table 5 summarizes the antibiotics most commonly used for the different indications. An increase was observed in the use of cefazoline for surgical prophylaxis between the two periods, this antibiotic being the most frequently used for this indication. The most widely used antibiotic in community-acquired infections was cefotaxime, followed by amoxicillin–clavulanate, with no differences between the two periods of time compared. In the case of suspected outside-PICU-acquired HAIs, a statistically significant increase in the use of vancomycin and teicoplanin was observed, with a parallel decrease in the use of piperacillin–tazobactam. The empirical prescription of antibiotics for inside-PICU-acquired

HAIs was similar between the two periods, except for the increase in the prescription of teicoplanin in the 2017–2019 period.

Table 5. Summary of the most commonly used antibiotics for the different indications.

	Total <i>n</i> , %		2014–2016 <i>n</i> , %		2017–2019 <i>n</i> , %		<i>p</i> -Value
Surgical prophylaxis	5024		2447		2577		
Cefazolin	2457	48.9	1119	45.7	1338	51.9	<0.001
Amoxicillin–clavulanate	788	15.7	381	15.6	407	15.8	0.828
Community-acquired infections	4690		2328		2362		
Cefotaxime	1097	23.4	548	23.5	549	23.2	0.810
Amoxicillin–clavulanate	510	10.9	251	10.8	259	11.0	0.840
Vancomycin	368	7.8	187	8.0	181	7.7	0.638
Outside-PICU-acquired HAIs	2122		1075		1047		
Meropenem	313	14.8	157	14.6	156	14.9	0.739
Vancomycin	230	10.8	86	8.0	144	13.8	<0.001
Piperacillin–tazobactam	167	7.9	109	10.1	58	5.5	<0.001
Amikacin	139	6.6	68	6.3	71	6.8	0.928
Teicoplanin	90	4.2	29	2.7	61	5.8	<0.001
Inside-PICU-acquired HAIs							
Vancomycin	346	15.7	164	15.5	182	15.9	0.772
Piperacillin–tazobactam	340	15.4	162	15.3	178	15.6	0.851
Meropenem	273	12.4	131	12.4	142	12.4	0.964
Teicoplanin	166	7.5	64	6.0	102	8.9	0.010
Amikacin	135	6.1	71	6.7	64	5.6	0.282

Categorical variables expressed as frequencies (percentages) and compared using the χ^2 test. PICU: pediatric intensive care unit, HAI: healthcare-associated infection.

Meropenem represented 5.4% of the total antibiotics prescribed. The global use of meropenem remained stable over time, but the indication of meropenem for suspected inside-PICU-acquired HAIs varied, as shown in Figure 3. The indication of meropenem for outside-PICU-acquired HAIs remained stable until 2018, when an increase was observed, and it subsequently decreased, reaching its lowest value in 2019.

3.4. Empirical Use of Antibiotics in Suspected Infections

There was a total of 9013 courses of antibiotics prescribed due to suspected infections. The indication of antibiotic therapy was empirical in 7720 suspected infections (85.6%) and in 1219 (13.5%) cases was pathogen-targeting therapy, with no differences between the two periods ($p = 0.147$ and $p = 0.230$, respectively). Regarding suspected community-acquired infections, 4310 antibiotics (92.7%) were empirical and 340 (7.3%) were pathogen-targeting. As for suspected outside-PICU-acquired HAIs, 1726 (82.1%) of the prescriptions were empirical and 375 (17.8%) were pathogen-targeting. Finally, as regards suspected inside-PICU-acquired HAIs, 1684 (77%) of these antibiotics were empirical and 504 (23%) were pathogen-targeting therapies. There were statistically significant differences between the three groups and the empirical or pathogen-targeting therapies, with all p -values < 0.001.

Empirical therapy was considered appropriate when microorganisms were susceptible *in vitro* to antibiotics. In this sample, the empirical prescriptions were appropriate in 24.9% of cases ($n = 1972$) and the distribution was similar in community-acquired infections (24.7%), outside-PICU-acquired HAIs (23.4%), and inside-PICU-acquired HAIs (26.7%). Empirical antibiotic therapy was considered inappropriate in 12.1% of all cases ($n = 957$): 11.3%, 12.3%, and 13.8%, respectively, for the aforementioned groups. No statistically significant differences were observed as regards the appropriate or inappropriate prescription

and the type of suspected infection (community-acquired, outside-PICU-acquired, and inside-PICU-acquired HAIs), $p = 0.231$. In 45.7% of the indications ($n = 3621$), negative cultures were found: 45.5% in community-acquired infections, 47.9% in outside-PICU-acquired HAIs, and 43.8% in inside-PICU-acquired HAIs, with statistically significant differences between them ($p = 0.011$).

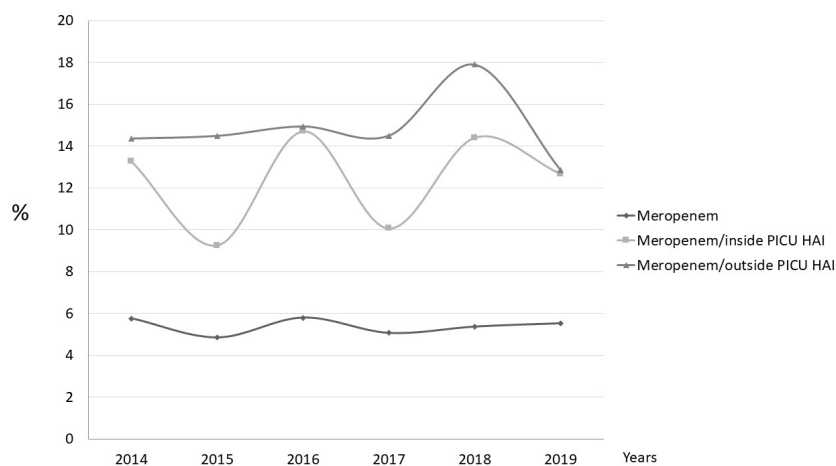


Figure 3. Evolution over time of the global use of meropenem (meropenem with respect to the global antibiotic indication) and the use of meropenem for suspected healthcare-associated infection (prescription of meropenem with respect to the indication of antibiotics for suspected healthcare-associated infection).

An increase in appropriate antibiotic indications was detected when comparing the two periods, as shown in Figure 4 (Plot 1), with statistically significant differences ($p < 0.001$) and a parallel significant decrease in negative cultures ($p < 0.001$). No statistically significant differences were detected for inappropriate indications ($p = 0.162$).

In up to 65.7% of the antibiotics indicated for empirical treatment ($n = 5512$), no modifications were made and 20.2% were suspended early, while an antibiotic adjustment was made in 14.2% of the prescriptions. No statistically significant changes were detected over time regarding antibiotic adjustment, early suspension, or absence/presence of a change in antibiotics. Figure 3 (Plot 2) details the evolution of these parameters over time. Antibiotic adjustments were more frequent for inside-PICU-acquired HAIs (20.4%) than for outside-PICU-acquired HAIs (15.5%) and community-acquired infections (10.7%), with $p < 0.001$. Early suspension was more frequent in suspected community-acquired infections (21.8%) than in inside-PICU-acquired HAIs (20.5%) and outside-PICU-acquired HAIs (16.1%), with $p < 0.001$.

The main indication of the 1,189 antibiotic adjustments was reducing the antibiotic spectrum in favor of a narrower one ($n = 485$, 40.8%), followed by a poor clinical evolution ($n = 349$, 29.4%) and a need to increase the antibiotic spectrum ($n = 159$, 13.4%). Figure 5 represents the evolution over time regarding the different reasons for switching antibiotics. Upon comparing the two periods, statistically significant differences were detected regarding the reduction of the antibiotic spectrum (2014–2016, 37.6% vs. 2017–2019, 43.3%; $p = 0.045$), without clear differences regarding the other items: increasing the spectrum, 13.7% vs. 12.9%, $p = 0.696$; poor clinical outcome, 31.9% vs. 27%, $p = 0.062$; new resistances, 1.6% vs. 0.8%, $p = 0.227$; and toxicity, 3.5% vs. 4.4%, $p = 0.426$.

