



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

---

**CARACTERIZACIÓN DE UN BROTE DE  
*Serratia marcescens* EN UNA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD EN:**

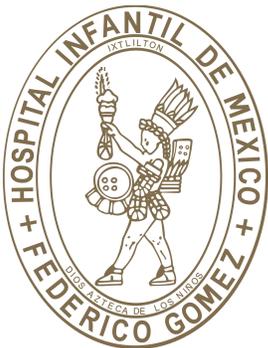
**INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. LUIS ROMANO MAZZOTTI**

**TUTOR**

**DRA. CELIA M. ALPUCHE ARANDA**  
Subdirección de Investigación



MÉXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**CARACTERIZACIÓN DE UN BROTE DE  
*Serratia marcescens* EN UNA UNIDAD DE  
CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:**

**INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. LUIS ROMANO MAZZOTTI**

**TUTOR**

**DRA. CELIA M. ALPUCHE ARANDA  
Subdirección de Investigación**

**ASESORES**

**DRA. TERESA MURGUÍA PENICHE  
Jefe del Departamento de Neonatología**

**DRA. VÍCTOR PÉREZ ROBLES  
Jefe del Departamento de Epidemiología**

**STAY HUNGRY,  
STAY FOOLISH.**

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RESUMEN</b> .....                                  | <b>5</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....                             | <b>6</b>  |
| <b>HIPÓTESIS</b> .....                                | <b>7</b>  |
| <b>OBJETIVO</b> .....                                 | <b>7</b>  |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....                       | <b>7</b>  |
| DESCRIPCIÓN DEL AREA FÍSICA DEL ESTUDIO.....          | 7         |
| DISEÑO DEL ESTUDIO .....                              | 8         |
| DEFINICIONES EPIDEMIOLÓGICAS .....                    | 9         |
| <i>DEFINICIÓN DE CASO</i> .....                       | 9         |
| <i>DEFINICIÓN DE CONTROL</i> .....                    | 9         |
| <i>DEFINICIONES DE PERIODOS EPIDEMIOLÓGICOS</i> ..... | 9         |
| FACTORES DE RIESGO.....                               | 10        |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....                            | 10        |
| IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO.....                | 10        |
| ELECTROFORESIS EN GEL POR CAMPOS PULSADOS (PFGE)..... | 11        |
| <b>RESULTADOS</b> .....                               | <b>13</b> |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....                                | <b>16</b> |
| <b>ANEXO</b> .....                                    | <b>19</b> |
| <b>REFERENCIAS</b> .....                              | <b>23</b> |

## RESUMEN

**Objetivo:** Caracterizar un brote de *S. marcescens* en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal (UCIN) con técnicas de genotipificación e identificar factores de riesgo mediante un estudio epidemiológico de casos y controles.

**Material y métodos:** En el periodo comprendido entre el 17 de mayo del 2006 y 17 de junio del 2006 se documentaron siete aislamientos de *S. marcescens* en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Se realizó electroforesis en gel por campos pulsados (PFGE) de los aislamientos para determinar su relación filogenética.

Se realizó estudio de casos y controles para identificar factores de riesgo de desarrollo de infección / colonización por *S. marcescens*.

**Resultados:** El estudio de electroforesis en gel por campos pulsados de las cepas aisladas mostró que se trataba de una misma clona, demostrando que existió un mecanismo de infección cruzada entre los pacientes. Los cultivos de soluciones y superficies inanimadas en el sitio del brote fueron negativos. No se cultivo al personal que labora en la UCIN.

Se llevo a cabo un estudio de casos y controles para identificar factores de riesgo, encontrándose únicamente la alimentación enteral y uso de sonda orogástrica como factores de riesgo con significancia estadística para desarrollar infección por *S. marcescens*.

**Conclusión:** El análisis epidemiológico más la complementación con estudios de epidemiología molecular permitió demostrar la transmisión horizontal de *S. marcescens* a través de un reservorio gastrointestinal en este brote.

## INTRODUCCIÓN

*Serratia marcescens*, es un bacilo aerobio gram negativo de la familia *Enterobacteriaceae*, que clásicamente había sido considerada una bacteria saprófita, sin embargo, en los últimos 60 años se ha convertido en un agente de gran relevancia clínica siendo responsable de brotes nosocomiales y provocando una gran diversidad de infecciones como neumonía, infección de vías urinarias, infección de heridas quirúrgicas, meningitis, endocarditis y sepsis. En los últimos 10 años ha tomado mayor importancia por su participación en brotes en terapias intensivas neonatales, además de que cada vez es más frecuente el aislamiento de cepas multiresistentes<sup>1-10</sup>.

