



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Factores de riesgo asociados a *Pseudomonas aeruginosa* resistente en pacientes ingresados en UCI.

“Risk factors associated with resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients admitted in the ICU.”

Autor

Laura Pilar Pastor Pou

Director

Antonio Rezusta López

## ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : patogenia .....	6
2. Resistencias de <i>P. aeruginosa</i> y sus mecanismos.....	7
3. <i>P. aeruginosa</i> en UCI y factores predisponentes para su adquisición .....	9
4. Técnica de la higiene de manos.....	11
5. Tratamiento y mortalidad de <i>P. aeruginosa</i> .....	12
OBJETIVOS .....	15
1. Objetivo principal .....	15
2. Objetivos específicos .....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
1. Tipo de estudio y ámbito de desarrollo.....	16
2. Variables incluidas en el estudio .....	17
3. Análisis de los datos.....	17
RESULTADOS.....	18
1. Análisis descriptivo .....	18
2. Contraste de hipótesis.....	24
DISCUSIÓN .....	30
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	34
ANEXOS.....	37

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**ADVP:** Adicto a Drogas por Vía Parenteral

**APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

**AmpC:** Cefalosporinasa de tipo AmpC

**ECDC:** Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (European Centre for Disease Prevention and Control)

**CVC:** Catéter Venoso Central

**CRTQ:** traumatología

**DM:** Diabetes Mellitus

**HUMS:** Hospital Universitario Miguel Servet

**IC:** Intervalo de confianza

**MDR:** Multirresistente

**MIC:** Concentración Mínima Inhibitoria

**NAD:** Noradrenalina

**NAV:** Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

**NE:** Norepinefrina

**DOPA:** Dopamina

**DBT:** Dobutamina

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PV:** Polivalente

**PC:** Postcardíaca

**SARM:** Staphylococcus aureus resistente a meticilina

**SNG:** Sonda nasogástrica

**SV:** Sonda vesical

**Tto:** Tratamiento

**TX:** Trasplante

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**VMI:** Ventilación Mecánica Invasiva

**VMNI:** Ventilación Mecánica No Invasiva

**XDR:** Extremadamente resistente

## RESUMEN

**Introducción:** *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gram negativo responsable de una gran frecuencia de infecciones adquiridas en el hospital relacionadas con los cuidados sanitarios. Se asocia a pacientes inmunodeprimidos, ancianos, estancias prolongadas en el hospital, procedimientos invasivos relacionados con la estancia en unidades de cuidados intensivos, mala técnica en el lavado de manos por parte del personal sanitario, entre otros. Pudiendo ser la contaminación ambiental clave para la transmisión a los pacientes.

En los últimos años ha aumentado la mortalidad producida por esta bacteria debido a la creciente adquisición de resistencias antimicrobianas.

**Objetivos:** el objetivo principal del estudio es conocer los factores de riesgo implicados en favorecer la colonización/infección de *P. aeruginosa* resistente en pacientes ingresados en UCI.

**Material y métodos:** análisis retrospectivo de los factores de riesgo que predisponen a aumentar la presencia de *P. aeruginosa* resistente en los pacientes ingresados durante Enero y Febrero de 2016 en las UCIs del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza. Se realiza un análisis descriptivo de los datos y contraste de hipótesis para la asociación de varias variables.

**Resultados:** se han identificado diez variables relacionadas con la presencia de *P. aeruginosa* resistente en pacientes ingresados en UCI. Como son la unidad de ingreso, el alcohol, la edad, la presencia de procedimientos invasivos como la traqueostomía, la noradrenalina, su dosis máxima y el número de días, el número de días de ventilación mecánica invasiva, de catéter venoso central de origen central y de sonda nasogástrica.

**Conclusiones:** de los pacientes ingresados en las UCIs, se han podido identificar diez posibles factores de riesgo relacionados con la presencia de *P. aeruginosa* resistente. Siendo, los días de VMI, NAD, CVC y SNG los que más influyan en este resultado. Esto, podría ayudar en estudios sucesivos a disminuir la tasa de infección y/o colonización de esta bacteria.

**Palabras clave:** *P. aeruginosa*, factores de riesgo, comorbilidades, resistencia, sensibilidad, UCI, *P. aeruginosa* MDR y XDR.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Pseudomonas aeruginosa* is a gram-negative bacillus responsible for a high incidence of hospital-acquired infections related to health care. It is associated with immunocompromised patients, elderly, prolonged hospital stays, invasive procedures related to the stay in intensive care units, poor technique in hand washing by health personnel, among others. Environmental pollution may be the key for transmission to patients.