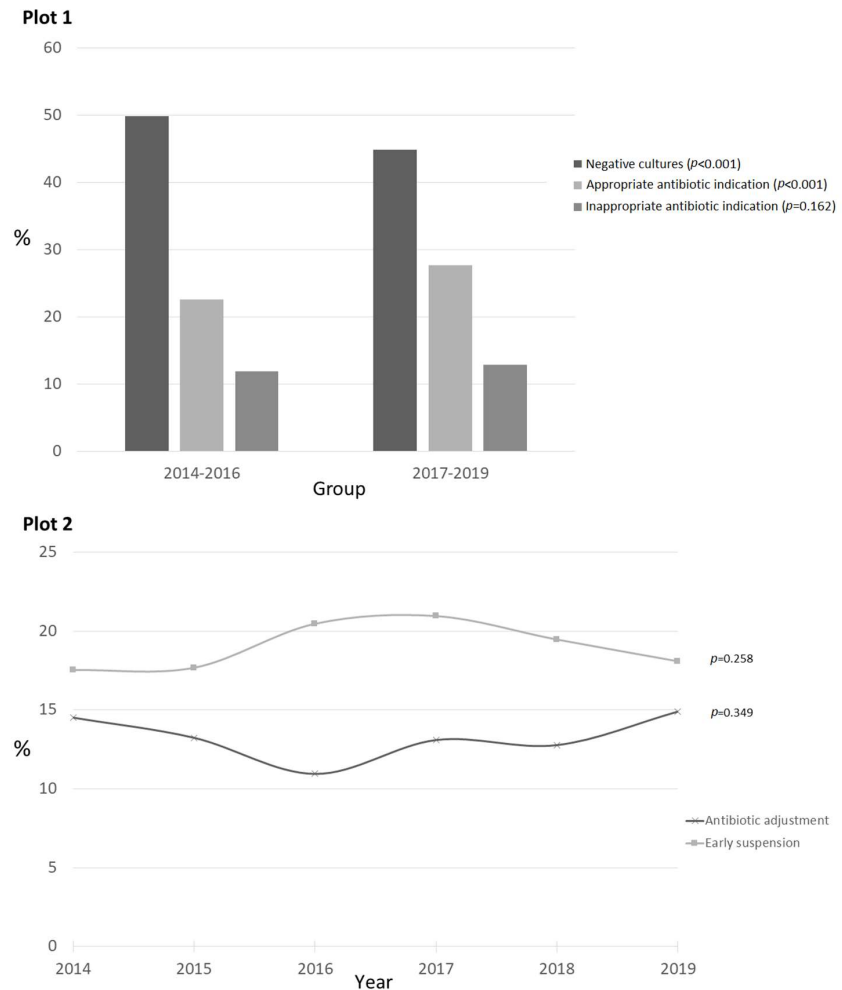


Figure 4. Regarding empirical antibiotic prescriptions, Plot 1 compares the accuracy of the antibiotic indications between the two time periods (2014–2016 vs. 2017–2019). It includes the proportion of appropriate antibiotic indications, inappropriate indications, and cases with negative cultures. Plot 2 represents the evolution over time of the need for antibiotics to be adjusted and suspended early in empirical indications.

Reducing the antibiotic spectrum was more frequent for inside-PICU-acquired HAIs (44%) than for community-acquired infections (39.9%) and outside-PICU-acquired HAIs (37.7%), with $p = 0.049$.

Out of the 9013 antibiotic courses prescribed for a suspected infection, de-escalation was practiced in 5.4% ($n = 485$) of the cases. Antibiotic adjustment due to poor clinical evolution was more frequent in community-acquired infections (32.9%) and outside-PICU-acquired HAIs (32.8%) than in inside-PICU-acquired HAIs (22.8%), with $p = 0.004$. The increase of the antibiotic spectrum was more frequent in inside-PICU-acquired HAIs (17.5%) and outside-PICU-acquired HAIs (14.9%) than in community-acquired infections (8.7%), with $p = 0.001$.

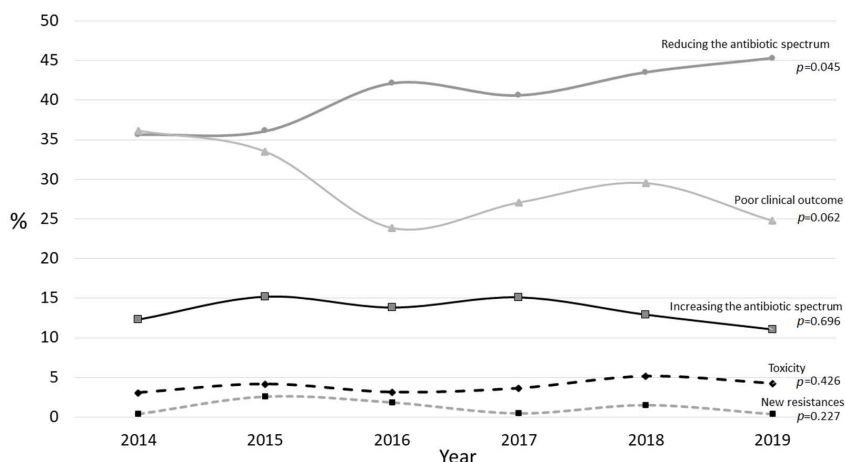


Figure 5. Representation of the evolution of the different reasons for switching antibiotics in those patients who required an adjustment of their antibiotic therapy.

4. Discussion

To the best of our knowledge, this is the first prospective multicenter study conducted in PICUs that provides an in-depth evaluation of the total antibiotic consumption for both community-acquired infections as well as HAIs. Our results demonstrate a significant increase in appropriate antibiotic use and also a reduction in antibiotic utilization, either by early suspension or antibiotic treatments being adjusted to target a narrower spectrum, attributable to the implementation of AMS programs.

Despite efforts to control antimicrobial use, the number of antibiotic prescriptions written for hospitalized children continue to increase. In 2008, Gerber et al. [19] reported, using a retrospective cohort from 40 independent children's hospitals in the US, that 60% of children received at least one antibiotic during their hospitalization, with an average of 468/1,000 inpatient-days spent on antibiotics. Similarly, in 2016, the Global Point Prevalence Survey showed that at least 37% of children were given an antibiotic in pediatric inpatient settings, with the highest antimicrobial use being up to 61% in the PICU [20–22]. This was also reflected in the European Surveillance of Antimicrobial Consumption point prevalence survey in 2008, which demonstrated that at least 32% of children received one or more antimicrobials, with third-generation cephalosporins as the leading therapeutical group in pediatric units [23].

Notably, in our sample, up to 74.2% of patients admitted to PICUs received at least one antibiotic. The leading indication was surgical prophylaxis; therefore, an effort needs to be made to decrease the duration of this antibiotic prescription, according to international guidelines. Nevertheless, it is likely that the higher proportion of antibiotic use that we detected may be influenced by the high complexity of the care centers included in our study.

Upon evaluating the impact of AMS programs on antibiotic use over 6 years, comparing the first period in which only a small proportion of the PICUs had an AMS program with the second period in which 84% had adopted one, in our study we have seen a statistically significant decrease in the antibiotic use ratio and an increase both in the antibiotic-free days ratio and the global antibiotic-free days ratio. Di Pentima et al. [24], lauding the benefits of AMS programs, reported a total decrease of 38% in the use of antibiotics over 3 years in a 180-bed tertiary care pediatric hospital. While this demonstrated the significant impact these programs can have as regards reducing antimicrobial use, this study did not specify the impact on PICUs. Another study by Renk et al. [25] assessed the effect and safety of a once-weekly ward round carried out by pediatric infectious disease physicians, looking at antibiotic consumption in a 14-bed multidisciplinary PICU in Germany, mea-

suring antimicrobial utilization by days of therapy (DoT) per 1000 patient-days (PDs); it reported an 18% reduction of DoT/1000 PD in the period following the implementation of the AMS program.

As regards the use of broad-spectrum antibiotics, we found that cefotaxime was the most commonly used antibiotic to treat community-acquired infections because of its broad coverage for invasive bacterial disease. Regarding HAIs, the fact that meropenem was more commonly used for outside-PICU-acquired HAIs than for inside-PICU-acquired HAIs (for which the most-used antibiotics were piperacillin–tazobactam and vancomycin) was surprising, as this is mostly used for serious nosocomial infections that are more likely to be contracted in ICUs. This is probably attributable to a greater effort to implement AMS programs in PICUs than in general wards.

The number of antibiotics prescribed empirically was very high (85.6%). Pathogen-targeting therapy was greater for HAIs, most likely due to the poor performance of blood cultures in pediatric patients infected in the community. In fact, when analyzing the rates of appropriate antibiotic use, in 45.7% of the prescriptions it was impossible to detect whether antibiotic therapy was actually appropriate because of negative cultures, with a significantly lower percentage of negative cultures shown for inside-PICU-acquired HAIs.

Comparing the two different periods, we saw a significant increase in terms of appropriate antibiotic use, with a decreasing trend in the use of antibiotics in patients with negative cultures.

An important finding in our study was that up to 20.2% of the antibiotics were discontinued early. In addition, modifications were made to the antibiotic therapy in up to 14.2% of the cases where these were prescribed. The main cause for this adjustment (40.8%) was de-escalation in favor of a narrower spectrum, which was significantly more frequently seen with inside-PICU-acquired HAIs. Ying Guo et al. [26] performed a meta-analysis that reported a de-escalation rate of 39.5% for the antibiotics used in adult patients with severe sepsis and this did not have a detrimental impact on mortality. Furthermore, in a recent publication, Battula et al. [27] reported a de-escalation in 59% of the episodes of sepsis admitted to PICUs and concluded that this strategy appears to be safe.

We also found a statistically significant increase in de-escalation being carried out during the second period, attributable to AMS interventions in physicians' prescriptions. In line with our observations, Al-Omari et al. [28] stated that just one year after the implementation of AMS programs at four tertiary hospitals, the use of broad-spectrum antibiotics trended downward. García-Rodríguez et al. [29], in a descriptive pre–post interventional study on the use of meropenem, observed that the appropriateness of meropenem prescriptions and the de-escalation from meropenem treatment to narrower-spectrum antibiotics improved progressively over time after an AMS intervention [30–32], leading to a significant decrease in meropenem consumption. In our experience, the implementation of comprehensive AMS strategies does modify physicians' behavior and understanding of the importance of early antibiotic de-escalation and withdrawal as one of the tenets of AMS [25].

We acknowledge that our study has some limitations. We report a progressive increase in the number of PICUs that implemented AMS programs; by 2016, 55% of these centers had established such programs. We expect the effects of these programs on antibiotic policies to be less remarkable for those units with a short trajectory.

Another limitation was the fact that we did not assess the impact that maximum PICU occupancy may have on antibiotic prescription, as this phenomenon occurs during the winter season. On the other hand, the sample is very homogeneous because we compared the same months during each year and the healthcare centers included were of the same complexity, with no major changes in staff and patient structure in the PICUs included.