Los brotes nosocomiales en adultos se relacionan comúnmente a colonización de tracto respiratorio y urinario, mientras que los brotes en unidades neonatales se relacionan más al tracto gastrointestinal lo cual facilita la contaminación cruzada y el desarrollo de brotes.<sup>5, 11, 12</sup>

Debido a su capacidad de colonizar el tracto gastrointestinal, piel y objetos inanimados de las terapias, así como sobrevivir en sustancias desinfectantes, estos brotes suelen ser difíciles de controlar causando el cierre de unidades de terapia intensiva. En estudios previos se han identificado factores de riesgo como bajo peso al nacer, estancia hospitalaria prolongada y maniobras invasivas<sup>1, 2, 8, 13, 14</sup>.

A pesar de que se han identificado clones de *S. marcescens* que persisten por varios meses en la terapias de cuidados intensivos, la mayoría de los brotes no son estudiados a fondo sin poderse establecer si se trata de una misma clona o si se trata de aislamientos con origen endógeno.

Las técnicas de biología molecular permiten establecer la relación genética de las cepas aisladas permitiendo caracterizar de una forma más completa los brotes nosocomiales. A pesar que se han descrito varias técnicas como RFLP, RAPD y ribotipificación, se considera que la electroforesis en gel por campos pulsados es la técnica mas discriminativa y reproducible para estudios de epidemiología molecular<sup>10, 12, 15-19</sup>. Actualmente, con el desarrollo de técnicas cortas se pueden obtener resultados en 72 hrs<sup>11</sup>, lo cual permite implementar medidas para el manejo de los brotes nosocomiales.

## **HIPÓTESIS**

Los aislamientos de *S. marcescens* en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) representan un brote nosocomial con transmisión horizontal y reservorio en tracto gastrointestinal.

## **OBJETIVO**

Caracterizar un brote de *S. marcescens* en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) mediante técnicas de biología molecular y determinar factores de riesgo a través de un estudio retrospectivo de casos y controles.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DESCRIPCIÓN DEL AREA FÍSICA DEL ESTUDIO**

La Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez se encuentra organizada en 3 secciones: un área de terapia intensiva que incluye 12 camas y un aislado con 4 camas; un área de terapia de cuidados intermedios con 6 camas; y un área de crecimiento y desarrollo con 8 camas. Cada área es atendida por un grupo de médicos y enfermeras, excepto durante las noches y fines de semana donde los residentes de guardia están a cargo de todos los pacientes.

La relación enfermera:paciente es de 1:2 durante el turno diurno y varía de 1:3 a 1:4 durante las noches y fines de semana.

Esta unidad opera como centro de referencia para neonatos con patologías que ameritan atención de tercer nivel.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Para definir si se trataba de un brote nosocomial, se calcularon las tasas de infección por *S. marcescens* en el periodo pre-epidémico, epidémico y post-epidémico.

Para establecer si se trataba de una misma clona de *S. marcescens*, se realizó la genotipificación con electroforesis en gel con campos pulsados (PFGE, siglas en inglés de *pulse field gel electrophoresis*) de las cepas aisladas.

Además, se realizó el estudio epidemiológico de casos y controles para identificar factores de riesgo para desarrollo de infección / colonización por *S. marcescens*.

## **DEFINICIONES EPIDEMIOLÓGICAS**

### **DEFINICIÓN DE CASO**

Se definió como *caso* a aquellos pacientes hospitalizados en UCIN durante el periodo epidémico del 17 de mayo al 17 de junio del 2006, con cultivos positivos para *S. marcescens*. Se consideró como colonización a aquellos pacientes-caso con aislamiento asintomático de *S. marcescens* de sitios no estériles, y pacientes-caso infectados a los pacientes con aislamiento de sitio estéril y con datos clínicos compatibles con bacteriemia.

### **DEFINICIÓN DE CONTROL**

Los *controles* se definieron como aquellos pacientes hospitalizados en UCIN durante el periodo epidémico, sin cultivos positivos para *S. marcescens* ni datos clínicos compatibles con bacteriemia y que contaran con un mínimo de 72 h. de contacto con los casos.