In recent years it has increased the mortality of this bacterium due to the increasing acquisition of antimicrobial resistance.

**Objectives:** the main objective of the study is to understand the risk factors involved in promoting the presence of resistant *P. aeruginosa* in patients admitted in the ICU.

**Material and Methods:** retrospective analysis of risk factors for acquiring resistant *P. aeruginosa* in patients admitted during January and February of 2016 in ICUs at the University Hospital Miguel Servet (HUMS) of Zaragoza. A descriptive analysis of the data and hypothesis testing for the association of several variables is performed.

**Results:** ten variables have been identified related to the presence of resistant *P. aeruginosa* in patients admitted in the ICU. As are the unit of income, alcohol, age, presence of invasive procedures such as tracheostomy, norepinephrine, maximum dose and the number of days, the number of days of invasive mechanical ventilation, central venous catheter central source and nasogastric tube.

**Conclusions:** among the patients admitted in the ICUs, they have been identified ten possible risk factors associated with the presence of resistant *P. aeruginosa*. The most influential factor for these results are the days of VMI, NAD, CVC and SNG. This, could help to reduce in successive studies the rate of infection and/or colonization of this bacterium.

**Keywords:** *P. aeruginosa*, risk factors, comorbidities, resistance, sensitivity, ICU, *P. aeruginosa* MDR and XDR.

## INTRODUCCIÓN

### 1. *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad

El género *Pseudomonas* está formado por bacterias muy versátiles, con la capacidad de sobrevivir en una gran diversidad de ambientes, cuyo tamaño puede variar de 0.5 a 1.0 por 1.5 a 5.0  $\mu\text{m}$  dependiendo de la fase de crecimiento. Consta de varias especies con predilección por los ambientes húmedos y cuya especie con mayor repercusión sobre el ser humano es *Pseudomonas aeruginosa* (2,3). *P. aeruginosa* es un bacilo aerobio móvil gram negativo capaz de vivir en diversos ambientes como el agua, insectos o animales (1, 3).

Se trata de uno de los patógenos que con mayor frecuencia se relacionan con infecciones nosocomiales y es el responsable del 10% de todas las infecciones adquiridas en el hospital (4), tales como neumonía si la bacteria está presente en los sistemas de ventilación hospitalarios y en los sistemas de ventilación mecánicos, o bien, infecciones del tracto urinario si dicha bacteria se encuentra en los catéteres utilizados para tal fin (1).

Las infecciones por *P. aeruginosa* pueden causar elevadas complicaciones, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en el ámbito hospitalario, en UCI y en las unidades de críticos oncohematológicos. Produciendo generalmente patologías como, neumonía, bacteriemia, infección de herida quirúrgica e infección de vías urinarias. Siendo además, la causa más frecuente de infecciones crónicas respiratorias en pacientes con fibrosis quística (2).

La transmisión exógena (contaminación ambiental) tiene una implicación importante en la adquisición de *P. aeruginosa* ya que la contaminación del medio ambiente es fundamental para su transmisión a los pacientes y a los profesionales de la salud (1). Pudiendo adquirir el microorganismo de fregaderos contaminados, equipo respiratorio, o bien, a través de las manos de los trabajadores sanitarios (23).

En el medio hospitalario, los brotes de *P. aeruginosa* se han vinculado principalmente a las fuentes de agua, debido a su predilección por ambientes húmedos, incluyendo el agua potable, duchas, y lavabos (1).

La capacidad de *P. aeruginosa* para formar biofilms aumenta su capacidad para sobrevivir en superficies inanimadas, y aumentan su tolerancia hacia los antimicrobianos dificultando su erradicación (1).

La ausencia o casi ausencia de *P. aeruginosa* en el microbioma humano sano sugiere que para que se produzca su colonización es necesaria la perturbación del sistema. Por ello, la infrecuencia de las infecciones adquiridas en la comunidad refleja el hecho de que *P. aeruginosa* no es parte del microbioma humano sano. Los agentes antimicrobianos, los anticolinérgicos, enfermedades gastrointestinales, o la dieta pueden ser factores que predisponen su colonización (1).