There is a clear association between antibiotic use and antibiotic resistance, but there is much less evidence to support the concept that reducing antibiotic use actually leads to improvements in antibiotic susceptibilities [33]. The clearest and strongest evidence regarding the impact of AMS on antimicrobial resistance is in *Clostridium difficile*-associated diarrhea [34,35], but there is also increasing evidence suggesting that appropriate antibiotic use

can decrease the incidence of resistant Gram-negative bacilli, such as vancomycin-resistant enterococci [36,37].

Antibiotics exert selection pressures on bacterial populations, thus contributing to the development of antibiotic-resistant bacteria. Removing this pressure, however, does not guarantee that the resident microflora will lose the antibiotic-resistance genes. Cook et al. [33] reported the successful implementation of an AMS program, reducing the use of broad-spectrum antibiotics, but saw very little change in the antimicrobial susceptibilities of common Gram-negative pathogens. The assessment of the effect that AMS programs have with respect to changing bacterial susceptibilities remains a challenge for us to tackle in the future.

AMS programs may be considered as pivotal contemporary healthcare policies which have some of the greatest impacts on both patient outcomes and healthcare costs. They should thus be a top priority for all healthcare providers, otherwise there may be serious long-term impacts whose ramifications we cannot currently comprehend. In today's clinical environment, especially in pediatric areas, antimicrobials are being unnecessarily prescribed to treat mainly viral infections, which implies not only an unnecessary cost but a risk to patients as well as to public health.

We have already emphasized the importance of antibiotic stewardship programs in PICUs. Our results show that AMS programs are related to prescribing appropriate antibiotics and also to reducing the use of broad-spectrum antibiotics, which could be the key to slowing the development of antimicrobial resistance. Moreover, after the implementation of AMS programs, we found a statistically significant increase in the number of antibiotics that were adjusted to target a narrower spectrum, which is a practice that has consequences for public health.

5. Conclusions

Our study highlights the importance of implementing AMS programs, which have been shown to be effective in reducing antimicrobial utilization, altering prescribing behavior and encouraging the appropriate use of antibiotics. This will help our healthcare systems better tackle both current and future challenges, such as controlling antimicrobial resistance. Further studies are required on clinical outcomes, hospital costs, indirect expenses such as antibiotic side effects, earlier transitions to oral therapy, length of hospital stay, and readmissions. In addition, future long-term studies are needed that focus mainly on mortality and antimicrobial resistance in the pediatric population.

Author Contributions: Conceptualization, methodology, and validation, E.F.-R. and I.J.; software, formal analysis, investigation, and resources, E.F.-R., S.B.-P., S.M.U.-T., L.P.-T. and I.J.; data curation, E.F.-R., S.B.-P., I.J., J.C.d.C.-V., A.B.-A., M.S.-B., S.B.-H., M.N.-M., S.M.U.-T., L.P.-T., E.M.-A., C.S., Y.P.-L. and the Pediatric-ENVIN-HELICS Study Group; writing—original draft preparation, E.F.-R., A.C.I.-P. and M.G.-A.; writing—review and editing, E.F.-R., A.C.I.-P. and M.G.-A.; visualization, supervision, project administration, and funding acquisition, S.B.-P. and I.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Sant Joan de Déu Hospital (protocol code: SEM-ANT-2015-01; date of approval: 13 November 2015). The study was also approved by all the participating hospitals.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the epidemiological nature of the study and because patients were not directly involved.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: Spanish Society of Pediatric Intensive Care (SECIP); Pediatric-ENVIN-HELICS Study Group (infoenvin@gmail.com). The members that were not included among the main authors of this article are the following: Laura Herrera-Castillo, María Laplaza-González, Magda Campins-Martí, José Domingo López-Castilla, Paula Madurga-Revilla, Sonia Sanchiz-Cárdenas, Patricia García-Soler, Concepción Zazo-Sanchidrian, Cristina Calvo-Monge, Ana Coca-Pérez, Mónica Elena Valerón-Lemaur, Begoña de Miguel-Laviser, Manuel Ortiz-Pallarés, Silvia Sánchez-Pérez, Sonia Brió-Sanagustin, José Sebastián León-González, José Manuel Sánchez-Granados, Laura Castells-Vilella, Ana Belén Jiménez-Jiménez, and Ana Abril-Molina.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funding entities had no role in the design of the study; the collection, analysis, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Armstrong, G.L.; Conn, L.A.; Pinner, R.W. Trends in Infectious Disease Mortality in the United States During the 20th Century. *J. Am. Med. Assoc.* **1999**, *281*, 61–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Antão, E.M.; Wagner-Ahlf, C. Antibiotic resistance: A challenge for society. *Bundesgesundheitsblatt Gesundh. Gesundh.* **2018**, *61*, 499–506. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Rodríguez-Baño, J.; Paño-Pardo, J.R.; Alvarez-Rocha, L.; Asensio, Á.; Calbo, E.; Cercenado, E.; Cisneros, J.M.; Cobo, J.; Delgado, O.; Garnacho-Montero, J.; et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2012**, *30*, 22.e1–22.e23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ruiz, J.; Ramirez, P.; Gordon, M.; Villarreal, E.; Frasset, J.; Poveda-Andres, J.; Salavert-Lletí, M.; Catellanos, A. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med. Intensiv.* **2018**, *42*, 266–273. [[CrossRef](#)]
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. *US Dep. Health Hum. Serv. CDC* **2019**. Available online: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html> (accessed on 11 April 2020).
6. Tiszai-Szucs, T.; Mac Sweeney, C.; Keaveny, J.; Bozza, F.A.; Hagan, Z.O.; Martin-Loeches, I. Feasibility of Antimicrobial Stewardship (AMS) in Critical Care Settings: A Multidisciplinary Approach Strategy. *Med Sci.* **2018**, *6*, 40. [[CrossRef](#)]
7. Velasco-Arnaiz, E.; Simó-Nebot, S.; Ríos-Barnés, M.; López Ramos, M.G.L.; Monsonís, M.; Urrea-Ayala, M.; Jordan, I.; Mas-Comas, A.; Casadevall-Llandrich, R.; Ormazábal-Kirchner, D.; et al. Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program in Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in a Referral Children’s Hospital. *J. Pediatr.* **2020**, *225*, 222–230.e1. [[CrossRef](#)]
8. Newland, J.G.; Hersh, A.L. Purpose and Design of Antimicrobial Stewardship Programs in Pediatrics. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2010**, *29*, 862–863. [[CrossRef](#)]
9. Navas, A.L. Informe Anual PRAN. Junio 2019—Junio 2020. *2020*, p. 38. Available online: https://resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_anual_pran_2019_2020_0.pdf?file=1&type=node&id=577&force=0 (accessed on 8 August 2020).
10. Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance. Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units Protocol 6.1. *Eur. Cent. Dis. Control.* **2004**, *1*, 1–51. Available online: https://www.sicsag.scot.nhs.uk/hai/helics_protocol.pdf (accessed on 17 October 2019).
11. SEMICYUC. MANUAL DE “ESTUDIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN UCI” (ENVIN-HELICS) Abril de 2016 Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis de SEMICYUC. 2016. Available online: https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2020.pdf (accessed on 20 November 2019).
12. Jordan García, I.; Esteban Torné, E.; Bustinza Arriortua, A.; de Carlos Vicente, J.C.; García Soler, P.; Concha Torre, J.A.; Flores González, J.C.; Madurga Revilla, P.; Palomar Martínez, M.; VINCIP Study Group. Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2016**, *34*, 286–292. [[CrossRef](#)]
13. Briassoulis, P.; Briassoulis, G.; Christakou, E.; Machaira, M.; Kassimis, A.; Barbaressou, C.; Nikolaou, F.; Sdougka, M.; Gikas, A.; Iliá, S. Active Surveillance of Healthcare-associated Infections in Pediatric Intensive Care Units: Multicenter ECDC HAI-net ICU protocol (v2.2) implementation, antimicrobial resistance and challenges: Multicenter ECDC HAI-net ICU protocol (v2.2) implementation, antimicrobial resistance and challenges. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2021**, *40*, 231–237. [[CrossRef](#)]
14. Elnasser, Z.; Obeidat, H.; Amarin, Z. Device-related infections in a pediatric intensive care unit: The Jordan University of Science and Technology experience. *Medicine (Baltimore)* **2021**, *100*, e27651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Gould, C.V.; Umscheid, C.A.; Agarwal, R.K.; Kuntz, G.; Pegues, D.A.; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Prevention of Catheter-associated Urinary Tract Infections 2009. *Guidel. Prev. Catheter Urin. Tract. Infect.* **2019**, 1–61. Available online: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/cauti-guidelines-H.pdf> (accessed on 7 July 2019).
16. O’Grady, N.P.; Alexander, M.; Burns, L.A.; Dellinger, E.P.; Garland, J.; Heard, S.O.; Lipsitt, P.A.; Masur, H.; Mermel, L.A.; Pearson, M.L.; et al. Guideline Intravascular Catheter-Related Infection, 2011. *Cent. Dis. Control Prev.* **2017**, 1–80. Available online: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/bsi-guidelines-H.pdf> (accessed on 18 January 2018).