## **DEFINICIONES DE PERIODOS EPIDEMIOLÓGICOS**

**Periodo pre-epidémico:** 12 meses previos al periodo epidémico.

**Periodo epidémico:** Se consideró desde la fecha del primer aislamiento hasta la fecha del último aislamiento (17 de mayo a 17 de junio). Se identificaron 18 pacientes expuestos (incluyendo los casos)

**Periodo post-epidémico:** Se consideró un mes posterior al periodo epidémico, durante el cual no se registró ningún caso.

## **FACTORES DE RIESGO**

Para el análisis de factores de riesgo se incluyeron las variables: sexo, peso al ingreso, prematuridad, bajo peso para edad gestacional, uso de antibióticos previos, duración de estancia en UCIN hasta final del periodo epidémico, uso de catéter venoso central, NPT, SOG, alimentación y manifestaciones gastrointestinales (diarrea y/o vómito).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se definieron diferencias significativas con prueba exacta de Fisher y se establecieron razones de riesgo (RR) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para variables dicotómicas con diferencias significativas.

## **IDENTIFICACIÓN DEL MICROORGANISMO**

Se aisló *S. marcescens* por métodos estandarizados del laboratorio de bacteriología de nuestro hospital.

Los hemocultivos fueron procesados por el sistema automatizado Bactek (bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO, USA). La identificación bioquímica y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sitios estériles se llevó a cabo con el sistema Vitek (bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO, USA).

Los aislamientos de coprocultivos se identificaron tanto por método automatizado como por pruebas bioquímicas manuales.

## **ELECTROFORESIS EN GEL POR CAMPOS PULSADOS (PFGE)**

Con base a la técnica descrita previamente por Miranda y col<sup>11</sup>, el DNA genómico de cada aislamiento se obtuvo de la siguiente manera:

Se inoculó una colonia de cada cepa en medio BHI durante una noche, al día siguiente se tomaron 200µl y se colocaron en un tubo de 2.5ml que se centrifugó a 13,000rpm por 2 min. Se retiró el sobrenadante y se resuspendió el botón celular en 0.5ml de buffer de suspensión celular (CSB, 100 mM, Tris, 100 mM EDTA, pH 8.0). Después de centrifugarse nuevamente a 13,000rpm por 2 min., se retiró el sobrenadante y el botón se resuspendió en 0.5ml de CSB.

Los tubos se colocaron a 37°C por 5 min. y a cada tubo se le agregó 25µl de proteinasa K (stock de 20mg/ml) agitándolo manualmente 8 veces. Después se agregaron 0.4ml de agarosa de bajo punto de fusión y la mezcla se vació en moldes de bloques para PFGE (Bio-Rad, Hercules, CA) dejándolos a 4°C por 15 min. para solidificación.

Cada bloque se colocó en un tubo de 2.5ml con 0.5ml de buffer de lisis celular (CLB, 50 mM Tris, 50 mM EDTA, pH 8.0, 1% Na lauroil sarcosina) y 20µl del stock de proteinasa K dejándolo a 50°C durante una noche.

Cada bloque fue colocado en un tubo cónico de 50ml y se realizaron 2 lavados con agua bidestilada y 6 lavados con buffer TE [10 mM Tris, 1 mM EDTA, pH 8.0]. Cada lavado tuvo una duración de 20 min. a una temperatura de 50°C intercambiando el buffer entre cada lavado.

Se dividió cada bloque a la mitad y se colocó en un tubo de 2.5ml con 300µl de buffer de restricción 1x y 50 unidades de *SpeI* (Roche, Mannheim, Alemania) y se incubaron por 2 horas a 37°C. Cada bloque con DNA digerido fue dividido en dos y una mitad se transfirió a un gel de agarosa 0.8% para corrimiento de PFGE.

El gel se colocó en una solución de bromuro de etilo por 3 min. y se enjuagó con agua bidestilada por 30 min.

Posteriormente se visualizó el gel utilizando el sistema Gel-Doc (Bio-Rad, Hercules, CA). Los patrones de bandeo se interpretaron de acuerdo a los criterios publicados por Tenover<sup>20</sup>.

## RESULTADOS

El primer cultivo positivo de *S. marcescens* se reportó el 17 de mayo del 2006 en un paciente con diagnóstico de prematurez y cardiopatía hospitalizado en el area de terapia intensiva, seguido por un paciente con diagnóstico de ventriculitis del que se aisló *S. marcescens* en líquido cefalorraquídeo.

Al identificarse el segundo caso, se notificó al Departamento de Epidemiología iniciándose el estudio de brote y el cierre de la sala.