## 2. Resistencias de *P. aeruginosa* y sus mecanismos

El incremento de las resistencias antimicrobianas ha aumentado la preocupación por este tipo de infecciones en el ámbito hospitalario, ya que las infecciones que presentan los pacientes están asociadas con una considerable morbi-mortalidad, debido a que suelen presentarse en pacientes inmunocomprometidos con largos periodos de hospitalización, sometidos a diversas manipulaciones, con antecedentes de infecciones graves y uso previo de antibióticos de amplio espectro (1, 29). Lo que limita seriamente las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de pacientes infectados.

Existe relación entre la resistencia antimicrobiana y un peor pronóstico de los pacientes, que se ha documentado en varios entornos, cuya causa principal es la inapropiada utilización de los antibióticos, o un retraso en su inicio (5). El inapropiado tratamiento empírico inicial contribuye a elevar de manera acusada las tasas de mortalidad (1). Unido a esto, y el lento desarrollo de nuevos antibióticos, hace que cada vez tengamos menos opciones terapéuticas (2).

*P. aeruginosa* es resistente de forma natural a la inmensa mayoría de penicilinas, a las cefalosporinas de primera y segunda generación y a muchas de las de tercera (salvo ceftazidima), a las tetraciclinas, el cotrimoxazol y la rifampicina. Esta resistencia intrínseca de *Pseudomonas*, se debe a la escasa permeabilidad de su membrana externa y a la existencia de varios sistemas de expulsión activa comentados más adelante, así como a la producción de una betalactamasa cromosómica de tipo AmpC. Aunque esta betalactamasa tiene poca actividad como carbapenemasa, su actividad es mayor contra imipenem. En cepas clínicas se observa mayor resistencia a imipenem que a meropenem. Se encontró la edad avanzada, la ventilación mecánica, la traqueostomía y el uso previo de carbapenémicos como factores de riesgo para la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a imipenem (2).

Este aumento de las resistencias es el producto de la aparición de novo de éstas en un organismo específico tras la exposición a antimicrobianos (28), así como la propagación de paciente a paciente de organismos resistentes. La acumulación de resistencias después de la exposición a diversos antibióticos (tales como, cefalosporinas de tercera generación, carbapenems o ureidopenicilinas (8)) y las resistencias cruzadas entre agentes puede resultar en la aparición de *P. aeruginosa* multirresistentes (MDR), cuya aparición aumenta en los pacientes con fibrosis quística (4). Definiendo enterobacteria multirresistente como aquella que muestra resistencia a algún antibiótico de tres o más familias de antimicrobianos (2). Por el contrario, las bacterias que únicamente son sensibles a un antibiótico de uno o dos grupos de antimicrobianos se consideran de extremada resistencia. Y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, se denominan panresistentes (2).

La capacidad de los microorganismos para resistir el tratamiento a medicamentos a los que una vez fueron susceptibles, es un problema de salud pública mundial. *Pseudomonas* multirresistente (MDR) y otras infecciones hospitalarias representan una carga clínica y económica significativa y son responsables de un aumento de los costes directos de la sociedad, hospitalización prolongada y altas tasas de mortalidad (11).

El riesgo de adquirir organismos resistentes a múltiples fármacos puede estar relacionado con factores temporales tales como el número de portadores en la misma sala, la relación entre los pacientes y el cumplimiento de las medidas de control de infecciones así como los factores de riesgo individuales (4).