17. Grant, M.J.; Hardin-Reynolds, T. Preventable Health Care–Associated Infections in Pediatric Critical Care. *J. Pediatr. Intensiv. Care* **2015**, *4*, 079–086. [CrossRef]
18. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of Healthcare-Associated Infections and Prevention Indicators in European Intensive Care Units—HAI-Net ICU Protocol Version 2.2*; European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm, Sweden, 2017; pp. 1–55. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HAI-Net-ICU-protocol-v2.2_0.pdf (accessed on 18 February 2018).
19. Gerber, J.S.; Newland, J.G.; Hall, M.; Thurm, C.; Prasad, P.A.; Feudtner, C.; Zaoutis, T.E. Variability in Antibiotic Use at Children’s Hospitals Throughout the United States HHS Public Access. *Pediatrics* **2010**, *126*, 1067–1073. [CrossRef] [PubMed]
20. Versporten, A.; Bielicki, J.; Drapier, N.; Sharland, M.; Goossens, H.; Calle, G.M.; Garrahan, J.P.; Clark, J.; Cooper, C.; Blyth, C.C.; et al. The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: Developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71*, 1106–1117. [CrossRef] [PubMed]
21. Araujo da Silva, A.R.; Albernaz de Almeida Dias, D.C.; Marques, A.F.; Biscaia di Biase, C.; Murni, I.K.; Dramowski, A.; Sharland, M.; Huebner, J.; Zingg, W. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: A systematic review. *J. Hosp. Infect.* **2018**, *99*, 117–123. [CrossRef] [PubMed]
22. Ansari, F.; Erntell, M.; Goossens, H.; Davey, P. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *49*, 1496–1504. [CrossRef]
23. Amadeo, B.; Zarb, P.; Muller, A.; Drapier, N.; Vankerckhoven, V.; Rogues, A.-M.; Davey, P.; Goossens, H.; on behalf of the ESAC III Hospital Care Subproject Group. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: Paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**, *65*, 2247–2252. [CrossRef]
24. Di Pentima, M.C.; Chan, S.; Hossain, J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children’s hospital. *Pediatrics* **2011**, *128*, 1062–1070. [CrossRef]
25. Renk, H.; Sarmisak, E.; Spott, C.; Kumpf, M.; Hofbeck, M.; Hölzl, F. Antibiotic stewardship in the PICU: Impact of ward rounds led by paediatric infectious diseases specialists on antibiotic consumption. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–8. [CrossRef]
26. Guo, Y.; Gao, W.; Yang, H.; Ma, C.; Sui, S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung J. Acute Crit. Care* **2016**, *45*, 454–459. [CrossRef]
27. Battula, V.; Krupanandan, R.K.; Nambi, P.S.; Ramachandran, B. Safety and Feasibility of Antibiotic De-escalation in Critically Ill Children With Sepsis—A Prospective Analytical Study From a Pediatric ICU. *Front. Pediatr.* **2021**, *9*, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
28. Al-Omari, A.; Al Mutair, A.; Alhumaid, S.; Salih, S.; Alanazi, A.; Albarsan, H.; AbouRayan, M.; Al Subaie, M. The impact of antimicrobial stewardship program implementation at four tertiary private hospitals: Results of a five-years pre-post analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* **2020**, *9*, 1–9. [CrossRef] [PubMed]
29. García-Rodríguez, J.F.; Bardán-García, B.; Peña-Rodríguez, M.F.; Álvarez-Díaz, H.; Mariño-Callejo, A. Meropenem antimicrobial stewardship program: Clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2019**, *38*, 161–170. [CrossRef] [PubMed]
30. Smith, M.J.; Gerber, J.S.; Hersh, A.L. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **2015**, *4*, e127–e135. [CrossRef]
31. Adams, S.M.; Ngo, L.; Morphew, T.; Babbitt, C.J. Does an Antimicrobial Time-Out Impact the Duration of Therapy of Antimicrobials in the PICU? *Pediatr. Crit. Care Med.* **2019**, *20*, 560–567. [CrossRef]
32. Aizawa, Y.; Suwa, J.; Higuchi, H.; Fukuoka, K.; Furuichi, M.; Kaneko, T.; Morikawa, Y.; Okazaki, K.; Shimizu, N.; Horikoshi, Y. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **2018**, *7*, e156–e159. [CrossRef]
33. Cook, P.P.; Catrou, P.G.; Christie, J.D.; Young, P.D.; Polk, R.E. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *53*, 853–859. [CrossRef]
34. Talpaert, M.J.; Rao, G.G.; Cooper, B.S.; Wade, P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 2168–2174. [CrossRef]
35. Aldeyab, M.A.; Kearney, M.P.; Scott, M.G.; Aldiab, M.A.; Alahmadi, Y.M.; Elhajji, F.W.D.; Magee, F.A.; McElnay, J.C. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2988–2996. [CrossRef]
36. Fishman, N. Antimicrobial Stewardship. *Am. J. Med.* **2006**, *119* (Suppl. S1), 53–61. [CrossRef]
37. Dellit, T.H. Summary of the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Infect. Dis. Clin. Pract.* **2007**, *15*, 263–264. [CrossRef]



DISCUSIÓN CONJUNTA

DISCUSIÓN CONJUNTA

Los artículos que aporta esta tesis son de los más importantes llevados a cabo en pacientes críticos pediátricos en Europa en relación a las IRAS, puesto que son estudios prospectivos, multicéntricos y que se han desarrollado bajo unas definiciones y metodología común. Como aspectos novedosos la tesis aporta datos de un elevadísimo número de pacientes en cuanto a la epidemiología y los factores de riesgo de las IRAS asociadas a dispositivos, la evolución de la incidencia de las IRAS en pediatría tras la implementación de los “Proyectos Zero”, se evalúa el consumo total de antibióticos para el tratamiento tanto de infecciones comunitarias como de IRAS, así como la adecuación de las prescripciones, y además analiza el impacto de los PROA en la tasa de suspensión precoz y el ajuste de los antibióticos a un espectro menor.

Diferentes organizaciones han realizado grandes esfuerzos para prevenir y controlar las IRAS en todo el mundo. Los datos disponibles varían enormemente dependiendo del nivel socioeconómico de los distintos países. Como describe la Organización Mundial de la Salud (85,86), se dispone de muy pocos datos sobre las tasas de IRAS en la gran mayoría de los países de ingresos bajos y medios. Sin embargo, lo que podemos extraer de esos datos es que las tasas de IRAS en esas UCIs son al menos 2-3 veces superiores a las de las UCIs de los países de ingresos altos (42,7 episodios por 1000 días-paciente frente a 17 episodios por 1000 días-paciente). El número de IRAS asociadas a dispositivos (IRAS-AD) en nuestro estudio que aporta los datos de población pediátrica del registro ENVIN, fue inferior al de pacientes adultos del mismo registro, lo que contrasta con otros estudios que incluyen pacientes pediátricos similares ingresados en UCIP (87-91). Por ejemplo, un estudio que incluye pacientes ingresados en cuatro UCIP griegas (88) describe una tasa global de IRAS de 18,3 por 1000 días-paciente, casi el triple de la tasa hallada en nuestro estudio (6,3 por 1000 días-paciente).

Un punto a destacar de la presente tesis es que incluye el análisis de factores de riesgo intrínsecos de los pacientes pediátricos, para los que existe poca literatura publicada.

En estudios previos (30,92–95) se ha observado que la menor edad es un factor de riesgo de IRAS-AD. En nuestra población se observó que los pacientes que desarrollaron una IRAS tenían una mediana de edad 37 meses menor (45 meses frente a 8 meses). Además, se dividió la muestra según la edad y se objetivó que la incidencia acumulada para cada IRAS-AD era mayor en los niños menores de 2 años, lo que podría deberse a que en este periodo de edad el riesgo para la enfermedad bacteriana invasiva es mayor. En el análisis multivariante, la edad no resultó ser un factor de riesgo independiente para las IRAS.

Se encontraron dificultades para poder comparar nuestros datos de escala de gravedad y predicción de mortalidad, debido a la heterogeneidad de las *escalas* utilizadas en la literatura. Hatachi et al. (96) describieron una media de PIM2 entre los pacientes con IRAS-AD que era casi el doble que entre los pacientes sin IRAS-AD. El *score* PRISM III recogido en el registro ENVIN-HELICS pediátrico reveló que una puntuación más alta era un factor de riesgo independiente de IRAS (OR 1,03; IC 95%: 1,02-1,04). Esto se debió probablemente a que una mayor gravedad de la enfermedad conlleva una alta densidad de intervenciones terapéuticas invasivas al ingreso, lo que supone un mayor ratio de utilización de dispositivos y una estancia prolongada en la UCIP, lo que se traduce en una mayor tasa de infección (96,97).

Un estudio realizado en niños ingresados en la UCIP de Brasil e Italia describió que el 93,3% de los casos de pacientes con IRAS eran niños que presentaban comorbilidades previas (94). Esto concuerda con nuestro estudio, en el que la presencia de una comorbilidad aumentó el riesgo de IRAS en 1,5 (OR 1,5; IC 95%: 1,2-2,0). Esto podría explicarse por el hecho de que los niños con patologías crónicas están frecuentemente en contacto con los centros sanitarios, y también pueden tener un mayor riesgo de evolución tórpida de las enfermedades, lo que implica un mayor uso de dispositivos. Además, se ha demostrado que las comorbilidades son un factor de riesgo para las bacterias multirresistentes (98), lo que puede dificultar mucho el tratamiento de estas infecciones.

En el análisis multivariante, el factor de riesgo intrínseco independiente más importante asociado a las IRAS-AD fue la colonización por bacterias multi-resistentes (BMR) (OR 20,4; IC 95%: 14,3-29,1). En un estudio reciente de Girona et al. (98), el 22,5% de las IRAS diagnosticadas en la UCIP de un hospital terciario fueron causadas por BMR. Como muestran nuestros datos, las BMR más comunes también fueron las enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL) (36,8%), y la infección más frecuente fue la BRCVC.