Después del aislamiento de los dos casos iniciales, los demás pacientes de la terapia intensiva fueron colocados temporalmente en el área de cuidados intermedios mientras se realizaba un lavado del área de terapia intensiva, por lo que por 24 h. todos los pacientes estuvieron en una misma área física bajo el manejo de un mismo grupo de personas.

En las semanas siguientes, se mantuvo vigilancia del resto de los pacientes hospitalizados en la UCIN lográndose identificar 5 coprocultivos con desarrollo de *S. marcescens* en 4 pacientes.

Se cultivaron fórmulas de alimentación, soluciones, agua y lavabos sin lograrse ningún aislamiento microbiano. No se cultivó a ningún medico ni enfermera del área.

Al no documentarse más aislamientos en sitios estériles después de 10 días, se decidió abrir la sala nuevamente, aunque persistieron los aislamientos de *S. marcescens* en coprocultivos.

El 17 de junio del 2006 se registró el último aislamiento de *S. marcescens* en un coprocultivo, después de lo cual pasaron 30 días sin nuevos aislamientos.

Se identificaron 7 casos durante el periodo epidémico, dos de estos fueron diagnosticados como una bacteriemia y una infección de sistema nervioso central, respectivamente y los otros 5 fueron pacientes colonizados a nivel gastrointestinal.

Utilizando los registros de la UCIN y del laboratorio de bacteriología se identificaron 12 controles.

Las tasas de incidencia para aislamientos de *S. marcescens* en los periodos pre-epidémico, epidémico y post-epidémico demostraron claramente que se trata de un brote nosocomial ya que solo se identificó un caso de *S. marcescens* entre mayo 2005 y mayo 2006 (periodo pre-epidémico) equivalente a 0.08 casos/14 ingresos/mes, lo cual incrementó a 7 casos/14 ingresos/mes (periodo epidémico). En el mes de seguimiento posterior al brote no se identificaron casos (Figura 1).

Uno de los casos falleció, por lo que se calculó una tasa de letalidad de 14.2% y una tasa de mortalidad de 5.2 por 100 expuestos.

El análisis estadístico mostró diferencias estadísticamente significativas en el uso de sonda orogástrica, alimentación enteral, estancia hospitalaria y manifestaciones gastrointestinales. Se

encontraron riesgos relativos de 2.40 (1.22-4.68, IC95%) para el uso de sonda orogástrica y de 2.16 (1.20-3.39) para alimentación enteral. (Cuadro 1)

Los resultados del PFGE mostraron que se trata de una misma clona en los 7 aislamientos (Figura 2 y Cuadro 2).

## DISCUSIÓN

Las terapias intensivas neonatales son escenarios de brotes nosocomiales con consecuencias devastadoras dadas las condiciones de los pacientes<sup>21</sup>.

Los reportes de brotes por *Serratia marcescens* se han incrementado en los últimos años ya que estos presentan a una diseminación rápida y difícil control, además de que se asocian con una alta morbilidad y mortalidad. En muchas ocasiones es necesario el cierre de estas unidades para poder controlar estos brotes<sup>3, 4, 6, 8, 13, 22-24</sup>.

Aunque en varios estudios de brote se ha podido rastrear un reservorio<sup>25, 26</sup>, la mayoría de las publicaciones no logra identificar una fuente común como origen de los brotes. Nuestro estudio tiene la limitante de no haber realizado estudios de escrutinio microbiológico en el personal que labora en la UCIN, ni tener estudios microbiológicos concomitantes al inicio del brote (cultivo de soluciones, NPT, formulas de alimentación) para tratar de establecer una fuente común. Dada la evidencia de que el brote presentó un mecanismo de transmisión horizontal, hubiera sido interesante contar con resultados de coprocultivos del paciente índice, el cual cursó con bacteriemia pero muy probablemente también inició la diseminación bacteriana a nivel gastrointestinal.

Varios reportes de casos han logrado identificar a la prematuridad, bajo peso para edad gestacional y dispositivos invasivos como factores de riesgo para desarrollo de infección por esta bacteria, aunque estos también han sido reconocido como factores de riesgo para complicaciones infectológicas en general<sup>8, 13, 14, 27-29</sup>. En nuestro estudio solo se identificaron como factores de

riesgo a la alimentación enteral y al uso de sonda orogástrica lo cual sugiere un reservorio a nivel de tracto gastrointestinal con un mecanismo de transmisión horizontal.