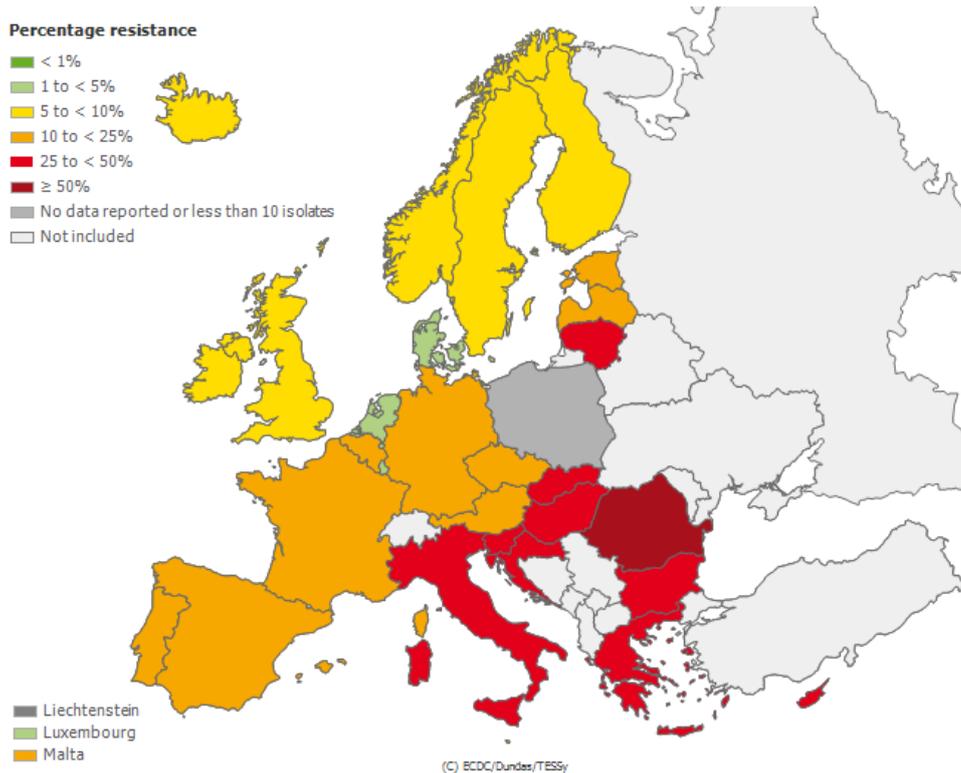
Los mecanismos de resistencia pueden ser intrínsecos o adquiridos. Con respecto a los **intrínsecos**, existen dos tipos. Los que tienen un cromosoma AmpC β-lactamasa inducible, que confiere resistencia a ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, y a la primera y segunda generación de cefalosporinas incluyendo cefotaxina y ceftriaxona de la tercera. Y las bombas de expulsión activa para β-lactámicos, cloranfenicol, fluoroquinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol. Existe una alta proporción de genes incluidos en este mecanismo de resistencia (25,26).

En relación a los mecanismos **adquiridos**, existen cinco tipos. De los siguientes antibióticos, han ido desarrollando a lo largo del tiempo distintos mecanismos de resistencia hacia piperacilina, ceftazidima, cefepime, carbapenémicos, monobactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y colistina. El primer mecanismo adquirido es el de las bombas de eflujo que utiliza el sistema MexAB-OprM y se ha expresado en todos los aislados de *P. aeruginosa*. Este sistema aumenta las MICs (concentraciones mínimas inhibitorias) de múltiples antibióticos incluyendo quinolonas, penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y meropenem. Otro mecanismo adquirido es la impermeabilidad, que se produce por la pérdida de la porina OprD que forma el canal para el transporte de los carbapenems, afectando tanto a éstos como a aminoglucósidos, colistina y quinolonas. Las β-lactamasas se transmiten a través de los genes que se encuentran en plásmidos, transposones o integrones, lo que permite una diseminación más fácil. Confieren resistencia frente a las penicilinas antipseudomónicas como piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime y aztreonam. Nunca frente a carbapenems. El mecanismo de las carbapenemasas ha aumentado de manera acusada en los últimos años en los bacilos Gram negativos. Su mecanismo es la producción enzimática de carbapenemasas. Pueden utilizarse para reconocer los fenotipos, habiendo encontrado hasta 29. Estas enzimas incluyen todos los antibióticos betalactámicos con la excepción del aztreonam y no se inhiben por el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Los microorganismos productores de carbapenemasas suelen tener un perfil multirresistente que incluye aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cotrimoxazol, debido a que los genes que codifican las carbapenemasas se encuentran en los integrones, siendo relativamente frecuente la presencia de genes de resistencia a aminoglucósidos (codifican metilasas) o trimetoprim (codifican dihidrofolato reductasas) y su inherente relación con genes sul de resistencia a sulfamidas. Presentan además, genes de resistencia transferibles o mutaciones en las topoisomerasas que afectan a la actividad de las quinolonas. Y por último, el mecanismo de modificación enzimática de los aminoglucósidos, que es el mecanismo con mayor interés en pacientes con fibrosis quística o ingresados en UCI (25,26).

Con respecto a las quinolonas, el número de resistencias ha ido en aumento, debido al uso tan extendido, especialmente en infecciones por *Pseudomonas* y *Serratia* (22).

El uso de ciprofloxacino en combinación con un aminoglucósido debe utilizarse con precaución debido a la resistencia que se puede crear durante la terapia a ciprofloxacino (1). Según el estudio de Douglas y cols, en Estados Unidos, ha habido un salto en la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* al ciprofloxacino del 31,0% en 2007 al 47,6% en 2010 en UCIs de adultos (27).