Respecto a los factores de riesgo extrínsecos resulta innegable que la exposición a dispositivos supone un factor de riesgo importante para la adquisición de IRAS en las UCIs, tal y como demuestra nuestro artículo, y las graves consecuencias que este tipo de infecciones tienen en los niños son incuestionables (54,87-89). En nuestra población los pacientes con IRAS tuvieron una mayor estancia en la UCIP y una mayor exposición a dispositivos estadísticamente significativa, al igual que el estudio publicado por De Mello et al. (93), en el que cada día de uso de ventilador en una UCIP aumentaba el riesgo de adquirir una IRAS en un 16%.

La recepción de antibióticos durante la estancia en la UCIP destacaba como otro factor de riesgo para la adquisición de IRAS (99). Por lo que se debe insistir en la importancia de una adecuada política de uso de antibióticos asociada a la adhesión a programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA).

En cuanto a la evolución de la prevalencia de IRAS en UCI tras la implementación de paquetes de medidas destinadas a su erradicación (también conocidos como “*bundles*”), numerosas publicaciones destacan una disminución significativa en todas las tasas (25). Estos proyectos promueven mejores políticas del uso de dispositivos: como la disminución de la indicación de los mismos, y la disminución del número de días de exposición (43,49,50).

Nuestros resultados ponen de manifiesto una disminución significativa de un 14,3% en los episodios de IRAS ($p=0,011$) y de un 10,2% en las tasas de IRAS-AD ($p=0,061$) tras la implementación de los “Proyectos Zero” (90).

La densidad de incidencia global en los años del estudio fue: de 2,46 episodios de BRCVC por cada 1000 días de CVC (4,55 episodios de bacteriemia primaria), de 5,75 episodios de NAVM por cada 1000 días de VM y de 3,6 episodios de ITU-SU por cada 1000 días de SU.

Comparamos los periodos pre y post implementación de los “Proyectos Zero” en las UCIP y observamos una disminución de todas las densidades de incidencia acompañando a las medidas aplicadas.

Respecto al cumplimiento de los objetivos principales de los “Proyectos Zero”, resulta satisfactorio comprobar que en el entorno pediátrico el objetivo de disminuir la densidad de incidencia de NAVM a <7 episodios por cada 1000 días de VM se cumple de forma global en los años del estudio (56).

Sin embargo, aún quedan retos en la prevención de la BP y de la ITU-SU para llegar a los objetivos de disminución de los episodios de infección a <3 y $<2,7$ respectivamente. Aunque las cifras han mejorado a lo largo de los años, en pediatría es especialmente difícil disminuirlas, probablemente por la ratio superior de utilización de dispositivos por la idiosincrasia del paciente pediátrico.

Por otro lado, nuestros resultados mostraron que todas estas medidas aplicadas en los “Proyectos Zero” también condujeron a una disminución de otros factores de riesgo de IRAS como es el uso de antibióticos durante la estancia en UCIP. Probablemente secundario a la disminución de las tasas de IRAS-AD.

A partir de nuestros resultados, cabe destacar la importancia de los paquetes de cuidados para la prevención de IRAS en las UCIP. Los resultados de nuestro estudio muestran que dichos paquetes de medidas están relacionados con una disminución significativa de los episodios de IRAS y de las tasas de IRAS-AD, lo que no puede sino mejorar los resultados de nuestros pacientes en términos de una menor duración de la estancia, menor uso de antibióticos, menor aparición de nuevas bacterias multirresistentes y una menor morbilidad y mortalidad, con enormes implicaciones para los pacientes, sus familias y la salud pública.

Un punto crucial en el manejo de las infecciones y en concreto de las IRAS, es la correcta utilización de la antibioterapia y el cumplimiento de las guías de práctica clínica. A pesar de los esfuerzos por controlar el uso de antimicrobianos, el número de prescripciones de antibióticos en niños hospitalizados sigue aumentando. En 2008, Gerber et al. (100) estudiaron una cohorte retrospectiva de 40 hospitales infantiles independientes de los Estados Unidos, e informaron de que el 60% de los niños recibieron al menos un antibiótico durante su hospitalización, con un promedio de 468 dólares/1.000 días de hospitalización gastados en antibióticos. Del mismo modo, en 2016, la Encuesta Global de Prevalencia Puntual mostró que al menos el 37% de los niños recibieron un antibiótico en los entornos de hospitalización pediátrica, siendo el mayor uso de antimicrobianos de hasta el 61% en la UCIP (101–103). Esto también se reflejó en la encuesta de prevalencia puntual “*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*” de 2008, que demostró que al menos el 32% de los niños recibían uno o más antimicrobianos, siendo las cefalosporinas de tercera generación el grupo terapéutico líder en las unidades pediátricas (104).

Cabe destacar que, en nuestra muestra, hasta el 74,2% de los pacientes ingresados en UCIP recibieron al menos un antibiótico. La principal indicación fue la profilaxis quirúrgica, por lo que es necesario realizar un esfuerzo para disminuir la duración de esta prescripción antibiótica, de acuerdo con las guías internacionales. No obstante, es probable que la mayor proporción de uso de antibióticos que detectamos pueda estar influida por la alta complejidad de los centros asistenciales incluidos en nuestro estudio.

El número de antibióticos prescritos empíricamente fue muy elevado (85,6%). La terapia dirigida al patógeno fue mayor en el caso de las IRAS, muy probablemente debido al mal rendimiento de los hemocultivos en los pacientes pediátricos infectados en la comunidad. De hecho, al analizar las tasas de uso apropiado de antibióticos, en el 45,7% de las prescripciones fue imposible detectar si la terapia antibiótica era realmente apropiada debido a la negatividad de los cultivos, mostrándose un porcentaje significativamente menor de cultivos negativos para las IRAS adquiridas dentro de la UCIP.

En cuanto al uso de antibióticos de amplio espectro, se observó que la cefotaxima era el antibiótico más utilizado para tratar las infecciones adquiridas en la comunidad que ingresaron en UCIP. Las “*guidelines*” a nivel internacional recomiendan el uso de una cefalosporina de tercera generación, debido a su amplia cobertura para la enfermedad bacteriana invasiva (105).

En el caso de los pacientes complejos o con exposición hospitalaria reciente o actual, la recomendación de las “*guidelines*” es que deben recibir un tratamiento empírico que tenga en cuenta la exposición antimicrobiana reciente, las enfermedades subyacentes concomitantes, la insuficiencia orgánica crónica, los dispositivos permanentes, la presencia de inmunosupresión, así como la infección o colonización reciente conocida por patógenos específicos (106). En nuestra muestra se utilizó con mayor frecuencia meropenem para el tratamiento de las IRAS adquiridas fuera de la UCIP que para las adquiridas dentro de la UCIP, donde los antibióticos más utilizados fueron piperacilina-tazobactam y vancomicina. Este hecho fue sorprendente, ya que meropenem se utiliza sobre todo para infecciones nosocomiales graves que es más probable que se contraigan en las UCIP. Este hecho es probablemente atribuible a un mayor esfuerzo por implantar los PROA en las UCIP que en las plantas de hospitalización, incluidos los servicios de Oncología y Hematología pediátricos. Las “*guidelines*” más recientes sobre el tratamiento antibacteriano empírico de la neutropenia febril pediátrica de alto riesgo recomiendan una monoterapia con un betalactámico antipseudomónico, una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenem (107). Ante la posible elección entre los citados antimicrobianos, conviene recordar que el abuso de los carbapenemes ha generado el problema global de salud pública al que nos enfrentamos hoy en día por la aparición de microorganismos resistentes a carbapenemes, en su mayoría bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas. Las infecciones por este tipo de bacterias son cada vez más prevalentes en niños y conllevan una elevada mortalidad, dada la escasez de terapias antibióticas alternativas con indicación aprobada en población pediátrica (108,109).

En nuestro estudio evaluamos el impacto de los programas de optimización de uso de antibioterapia (PROA) sobre el uso de antimicrobianos en UCIP, en

cuanto a las tasas de suspensión precoz y reducción del espectro antibiótico. Dividimos la muestra de 6 años en dos periodos para su comparación: un primer periodo de 2014 a 2016 en el que sólo una pequeña proporción de las UCIP disponía de PROA y un segundo periodo de 2017 a 2019 en el que el 84% había adoptado este tipo de programas.

Los resultados demostraron una reducción estadísticamente significativa de la utilización de antibióticos, observándose una disminución de la ratio de uso de antibióticos y un aumento tanto de la ratio de días libres de antibióticos como de la ratio global de días libres de antibióticos.

Además, se demostró un aumento significativo en el uso apropiado de antibióticos, con un aumento de la tasa de suspensión precoz y del porcentaje de antimicrobianos que se ajustan para dirigirse a un espectro menos amplio; todo ello atribuible a la implementación de los PROA.

Di Pentima et al. (110), alabando los beneficios de los programas de AMS, informaron de una disminución total del 38% en el uso de antibióticos a lo largo de 3 años en un hospital pediátrico de atención terciaria con 180 camas. Si bien esto demostró el impacto significativo que pueden tener estos programas en lo que respecta a la reducción del uso de antimicrobianos, este estudio no especificó el impacto en las UCIP. Otro estudio realizado por Renk et al. (111) evaluó en pacientes ingresados en una UCIP multidisciplinar de 14 camas en Alemania, el impacto y la seguridad de una ronda de visitas semanal realizada por un equipo de enfermedades infecciosas pediátrico, que incluía pediatras, microbiólogos y farmacólogos. Se analizó el consumo de antibióticos, midiendo la utilización de antimicrobianos por días de tratamiento (DdT) por 1.000 pacientes-día (DP); y se informó de una reducción estadísticamente significativa, del 18% de DdT/1.000 DP en el periodo posterior a la implantación del PROA.