En la serie de casos estudiados solo se presentó una defunción, pudiéndose atribuir en parte al patrón de susceptibilidad multisensible que presentaba la cepa aislada, a diferencia de reportes de la literatura donde es cada vez más frecuente encontrar cepas multirresistentes<sup>7, 24</sup>.

Llama la atención que los casos con aislamiento de *S. marcescens* en coprocultivo presentaron manifestaciones clínicas gastrointestinales al mismo tiempo que se tomó la muestra de heces. Aunque la gastroenteritis no es está descrita como una presentación clínica de infección por *Serratia*, y estas manifestaciones pueden atribuirse a una gran variedad de factores infecciosos y no infecciosos, el aumento en la frecuencia en las evacuaciones y mayor manipulación por parte del personal pudo facilitar la propagación horizontal del brote.

Aunque se podría plantear la posibilidad de contaminación de las fórmulas de leche maternizada, este escenario es poco probable ya que se hubieran registrado más casos en otras áreas del hospital.

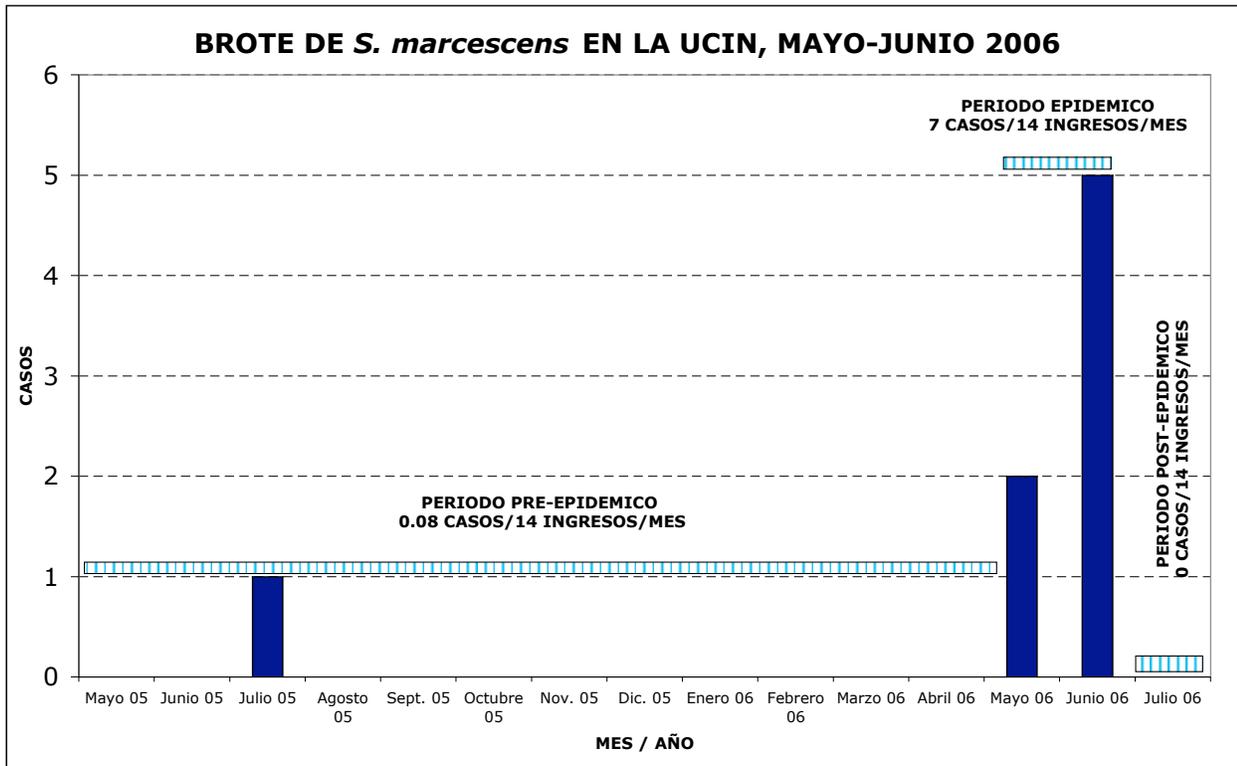
Los estudios de caracterización genética son una herramienta útil para definir origen y clonalidad de brotes nosocomiales y pueden ayudar a definir conductas en el control de infecciones hospitalarias, en este caso se utilizó una técnica rápida de PFGE con la cual es posible tener información en 72 h. y plantear intervenciones oportunas.