En España, las proporciones de resistencia de *P. aeruginosa*, son aproximadamente, 20% (carbapenems), 15% (ceftazidima) y 25% (aminoglucósidos y quinolonas) (8).



**Figura 1: Porcentaje de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems en los países participantes en 2014.**

El Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) muestra en sus datos recogidos en 2014, la distribución por países de las resistencias de *P. aeruginosa* a carbapenems. Siendo en este caso en España similar al de aminoglucósidos (entre 10 y 25%) e igual que algunos países vecinos como Francia (10).

### **3. *P. aeruginosa* en UCI y factores predisponentes para su adquisición**

En los pacientes de UCI, se demostró tanto el aumento de resistencias antibióticas de *P. aeruginosa*, como el aumento de infecciones por *Acinetobacter* (12). Según el artículo publicado por D'Agata y cols, en Estados Unidos, se recogió que en las UCIs, *P. aeruginosa* fue el quinto microorganismo aislado con mayor frecuencia implicado en infecciones del torrente sanguíneo. Representando el 4,7 % de todos los casos. Siendo además el séptimo microorganismo aislado con mayor frecuencia en las salas fuera de la UCI, representando el 3,8 % de los casos (1). La presencia de *Pseudomonas* MDR

está directamente relacionada con la permanencia en UCI durante la infección, así como la realización de procedimientos invasivos o la presencia de abdomen abierto (9).

Según varios estudios, la diabetes mellitus fue la condición más común en los pacientes colonizados o infectados por microorganismos resistentes en pacientes ingresados en UCIs (11).

Aunque *P. aeruginosa* no ha sido relacionado con frecuencia en infecciones óseas y articulares, en ocasiones pueden producir, artritis séptica esternoclavicular, osteomielitis vertebral, artritis séptica de la sínfisis del pubis con osteomielitis, osteomielitis de la base del cráneo, y osteomielitis asociada con pinchazos de uñas (1). Entre los factores de riesgo se incluyen el uso de drogas por vía intravenosa, diabetes mellitus, traumatismos o vías venosas centrales infectadas (1).

El informe anual de la Red de Seguridad Nacional de Salud (NHSN) entre 2006 y 2007 mostró que la mayoría de los pacientes con infecciones hospitalarias en UCI eran adultos, y la tasa de pacientes de más de 20 años fue del 85%. Además, los pacientes mayores de 60 años han sido reconocidos como uno de los factores más importantes para las infecciones hospitalarias (11).

Aproximadamente la mitad de todas las infecciones hospitalarias de UCI por MDR, fueron causadas por infecciones asociadas a dispositivos, y los tipos más comunes fueron, ventilador asociado a neumonía, infecciones del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central e infecciones del tracto urinario asociado a sondaje. En dicho estudio, la mayoría de los aislamientos se obtuvieron de las vías respiratorias (11).

Los factores de riesgo que pueden estar implicados en bacteriemias por *P. aeruginosa*, incluyen la inmunodeficiencia, la exposición previa a antimicrobianos, la edad avanzada del paciente, las cirugías previas, el compromiso de las barreras protectoras mediante el uso de dispositivos invasivos, el contacto intensivo con los cuidadores, la estancia prolongada en la UCI, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro entre las que se encuentran las cefalosporinas de amplio espectro o los aminoglucósidos. Los pacientes postrados en cama, requieren un cuidado muy exhaustivo, lo que propicia la aparición de vectores para la transmisión de bacterias resistentes a múltiples fármacos (1,4).

El ectima gangrenoso, aunque no es patognomónico, aumenta la sospecha de la presencia de *P. aeruginosa* en sangre (1). En España, la bacteriemia es una manifestación común de la infección por *P. aeruginosa*, con una incidencia aproximada de un episodio por cada 1000 ingresos, incidencia que se ha mantenido estable en las últimas décadas (29).

Los pacientes con presencia de bacteriemia eran 30 veces más propensos a tener una infección por un germen multirresistente (5).

Entre todas las bacterias gram-negativas, *P. aeruginosa* es la causa más común de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). Su elevada asociación apoya el uso

de una terapia en combinación como tratamiento empírico en *P. aeruginosa* (1). El 80% de los episodios de neumonía nosocomial se produce en pacientes con vía aérea artificial. La NAV es la causa más frecuente de mortalidad entre las infecciones nosocomiales en las UCIs, principalmente si son debidas a *P. aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Según la patología al ingreso, la NAV puede llegar a afectar hasta un 50% de los pacientes que ingresan en UCI, y presenta una densidad de incidencia entre 10 y 20 episodios por cada mil días de ventilación mecánica, con un riesgo diario de entre 1–3% (19).