Al comparar los dos periodos diferentes, observamos un aumento significativo en términos de uso apropiado de antibióticos, con una tendencia decreciente en el uso de antibióticos en pacientes con cultivos negativos.

Un hallazgo importante de nuestro estudio fue que hasta el 20,2% de los antibióticos se suspendieron de forma precoz. Además, se realizaron modificaciones en la terapia antibiótica hasta en un 14,2% de los casos en los que se prescribieron. La principal causa de este ajuste (40,8%) fue la desescalada a favor de un espectro más estrecho, lo que se observó con mucha más frecuencia en las IRAS adquiridas dentro de la UCIP. Ying Guo et al. (112) realizaron un metaanálisis en el que informaron de una tasa de desescalada del 39,5% para los antibióticos utilizados en pacientes adultos con sepsis grave, sin que ello repercutiera negativamente en la mortalidad. Además, en una publicación reciente, Battula et al. (113) informaron de una desescalada en el 59% de los episodios de sepsis ingresados en UCIP y concluyeron que esta estrategia parece ser segura.

También se observó un aumento estadísticamente significativo de la desescalada durante el segundo periodo, atribuible a las intervenciones de los PROA en las prescripciones de los médicos. Muchos estudios han obtenido resultados en consonancia con nuestras observaciones (114–116). Al-Omari et al. (117) afirmaron que sólo un año después de la implantación de PROA en cuatro hospitales terciarios, el uso de antibióticos de amplio espectro tendía a disminuir. García-Rodríguez et al. (118), en un estudio descriptivo pre-post intervención sobre el uso de meropenem, observaron que la adecuación de las prescripciones de meropenem y la desescalada del tratamiento con meropenem a antibióticos de espectro más estrecho mejoraron progresivamente con el tiempo tras una intervención de PROA, lo que condujo a una disminución significativa del consumo de meropenem. Según nuestra experiencia, la aplicación de estrategias integrales de PROA modifica el comportamiento de los médicos y su comprensión de la importancia de la reducción y retirada tempranas de los antibióticos como uno de los principios de los PROA (111).

Existe una clara asociación entre el uso de antibióticos y la resistencia a los mismos, pero hay muchas menos pruebas que apoyen el concepto de que la reducción del uso de antibióticos conduce realmente a mejoras en la susceptibilidad a los antibióticos (119). Las pruebas más claras y sólidas sobre el impacto de los PROA en la resistencia a los antimicrobianos se encuentran en

la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (120,121), pero también hay cada vez más pruebas que sugieren que el uso adecuado de antibióticos puede disminuir la incidencia de bacilos gramnegativos resistentes, como los enterococos resistentes a la vancomicina (122,123).

Los antibióticos ejercen presiones de selección sobre las poblaciones bacterianas, contribuyendo así al desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos. Sin embargo, la eliminación de esta presión no garantiza que la microflora residente pierda los genes de resistencia a los antibióticos. Cook et al. (119) informaron de la aplicación con éxito de un PROA, reduciendo el uso de antibióticos de amplio espectro, pero observaron muy pocos cambios en las susceptibilidades antimicrobianas de los patógenos gram negativos comunes. La evaluación del efecto que tienen los PROA con respecto al cambio de las susceptibilidades bacterianas sigue siendo un reto que deberemos abordar en el futuro.

Los PROA pueden considerarse políticas sanitarias contemporáneas fundamentales que tienen algunas de las mayores repercusiones tanto en los resultados de los pacientes como en los costes sanitarios. Por lo tanto, deberían ser una prioridad absoluta para todos los profesionales sanitarios, ya que de lo contrario podrían producirse graves repercusiones a largo plazo cuyas ramificaciones no podemos comprender en la actualidad. En el entorno clínico actual, especialmente en las áreas pediátricas, se están prescribiendo innecesariamente antimicrobianos para tratar sobre todo infecciones víricas, lo que implica no sólo un coste innecesario sino un riesgo para los pacientes y para la salud pública.

Ya hemos destacado la importancia de los programas de administración de antibióticos en las UCIP. Nuestros resultados muestran que los PROA están relacionados con la prescripción de antibióticos adecuados y también con la reducción del uso de antibióticos de amplio espectro, lo que podría ser la clave para frenar el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos. Además, tras la implantación de los PROA, encontramos un aumento estadísticamente significativo en el número de antibióticos que se ajustaron para dirigirse a un

espectro más estrecho, lo cual es una práctica que tiene consecuencias para la salud pública.

Fortalezas, limitaciones y perspectivas futuras

Aunque estos estudios se realizaron a nivel nacional, no europeo, creemos que contaron con un número suficiente de pacientes y variables para extraer conclusiones relevantes. Reconocemos por otro lado, que nuestro trabajo tiene algunas limitaciones.

Una limitación que encontramos a la hora de comparar nuestros resultados, es que en otros países europeos la prevalencia y la epidemiología de las IRAS es diferente a las españolas. La etiología de las infecciones varía considerablemente en función del país tanto en cuanto a los microorganismos causales como a las tasas de multirresistencias.

Otra limitación es que no existen unas guías europeas de manejo de las IRAS en pediatría, ni unos paquetes de medidas para su prevención dirigidos a este grupo de edad, por lo que su utilización podría ser distinta en los diferentes países.

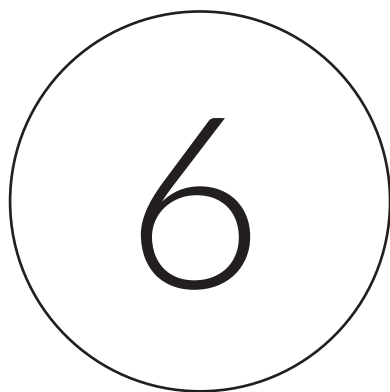
Informamos de un aumento progresivo en el número de UCIP que implementaron los programas de PROA a lo largo de los años del estudio. Como hemos explicado, en 2016 el 55% de las unidades habían establecido dichos programas. Es esperable que los efectos de estos programas sobre las políticas antibióticas hayan sido menos notables en aquellas unidades con una trayectoria corta, pero este no es un marcador que hayamos evaluado.

Otra limitación ha sido la ausencia de evaluación del impacto que puede tener en la prescripción de antibióticos el hecho de que la ocupación de las UCIP se encuentre al máximo, ya que este fenómeno se produce durante la temporada de invierno y el estudio recoge datos de pacientes ingresados de abril a junio. Por otro lado, la muestra es muy homogénea porque comparamos los mismos meses durante cada año y los centros sanitarios incluidos eran de la misma

complejidad, sin grandes cambios en la estructura de personal ni de pacientes en las UCIP incluidas.

La evaluación del efecto que tienen los PROA con respecto al cambio de las susceptibilidades bacterianas sigue siendo un reto que deberemos abordar en el futuro.

Se necesitan más estudios sobre los resultados clínicos, los costes hospitalarios, los gastos indirectos como los efectos secundarios de los antibióticos, las transiciones más tempranas a la terapia oral, la duración de la estancia hospitalaria y los reingresos. Además, se necesitan futuros estudios a largo plazo centrados principalmente en la mortalidad en niños y la resistencia a los antimicrobianos en la población pediátrica.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La conclusión general del proyecto de tesis es la mejora en el conocimiento de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y de su manejo antibiótico en el paciente crítico pediátrico. A continuación, se enumeran las conclusiones en relación con los objetivos específicos de la tesis:

1. La tasa global de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en la muestra analizada es de 6,3 por 1.000 días-paciente, inferior a la reportada en estudios que incluyen pacientes críticos pediátricos.
2. La infección relacionada con la asistencia sanitaria más frecuente es la neumonía asociada a ventilación mecánica con 5,75 episodios por cada 1000 días de ventilación mecánica, seguida de la infección del tracto urinario asociada a sondaje uretral con 3,6 episodios por cada 1000 días de sondaje uretral, y por último la bacteriemia relacionada con catéter venoso central con 2,46 episodios por cada 1000 días de catéter venoso central.
3. La ratio de utilización de dispositivos es mayor para los catéteres venosos centrales que para el resto de dispositivos. Probablemente esto tiene relación con la dificultad que existe en pediatría para canalizar los accesos venosos, especialmente en lactantes.
4. Entre los factores de riesgo intrínsecos para el desarrollo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en el paciente crítico pediátrico destacan la edad menor de 2 años y una mayor gravedad al ingreso. Como factores de riesgo intrínseco independientes se encuentran la colonización por bacterias multirresistentes y tener alguna comorbilidad.
5. No existían estudios que analizaran los factores de riesgo intrínsecos en niños, por lo que los resultados de la tesis podrían utilizarse para desarrollar escalas de riesgo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria que ayuden a estratificar a los pacientes y a proporcionar una medicina más personalizada.