Es importante señalar el hecho de que la sala de UCIN se reabrió al no documentarse más casos de aislamientos en sitios estériles (sangre, LCR), sin embargo consideramos que la vigilancia epidemiológica debió continuar ya que había evidencia de un reservorio gastrointestinal. Gracias a los esfuerzos de los Departamentos de Epidemiología y UCIN, se logró reforzar las medidas higiénicas de la sala con énfasis en lavado de manos y técnicas de curación de sondas, con lo cual se logró limitar el brote y la apertura temprana de la Unidad.

Las medidas universales de seguridad biológica, especialmente el lavado de manos estricto es una conducta que no debe ser ignorada y solo el apego a estas prácticas llevará a un mejor control de infecciones nosocomiales<sup>30-32</sup>.

# **ANEXO**

## **CUADROS Y FIGURAS**



**Figura 1. Curva epidemiológica de casos de *S. marcescens* en la UCIN en el periodo mayo 2005-julio 2006.**

| CARACTERÍSTICAS                                 | CASOS<br>n=7    | CONTROLES<br>n=12 | p            | RR (IC 95%)      |
|---|-----------------|-------------------|--------------|------------------|
| <b>SEXO</b>                                     |                 |                   | 0.650        |                  |
| <i>FEMENINO</i>                                 | 4               | 5                 |              |                  |
| <i>MASCULINO</i>                                | 3               | 7                 |              |                  |
| <b>PESO AL INGRESO (gr)</b>                     | 2450 (730-3600) | 2765 (1125-4350)  | 0.530        |                  |
| <b>PBEG</b>                                     | 2               | 4                 | 1.000        |                  |
| <b>PREMATUREZ (&lt;37 sdg)</b>                  | 2               | 3                 | 1.000        |                  |
| <b>SITIO DE AISLAMIENTO</b>                     |                 |                   |              |                  |
| <i>SANGRE</i>                                   | 1               | NA                |              |                  |
| <i>LCR</i>                                      | 1               | NA                |              |                  |
| <i>HECES</i>                                    | 5               | NA                |              |                  |
| <b>MANEJO ANTIBIÓTICO PREVIO</b>                | 5               | 12                |              |                  |
| <b>DISPOSITIVO INVASIVO</b>                     |                 |                   |              |                  |
| <i>CVC</i>                                      | 3               | 10                | 0.129        |                  |
| <i>SONDA OROGÁSTRICA</i>                        | 7               | 5                 | <b>0.017</b> | 2.40 (1.22-4.68) |
| <b>ESTANCIA HOSPITALARIA (días)<sup>a</sup></b> | 52 (34-85)      | 27.9 (4-72)       | <b>0.024</b> |                  |
| <b>ALIMENTACIÓN ENTERAL</b>                     | 7               | 6                 | <b>0.044</b> | 2.16 (1.20-3.89) |
| <b>NPT</b>                                      | 4               | 9                 | 1.000        |                  |
| <b>MANIFESTACIONES GI</b>                       | 5               | 2                 | <b>0.045</b> |                  |
| <b>DEFUNCIÓN</b>                                | 1               | 0                 |              |                  |