El manejo de estos pacientes, requiere por un lado mantener el soporte de la ventilación mecánica hasta que se estabilice, e iniciar el tratamiento antibiótico. Respecto al tratamiento antibiótico, lo más importante es no demorar un tratamiento efectivo ya que, como hemos citado anteriormente, el tratamiento empírico inicial inadecuado conlleva una mayor mortalidad. Si la NAV es precoz y no existen factores de riesgo de etiología pseudomónica, la mayoría de las pautas empíricas presentan una cobertura correcta de la flora que nos encontraremos, reevaluando al paciente a las 72 horas. Sin embargo, si el diagnóstico de NAV se realiza en un paciente con más de una semana de hospitalización, en tratamiento antibiótico, o con factores de riesgo para bacterias multirresistentes deberemos individualizar la pauta antibiótica utilizando dos antibióticos antipseudomónicos o considerando la epidemiología local, reevaluando también al paciente tras 72 horas (19).

#### **4. Técnica de la higiene de manos**

Es fundamental por lo tanto, seguir estrictamente una buena metodología en el lavado de manos ya que son éstas la fundamental fuente de transmisión de microorganismos, siendo las bacterias las más frecuentes en transmitirse. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), muchos estudios han demostrado que la higiene de las manos constituye el núcleo de las precauciones en la adquisición de infecciones relacionadas con la atención sanitaria. En la mayoría de las ocasiones, son las manos de los sanitarios el vehículo de transmisión (21).

Los cinco momentos en los que el personal sanitario debe realizar la higiene de manos, es antes y después del contacto con el paciente, antes de realizar una tarea limpia o aséptica, tras la exposición a los fluidos corporales del paciente, y después de tener contacto con el entorno del paciente. Puede realizarse tanto con una base alcohólica durante 20-30 segundos o durante 40 ó 60 si es con agua y jabón (21).

Si no hay higiene de manos, cuanto más se prolongue la asistencia, mayor será el grado de contaminación de las manos y los riesgos potenciales para la seguridad del paciente (21), debido a que el riesgo de transmisión está presente en todos los momentos de la prestación asistencial, sobre todo en el caso de pacientes inmunodeprimidos o vulnerables y/o si se utilizan dispositivos invasivos permanentes (catéteres urinarios, intravenosos, intubación endotraqueal, drenajes...). Además existe muy alto nivel de evidencia, en cuanto al uso extremo de precauciones cuando se trata de pacientes colonizados y/o infectados con *P. aeruginosa* (23).

## 5. Tratamiento y mortalidad de *P. aeruginosa*

En la Unión Europea las terapias antibióticas consisten en: piperacilina/tazobactam o ceftazidime o imipenem/cilastatina o meropenem más ciprofloxacino o levofloxacino. El tratamiento debe ser cambiado a monoterapia tras 3-5 días (20).

Otros regímenes que han tenido éxito en un pequeño número de pacientes incluyen la combinación de imipenem y un aminoglucósido (1).

El tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* se centra alrededor de la controversia de la monoterapia frente a la terapia de combinación. Aunque algunos autores como D'Agata y cols, apoyan el uso de la terapia de combinación debido a que las tasas de mortalidad fueron menores. Esta teoría, sin embargo, queda limitada a que estos estudios, en muchos casos se basaban en monoterapias que consistían en un sólo aminoglucósido, cuya eficacia es subóptima para el tratamiento de *P. aeruginosa* por bacteriemia (1). De esta forma, sólo está justificada la terapia de combinación para el tratamiento empírico cuando existen altas tasas resistentes a múltiples fármacos (1). Como se ha nombrado anteriormente, la resistencia a múltiples antimicrobianos (MDR) es también un factor de riesgo para el aumento de la mortalidad. Multiplicando de dos a tres veces la tasa de mortalidad en comparación con los no multirresistentes (1).

En resumen, la gran mayoría de las cepas son sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, piperacilina, carbapenems y ciprofloxacino. Sin embargo, los patrones de susceptibilidad antimicrobiana siempre deben guiar el tratamiento (1).