6. Los datos revelan como factores de riesgo extrínsecos, la exposición a dispositivos más prolongada y recibir antibióticos antes y durante el ingreso en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos. Como factor de riesgo extrínseco independiente destaca la necesidad de una intervención quirúrgica urgente durante el ingreso en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos.
7. Los factores de riesgo extrínseco son modificables, por lo que deberían reforzarse los mensajes de retirada precoz de dispositivos y la implementación y seguimiento estricto de los Programas de optimización de uso de antibióticos en las Unidades de cuidados intensivos pediátricos.
8. Los “Proyectos Zero” son eficaces: han demostrado conllevar una disminución de los factores de riesgo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, de los episodios de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y de las densidades de incidencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria asociadas a dispositivos en nuestro estudio.
9. La tasa de uso de antibióticos y la ratio de antibiótico por paciente son elevadas en las Unidades de cuidados intensivos pediátricos nacionales, dado el contexto de gravedad de la muestra analizada.
10. La mayor parte de las prescripciones de antimicrobianos son empíricas y casi en la mitad de los casos los cultivos resultan negativos. Para las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria adquiridas fuera de la Unidad de cuidados intensivos pediátricos destacan el uso de meropenem y la vancomicina; y para las adquiridas en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos la piperacilina-tazobactam y la vancomicina.
11. Los Programas de optimización de uso de antibióticos resultan imprescindibles en las Unidades de cuidados intensivos pediátricos. En este proyecto han demostrado ser eficaces para mejorar la política antibiótica mediante: reducción en la utilización de antibióticos, aumento de la suspensión precoz y del desescalado a un menor espectro antimicrobiano. Esto podría ayudar al sistema sanitario a afrontar mejor los retos actuales y futuros, como el control de la resistencia a los antimicrobianos.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Salud Carlos III. Vigilancia en Salud Pública.[internet] 2020 [citado 14 de febrero de 2023]. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InfeccionesAsistencia.aspx#:~:text=Hablamos%20de%20infecciones%20relacionadas%20con,centro%20de%20media%20o%20larga>
2. ECDC. Related public health topics. [internet] [citado 14 de febrero de 2023]. Healthcare-associated infections. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections>
3. ECDC, Suetens C, Kärki T, Plachouras D. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals: 2016-2017. [Internet]. [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-5>
4. Marty Harris. NICU: Surrogate Womb © Marty Harris [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.medillsb.com/illustration_image_details.aspx?AID=14759&IID=363705
5. ECDC. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units Annual Epidemiological Report 2019 [Internet]. 2019 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-2019>
6. ECDC. Incidence and attributable mortality of healthcare-associated infections in intensive care units 2008-2012. [Internet]. [citado 17 de marzo de 2023]. p. 77. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/incidence-and-attributable-mortality-healthcare-associated-infections-intensive>

7. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Encuesta de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales de España [Internet]. [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Infecciones%20relacionadas%20con%20la%20Asistencia%20Sanitaria/EP-2018-2019%20NACIONAL_web.pdf
8. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia en Salud Pública. [internet] 2020 [citado 14 de febrero de 2023]. IRAS en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informacion-sobre-IRAS-en-Unidades-de-Cuidados-Intensivos-\(UCIs\).aspx](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informacion-sobre-IRAS-en-Unidades-de-Cuidados-Intensivos-(UCIs).aspx)
9. Sociedad española de medicina preventiva salud pública e higiene. Análisis EPINE-EPPS 2017 [Internet]. 2017 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.hartmann.info/-/media/riskprevention/doc/epine-epps_2017_informe_global_de_espana_resumen_0.pdf?la=es-es&hash=FBDBAF1176F9158F161F55C812D3B3CA32F73756
10. SEMICYUC. ENVIN [Internet]. [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://semicyuc.org/envin/>
11. GTEIS SEMICYUC. ENVIN-HELICS [Internet]. [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/>
12. GTEIS SEMICYUC. Informe 2022 del “Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI” (ENVIN- HELICS) [Internet]. 2022 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202022.pdf>

13. GTEIS SEMICYUC. Informe 2020 del “Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI” (ENVIN- HELICS) [Internet]. 2020 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202020.pdf>
14. GTEIS SEMICYUC. Manual de definiciones y términos “Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI” (ENVIN- HELICS) 2023 [Internet]. 2023 [citado 17 de octubre de 2023]. Disponible en: https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2023.pdf
15. Consejo de la Unión Europea. Recomendación sobre la seguridad de los pacientes, en particular la prevención y lucha contra las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria [Internet]. 2009 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-10120-2009-INIT/es/pdf>
16. CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection) [Internet]. 2024 [citado 17 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
17. Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. *Am J Infect Control*. abril de 2010;38(3):237-9.
18. Magill SS, Klompas M, Balk R, Burns SM, Deutschman CS, Diekema D, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Crit Care Med*. noviembre de 2013;41(11):2467-75.
19. CDC. Ventilator-Associated Event (VAE) [Internet]. 2024 [citado 17 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/10-vae_final.pdf

20. CDC. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event [Internet]. 2023 [citado 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>
21. Guitart C, Rodríguez-Fanjul J, Bobillo-Perez S, Carrasco J, Clemente Inarejos E, Cambra F. An algorithm combining procalcitonin and lung ultrasound improves the diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill children: The PROLUSP study, a randomized clinical trial. . *Ped Pulmonology*. marzo de 2021;57(3):711-23.
22. Cecinati V, Brescia L, Tagliaferri L, Giordano P, Esposito S. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;31(11):2869-77.
23. La Torre FPF, Baldanzi G, Troster EJ. Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(4):436-42.
24. Kelly MS, Conway M, Wirth KE, Potter-Bynoe G, Billett AL, Sandora TJ. Microbiology and risk factors for central line-associated bloodstream infections among pediatric oncology outpatients: A single institution experience of 41 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(2):1-12.
25. Ganesan V, Sundaramurthy R, Thiruvanamalai R, Sivakumar VA, Udayasankar S, Arunagiri R, et al. Device-Associated Hospital-Acquired Infections: Does Active Surveillance With Bundle Care Offer a Pathway to Minimize Them? *Cureus*. 7 de noviembre de 2021;13(11):e19331.
26. Almuneef M, Memish ZA, Balkhy HH, Alalem H, Abutaleb A, et al. Ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: a 30-month prospective surveillance. 2014;25(9).

27. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: Risk factors and outcomes. *Pediatrics*. 2002;109(5):758-64.
28. Soussan R, Schimpf C, Pilmis B, Degroote T, Tran M, Bruel C, et al. Ventilator-associated pneumonia: The central role of transcolonization. *J Crit Care*. 2019;50:155-61.
29. Letica-Kriegel AS, Salmasian H, Vawdrey DK, Youngerman BE, Green RA, Furuya EY, et al. Identifying the risk factors for catheter-associated urinary tract infections: A large cross-sectional study of six hospitals. *BMJ Open*. 1 de febrero de 2019;9(2).
30. Becerra MR, Tantaleán J, Suárez V, Alvarado M, Candela J, Urcia F. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr*. 10 de septiembre de 2010;10(66).
31. Abramczyk ML, Carvalho WB, Carvalho S, Medeiros EAS, Paulo S. Nosocomial Infection in a Pediatric Intensive Care Unit in a Developing Country. *BJID*. diciembre de 2003;7(6):375-80.
32. Allegranzi B, Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 15 de enero de 2011;377:228-41.
33. Earle M Jr, Martinez Natera O, Zaslavsky A, Quinones E, Carrillo H, Garcia Gonzalez E, et al. Outcome of pediatric intensive care at six centers in Mexico and Ecuador. *Crit Care Med*. septiembre de 1997;25(9):1462-7.

34. GTEIS SEMICYUC. Informe 2019 del “Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI” (ENVIN- HELICS) [Internet]. 2019 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202019.pdf>
35. Horan T, Gaynes R. Surveillance of nosocomial infections. Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd ed. 2004. 1659-1702 p.
36. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. Am J Infect Control. noviembre de 2008;36(9).
37. Rosenthal VD. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) resources: INICC multidimensional approach and INICC surveillance online system. Am J Infect Control. 1 de junio de 2016;44(6):e81-90.
38. 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. junio de 2008;36(5):309-32.
39. Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods. Am J Infect Control. febrero de 1991;19(1):19-35.
40. Rosenthal VD, Duszynska W, Ider BE, Gurskis V, Al-Ruzzieh MA, Myatra SN, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2013-2018, Adult and Pediatric Units, Device-associated Module. Am J Infect Control. 1 de octubre de 2021;49(10):1267-74.

41. ECDC. European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units HAI-Net ICU. Protocol version 1.02 [Internet]. 2015 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf>
42. Savey A, Lepape A, Palomar M, Agodi A, Hiesmayr M. Surveillance of healthcare-associated infections and prevention indicators in European intensive care units HAI-Net ICU protocol, version 2.2 [Internet]. 2017 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HAI-Net-ICU-protocol-v2.2_0.pdf
43. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using Care Bundles to Improve Health Care Quality [Internet]. 2012 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ihl.org/resources/white-papers/using-care-bundles-improve-health-care-quality>
44. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control*. 2003;31(8):481-98.
45. 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;26:355.
46. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz 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*. octubre de 2013;41(10):2364-72.
47. Fresán-Ruiz E, Pons-Tomás G, de Carlos-Vicente JC, Bustinza-Arriortua A, Slocker-Barrio M, Belda-Hofheinz S, et al. Device Exposure and Patient Risk Factors' Impact on the Healthcare-Associated Infection Rates in PICUs. *Children*. 2022;9(11):1669.