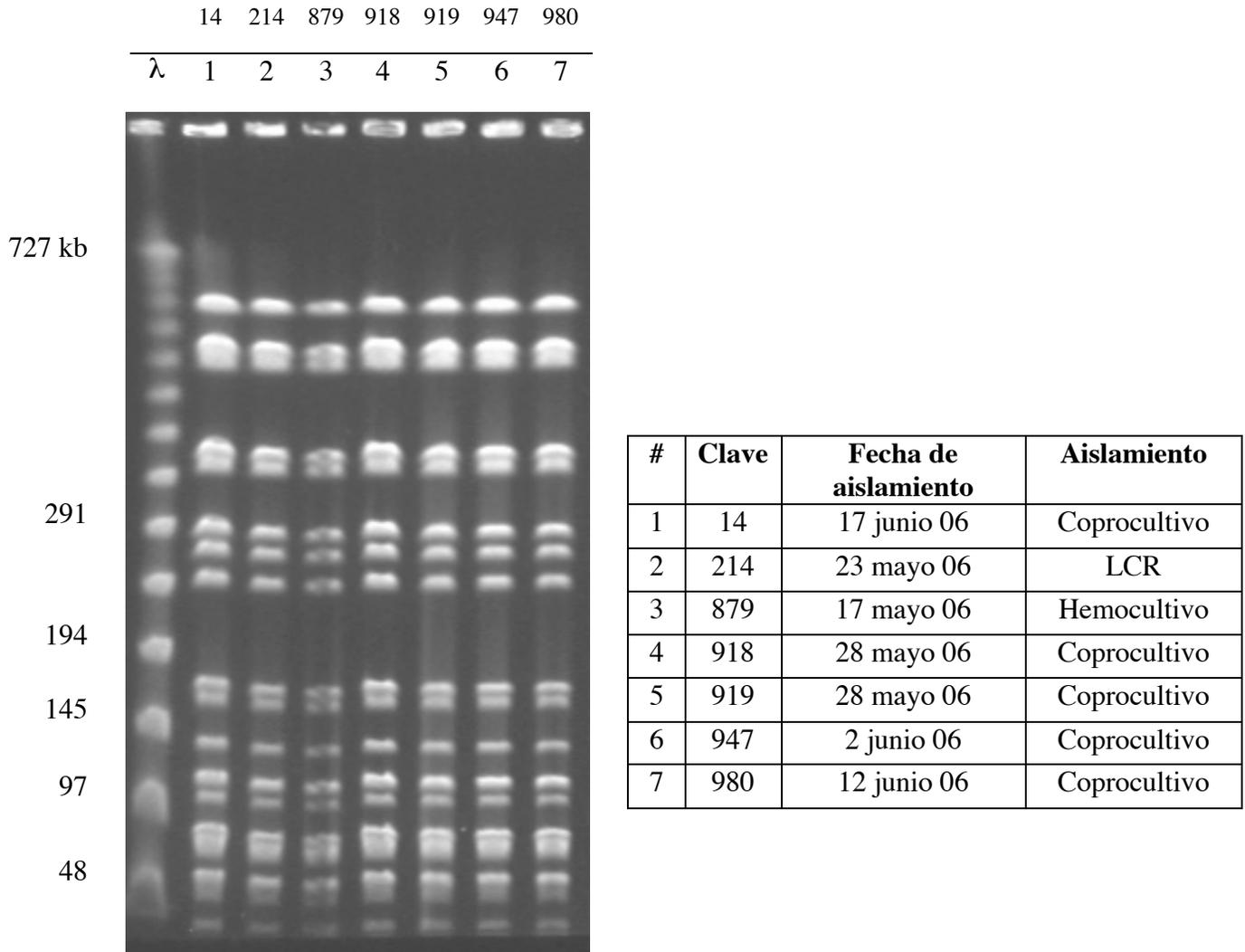
**CUADRO 1. Características de los casos y controles del brote por *S. marcescens* en una UCIN y resultados del análisis estadístico.**

PEBG: Peso bajo para edad gestacional; CVC: Catéter venoso central; NPT: Nutrición parenteral,

GI: Gastrointestinal

<sup>a</sup>. Se definió estancia hospitalaria como el número de días desde el ingreso hasta el último día del periodo epidémico.

**Brote de *Serratia marcescens*. UTIP HIM 17 Mayo - 17 Junio 2006**



**FIGURA 2 y CUADRO 2. Genotipo por PFGE y fuente de aislamiento de las cepas del brote.**

Carriles:  $\lambda$ : Marcador de peso molecular, 1 a 7: Aislamientos de *S. marcescens* de pacientes de la UCIN, los números superiores indican la clave de cultivo de cada aislamiento.