Doripenem es el nuevo  $\beta$ -lactámico de la familia carbapenem, que ha demostrado *in vitro* la mejor actividad contra *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos en diferentes estudios. La diferencia fundamental entre doripenem y los otros carbapenems, es la capacidad de impedir la generación de cepas resistentes de *P. aeruginosa*, lo que es especialmente útil para las infecciones graves. Situación que podría cambiar si no utilizamos los antibióticos correctamente (6).

En el estudio sobre la eficacia *in vitro* de varias combinaciones de antibióticos contra *P. aeruginosa*, ninguno de los ensayos fueron resistentes a colistina, que resultó ser el antibiótico más eficaz. La amikacina se encontró que era el segundo antibiótico más eficaz, y de las 60 cepas analizadas, 16 (26,7%) eran resistentes a múltiples fármacos (7).

En conclusión, las pruebas de sensibilidad deben analizarse correctamente durante la selección de antibióticos y poder así seleccionar el régimen antibiótico que es más adecuado para el perfil de resistencia establecido (7).

Las infecciones por *P. aeruginosa* pueden producir una mortalidad del 30% al 40%, fundamentalmente en las primeras 24 a 48 horas desde su inicio, sobre todo en relación con el foco pulmonar y el tratamiento antimicrobiano inadecuado (29). En relación a las tasas de mortalidad para infecciones sanguíneas nosocomiales por *P. aeruginosa* podemos afirmar que existe un amplio rango entre ellas, siendo este del

39% al 60%. Otros estudios, sin embargo, aportan tasas de mortalidad menores, del 12% al 30% (1). El amplio rango de las tasas de mortalidad de los distintos estudios refleja la diversidad de factores que pueden producir bacteriemia asociada a *P. aeruginosa*. Para la bacteriemia por *P. aeruginosa*, se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad; la edad avanzada, la evaluación de la salud mediante (APACHE II), la sepsis, la mala situación funcional, la bacteriemia polimicrobiana, y la terapia antimicrobiana inicial inadecuada (1).

Algunas de las actuaciones llevadas a cabo en UCI, que destacamos a continuación, fueron necesarias para mantener la vida de los pacientes.

La norepinefrina (NE) o noradrenalina (NAD), es un mediador químico liberado por los nervios simpáticos posganglionares. La NE es un  $\alpha$  agonista potente cuya acción aumenta las presiones sistólica y diastólica. Por la acción refleja compensadora del vago se reduce la frecuencia cardíaca y se aumentan las resistencias periféricas totales. Dosis pequeñas de NE causan vasodilatación y disminuyen la presión arterial. Dosis excesivas pueden ocasionar hipertensión grave y, por esta razón, conviene medir de forma seriada la presión arterial durante la administración sistémica del fármaco. La NE se utiliza como fármaco vasoconstrictor para aumentar o conservar la presión arterial en algunas situaciones de cuidados intensivos. En el tratamiento de la hipotensión arterial, la dosis se ajusta conforme a la respuesta presora buscada (13).

La Dobutamina (DBT), actúa sobre los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , ejerciendo un efecto inotrópico positivo, aumentando la contractilidad del corazón, el gasto cardíaco y el volumen sistólico, sin acelerar la frecuencia cardíaca. Está indicada para tratar a corto plazo la descompensación cardíaca que puede aparecer en la insuficiencia cardíaca (13).

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos e inflamatorios e involucrada en funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, opsonización de bacterias y estimulación de células fagocíticas. Se eleva en respuesta a dichos estímulos, y disminuye en ausencia de los mismos de manera precoz. Se trata además de una proteína específica y de bajo coste, y por dichas propiedades se ha propuesto como medida de rutina al ingreso en UCI. Se ha demostrado, que las personas mayores tienen una respuesta de fase aguda alterada con un incremento más rápido de los niveles de PCR que los jóvenes (14). Además, el resultado de inflamación parece afectar más al pronóstico de malnutrición en ancianos (15).

Prieto y cols (14), demostraron la correlación de los valores de PCR al ingreso con el índice de gravedad APACHE II calculado a las 24 horas de ingreso, lo que confirma su utilidad como herramienta de predicción precoz.

El descenso en los niveles de PCR se ha asociado con una evolución favorable. Por lo tanto, la tasa de mortalidad aumenta a medida que se incrementan los valores de PCR al ingreso (14, 15). Los pacientes con PCR >10 mg/dL tenían un promedio de edad mayor, permanecieron internados durante más tiempo y presentaron valores de APACHE II superiores. A pesar de que la PCR al ingreso es un buen predictor de

mortalidad, el score de APACHE II sigue siendo un parámetro superior (14). En contraste, otro artículo afirma que la variación en los niveles de PCR y leucocitos no guardan ninguna relación con el pronóstico final de este tipo de pacientes (17).