48. Nuvials X, Lorente L, Álvarez-Lerma F, Catalán M. Proyecto Bacteriemia Zero. Protocolo para la prevención de las bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales (BRC) en las UCI españolas [Internet]. 2021 [citado 24 de enero de 2024]. Disponible en: https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/proyectos/financiacionEstudios/colaboracionSSCC/semi-cyuc/docs/Protocolo_BZ_version_2022_REWDEF.pdf
49. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* mayo de 2010;36(5):773-80.
50. 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. *Joint Commission journal on quality and patient safety / Joint Commission Resources.* 2005;31(5):243-8.
51. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva.* 2007;31(1):6-17.
52. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of ventilator-Associated pneumonia: The multimodal approach of the Spanish ICU «pneumonia zero» program. *Crit Care Med.* 1 de febrero de 2018;46(2):181-8.
53. ECDC. Related public health topics [internet]. 2023 [citado 3 de julio de 2023]. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-infections-intensive-care-units-annual-epidemiological-report-2019.pdf>

54. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, Rajhans P, Zand F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control*. 1 de abril de 2020;48(4):423-32.
55. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. diciembre de 2013;41(12):1148-66.
56. Álvarez F, Sánchez M, Garnacho J, Álvarez M, Álvarez J, Gordo F, et al. Proyecto Neumonía Zero. Protocolo de prevención de las neumonías relacionadas con ventilación mecánica en las UCI españolas [Internet]. 2021 [citado 24 de enero de 2024]. Disponible en: https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/proyectos/financiacionEstudios/colaboracionSSCC/semi-cyuc/docs/PROTOCOLO_NZ_V4_2.pdf
57. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: A new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007;3(9):541-8.
58. ECDC/EMA Joint Working Group. The bacterial challenge: time to react [Internet]. [citado 10 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
59. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ (Online)*. 16 de marzo de 2013;346(7899).
60. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. *JAMA*. 6 de enero de 1999;281(1):67-71.

61. Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo Ó. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. diciembre de 2010;34(9):600-8.
62. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M. Proyecto Resistencia Zero. Prevención de la Emergencia de Bacterias Multirresistentes en el Paciente Crítico. [Internet]. 2014 [citado 24 de enero de 2024]. Disponible en: https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicasSeguras/seguridadPacienteCritico/docs/PROYECTO_RZ_-_VERSION_FINAL_26MARZO_2014.pdf
63. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *New England Journal of Medicine*. 27 de marzo de 2014;370(13):1198-208.
64. WHO. The Burden of Health Care-Associated Infection Worldwide A Summary [Internet]. 2010 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-burden-of-health-care-associated-infection-worldwide>
65. Chenoweth C, Saint S. Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. enero de 2013;29(1):19-32.
66. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. diciembre de 2009;37(10):783-805.
67. Tambyah PA, Knasinski V, Maki DG. The Direct Costs of Nosocomial Catheter-Associated Urinary Tract Infection in the Era of Managed Care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. enero de 2002;23(1):27-31.

68. Catalán M, Nuvials X, Palomar M, Álvarez F, Barcenilla F, García R, et al. Proyecto ITU-ZERO. Prevención de la infección urinaria relacionada con la sonda uretral en los pacientes críticos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos. [Internet]. 2018 [citado 24 de enero de 2024]. Disponible en: <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicaseguras/seguridadPacienteCritico/docs/PROYECTO-ITU-ZERO-2018-2020.pdf>
69. Frimodt-Møller N. Microbial Threat-the Copenhagen Recommendations Initiative of the EU. octubre de 2004;51(8-9):400-2.
70. Campos J, Pérez-Vázquez M, Otero J. Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. noviembre de 2010;28(4):50-4.
71. WHO. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance [Internet]. 2001 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?sequence=1
72. ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2012. [Internet]. ECDC; 2013 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
73. ECDC, Magiorakos A, Struelens M, Jasir A. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) [Internet]. 2011 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf

74. ECDC, Merk H, Diaz Högberg L, Plachouras D, Suetens C, Monet DL. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. [Internet]. 2022 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf>
75. ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report for 2021 [Internet]. [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf
76. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 28 de abril de 2003;163(8):972-8.
77. Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2010;10(3):167-75.
78. Powers JH. Risk perception and inappropriate antimicrobial use: yes, it can hurt. *Clinical Infectious Diseases.* 15 de mayo de 2009;48(10):1350-3.
79. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farmacia Hospitalaria.* enero de 2012;36(1).
80. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2013;57(12):6344-7.

81. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: Interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* abril de 2008;6(2):209-22.
82. Velasco-Arnaiz E, Simó-Nebot S, Ríos-Barnés M, López Ramos MG, Monsonís M, Urrea-Ayala M, et al. Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program in Antimicrobial Use and Quality of Prescriptions in a Referral Children's Hospital. *Journal of Pediatrics.* 1 de octubre de 2020;225:222-230.e1.
83. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics.* 2011;128(6):1062-70.
84. AEMPS. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos [Internet]. 2014 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
85. WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Clean Care is Safer Care. [Internet]. 2011 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1
86. WHO. Guidelines on hand hygiene in health care: First global patient safety challenge. Clean care is safer care. [Internet]. 2009 [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf?sequence=1
87. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2003;22(6):490-3.

88. Briassoulis P, Briassoulis G, Christakou E, Machaira M, Kassimis A, Barbaressou C, et al. Active Surveillance of Healthcare-associated Infections in Pediatric Intensive Care Units: Multicenter ECDC HAI-net ICU Protocol (v2.2) Implementation, Antimicrobial Resistance and Challenges. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1 de marzo de 2021;40(3):231-7.
89. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, et al. National healthcare safety network report, data summary for 2013, device-associated module. *Am J Infect Control*. 1 de marzo de 2015;43(3):206-21.
90. 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. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14(5):525-32.
91. Elnasser Z, Obeidat H, Amarin Z. Device-related infections in a pediatric intensive care unit: The Jordan University of Science and Technology experience. *Medicine*. 29 de octubre de 2021;100(43):e27651.
92. 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. *Journal of Pediatrics*. 2002;140(4):432-8.
93. De Mello M, De Albuquerque M, Lacerda H, Barbosa M, De Alencar R. Risk factors for healthcare-associated infection in a pediatric intensive care unit. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2010;11(2):246-52.
94. Folgiori L, Bernaschi P, Piga S, Carletti M, Cunha FP, Lara PHR, et al. Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1 de noviembre de 2016;37(11):1302-9.

95. 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*. abril de 1999;103(4).
96. Hatachi T, Tachibana K, Takeuchi M. Incidences and influences of device-associated healthcare-associated infections in a pediatric intensive care unit in Japan: A retrospective surveillance study. *J Intensive Care*. 26 de octubre de 2015;3(1).
97. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TICG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med*. 16 de septiembre de 1991;91(3B):185S-191S.
98. Girona-Alarcón M, Fresán E, Garcia-Garcia A, Bobillo-Perez S, Balaguer M, Felipe A, et al. Device-associated multidrug-resistant bacteria surveillance in critically ill children: 10 years of experience. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2021;110(1):203-9.
99. Fresán-Ruiz E, Izurieta-Pacheco AC, Girona-Alarcón M, de Carlos-Vicente JC, Bustinza-Arriortua A, Slocker-Barrio M, et al. Antimicrobial Stewardship Improvement in Pediatric Intensive Care Units in Spain—What Have We Learned? *Children*. 1 de junio de 2022;9(6).
100. Gerber JS, Newland JG, Hall M, Thurm C, Prasad PA, Feudtner C, et al. Variability in Antibiotic Use at Children's Hospitals Throughout the United States HHS Public Access. *Pediatrics*. 2010;126(6):1067-73.
101. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, Calle GM, et al. The worldwide antibiotic resistance and prescribing in european children (ARPEC) point prevalence survey: Developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(4):1106-17.

102. Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(2):117-23.
103. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The european surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(10):1496-504.
104. Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues AM, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: Paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(10):2247-52.
105. Kimberlin D, Barnett E, Lynfield R. Red Book® (2021): Report of the Committee on Infectious Diseases. 2021.
106. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020;E52-106.
107. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol*. 2023;41:1774-85.
108. Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 11 de junio de 2019;9(1):56-66.

109. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases*. 15 de julio de 2022;75(2):187-212.
110. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics*. 2011;128(6):1062-70.
111. Renk H, Sarmisak E, Spott C, Kumpf M, Hofbeck M, Hölzl F. Antibiotic stewardship in the PICU: Impact of ward rounds led by paediatric infectious diseases specialists on antibiotic consumption. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-8.
112. Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care*. 2016;45(5):454-9.
113. Battula V, Krupanandan RK, Nambi PS, Ramachandran B. Safety and Feasibility of Antibiotic De-escalation in Critically Ill Children With Sepsis – A Prospective Analytical Study From a Pediatric ICU. *Front Pediatr*. 2021;9(March):1-8.
114. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e127-35.
115. Adams SM, Ngo L, Morpew T, Babbitt CJ. Does an Antimicrobial Time-Out Impact the Duration of Therapy of Antimicrobials in the PICU? *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019;20(6):560-7.

116. Aizawa Y, Suwa J, Higuchi H, Fukuoka K, Furuichi M, Kaneko T, et al. Antimicrobial Stewardship Program in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):E156-9.
117. Al-Omari A, Al Mutair A, Alhumaid S, Salih S, Alanazi A, Albarsan H, et al. The impact of antimicrobial stewardship program implementation at four tertiary private hospitals: Results of a five-years pre-post analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):1-9.
118. García-Rodríguez JF, Bardán-García B, Peña-Rodríguez MF, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2019;38(1):161-70.
119. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;53(5):853-9.
120. Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2011;66(9):2168-74.
121. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Darwish Elhajji FW, et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;67(12):2988-96.

122. Fishman N. Antimicrobial Stewardship. *American Journal of Medicine*. 2006;119(6 SUPPL. 1):53-61.
123. Dellit TH. Summary of the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2007;15(4):263-4.