## REFERENCIAS

1. David MD, Weller TM, Lambert P, Fraise AP. An outbreak of *Serratia marcescens* on the neonatal unit: a tale of two clones. *J Hosp Infect* 2006;63(1):27-33.
2. Dhiraputra C, Tribuddharat C, Pongpech P, Chokephaibulkit K, Danchaivijitr S. Endemic *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 10:S10-3.
3. Sarvikivi E, Lyytikäinen O, Salmenlinna S, et al. Clustering of *Serratia marcescens* infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(9):723-9.
4. Milisavljevic V, Wu F, Larson E, et al. Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* outbreaks in two neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(9):719-21.
5. Lai KK, Baker SP, Fontecchio SA. Rapid eradication of a cluster of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit: use of epidemiologic chromosome profiling by pulsed-field gel electrophoresis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(9):730-4.
6. Fleisch F, Zimmermann-Baer U, Zbinden R, et al. Three consecutive outbreaks of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):767-73.
7. Villari P, Crispino M, Salvadori A, Scarcella A. Molecular epidemiology of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(10):630-4.
8. Prasad GA, Jones PG, Michaels J, Garland JS, Shivpuri CR. Outbreak of *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22(5):303-5.
9. van Ogtrop ML, van Zoeren-Grobbe D, Verbakel-Salomons EM, van Boven CP. *Serratia marcescens* infections in neonatal departments: description of an outbreak and review of the literature. *J Hosp Infect* 1997;36(2):95-103.
10. Miranda G, Kelly C, Solorzano F, Leanos B, Coria R, Patterson JE. Use of pulsed-field gel electrophoresis typing to study an outbreak of infection due to *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1996;34(12):3138-41.
11. Miranda-Navales G, Leanos-Miranda B, Diaz-Ramos R, et al. An outbreak due to *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit typed by 2-day pulsed field gel electrophoresis protocol. *Arch Med Res* 2003;34(3):237-41.
12. Steppberger K, Walter S, Claros MC, et al. Nosocomial neonatal outbreak of *Serratia marcescens*--analysis of pathogens by pulsed field gel electrophoresis and polymerase chain reaction. *Infection* 2002;30(5):277-81.
13. Munoz JM, Macias AE. Nosocomial outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(5):312; author reply -3.
14. Jones BL, Gorman LJ, Simpson J, et al. An outbreak of *Serratia marcescens* in two neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2000;46(4):314-9.
15. Alfizah H, Nordiah AJ, Rozaidi WS. Using pulsed-field gel electrophoresis in the molecular investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* infection in an intensive care unit. *Singapore Med J* 2004;45(5):214-8.
16. Krawczyk B, Naumiuk L, Lewandowski K, et al. Evaluation and comparison of random amplification of polymorphic DNA, pulsed-field gel electrophoresis and ADSRRS-fingerprinting for typing *Serratia marcescens* outbreaks. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38(3):241-8.

17. Jang TN, Fung CP, Yang TL, Shen SH, Huang CS, Lee SH. Use of pulsed-field gel electrophoresis to investigate an outbreak of *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001;48(1):13-9.
18. Irmischer HM, Fischer R, Beer W, Seltmann G. Characterization of nosocomial *Serratia marcescens* isolates: comparison of Fourier-transform infrared spectroscopy with pulsed-field gel electrophoresis of genomic DNA fragments and multilocus enzyme electrophoresis. *Zentralbl Bakteriol* 1999;289(3):249-63.
19. Chetoui H, Delhalle E, Melin P, et al. Typing of nosocomial strains of *Serratia marcescens*: comparison of pulsed-field gel electrophoresis of macrorestriction fragments with biotyping, esterase typing and ribotyping. *Res Microbiol* 1998;149(2):137-43.
20. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33(9):2233-9.
21. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005;40(2):218-24.
22. Cullen MM, Trail A, Robinson M, Keaney M, Chadwick PR. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit prompting review of decontamination of laryngoscopes. *J Hosp Infect* 2005;59(1):68-70.
23. Casolari C, Pecorari M, Fabio G, et al. A simultaneous outbreak of *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005;61(4):312-20.
24. Assadian O, Berger A, Aspöck C, Mustafa S, Kohlhauser C, Hirschl AM. Nosocomial outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(8):457-61.
25. Ostrowsky BE, Whitener C, Bredenberg HK, et al. *Serratia marcescens* bacteremia traced to an infused narcotic. *N Engl J Med* 2002;346(20):1529-37.
26. Neal TJ, Corkill JE, Bennett KJ, Yoxall CW. *Serratia marcescens* pseudobacteraemia in neonates associated with a contaminated blood glucose/lactate analyzer confirmed by molecular typing. *J Hosp Infect* 1999;41(3):219-22.
27. Larson EL, Cimiotti JP, Haas J, et al. Gram-negative bacilli associated with catheter-associated and non-catheter-associated bloodstream infections and hand carriage by healthcare workers in neonatal intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(4):457-61.
28. Benjamin DK, Jr., DeLong ER, Cotten CM, Garges HP, Clark RH. Postconception age and other risk factors associated with mortality following Gram-negative rod bacteremia. *J Perinatol* 2004;24(3):169-74.
29. Aygun C, Yigit S, Gur D, et al. *Serratia marcescens*: an emerging microorganism in the neonatal intensive care unit. *Turk J Pediatr* 2000;42(3):219-22.
30. Hudome SM, Fisher MC. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14(3):303-7.
31. Lam BC, Lee J, Lau YL. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: a multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics* 2004;114(5):e565-71.
32. Won SP, Chou HC, Hsieh WS, et al. Handwashing program for the prevention of nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(9):742-6.