La procalcitonina (PCT), es también un marcador de inflamación. Ni los valores de PCT al ingreso ni a las 72 horas aportaron información sobre la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el descenso de los mismos se asoció a una probabilidad de supervivencia prácticamente 4 veces mayor (17). La PCT se libera más rápido que la PCR (16, 17) y se ha sugerido que la PCT es mejor marcador de sepsis e inflamación que la PCR, no obstante, su determinación es más costosa y lenta (14). Así pues, el aclaramiento de la PCT a las 72 horas del ingreso en UCI, va a predecir mejor el pronóstico de los pacientes en shock séptico que una única determinación al ingreso.

En el estudio de Nouvenne y cols no se pudo comprobar que la PCT fuera un factor independiente de mortalidad, pero sí se encontró una asociación relevante con la escala APACHE II, al correlacionarlas en su probabilidad a morir. La PCT tomada a diario sí tiene valor pronóstico sobre todo si durante la estancia en la UCI se eleva a más de 10 ng/mL (18).

## OBJETIVOS

### 1. Objetivo principal

Conocer los principales factores de riesgo implicados en favorecer la colonización/infección de *P. aeruginosa* resistente en pacientes de UCI.

### 2. Objetivos específicos

- Estudiar la trascendencia de infecciones/colonizaciones producidas por *P. aeruginosa* en pacientes de UCI.
- Conocer las prevalencia de *P. aeruginosa* sensibles y resistentes.
- Conocer la mortalidad de colonizados/infectados.
- Conocer el porcentaje de colonizaciones después de la primera muestra negativa.
- Conocer la diferencia entre las UCIs.
- Valorar la utilidad del tipado de *P. aeruginosa* XDR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Tipo de estudio y ámbito de desarrollo

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo, en el que se analizan los pacientes ingresados a partir del uno de Enero hasta el 29 de Febrero de 2016 en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, siendo el criterio de inclusión del estudio la presencia de *P. aeruginosa* en las muestras clínicas y/o epidemiológicas de estos pacientes. La UCI está formada por cuatro subunidades: UCI de Traumatología, Polivalente, Postoperatorio Cardíaco y la UCI Coronaria.

Los pacientes ingresados en la UCI de Traumatología presentan en su mayoría politraumatismos, quemaduras, o bien intervenciones de neurocirugía o procedimientos invasivos neuroradiológicos. La Unidad Polivalente, se ocupa de la gran mayoría de las patologías médicas, y de los postoperatorios de cirugía abdominal mayor y torácica. En la Unidad Postoperatoria Cardíaca, ingresan todos los pacientes operados de cualquier procedimiento cardíaco, o intervenido de un trasplante cardíaco. Por último, en la Unidad Coronaria ingresan pacientes con patología polivalente y coronaria.

A partir de aquí las diferentes UCIs las trataremos de manera anónima (A, B, C y D).

Los datos necesarios para el estudio de cada uno de los pacientes se han obtenido del programa informático Centricity Critical Care, para la atención y seguimiento del enfermo en UCI. Además, las muestras microbiológicas y los resultados de las analíticas realizadas durante los ingresos se han consultado tanto de las historias clínicas de cada uno de los pacientes, así como del sistema informático del servicio de Microbiología. Obteniendo las sensibilidades y resistencias de todas las bacterias estudiadas.

Aspectos éticos: Se solicita al comité de ética la autorización para la consulta de la información requerida en las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Una vez a la semana, se realizan frotis rectales a los pacientes ingresados en las UCIs. En el Laboratorio de Microbiología, las muestras se siembran en agar MRSA-2 para *S. aureus* resistente a la meticilina, ESBL para enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido y *Pseudomonas*, y CRE para detección de enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, todos ellos de Oxoid. La identificación bacteriana se realiza mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (MALDI Biotyper™ de BrukerDaltonics). La detección de BLEE se realiza por método disco-placa. El estudio de la sensibilidad antibiótica y la confirmación de BLEE se lleva a cabo mediante el sistema automatizado MicroScan WalkAway (Siemens®). Y el tipado molecular de las cepas mediante electroforesis por campo pulsado (PGFE).

## 2. Variables incluidas en el estudio

En el estudio se incluyen datos de diversas variables para cada uno de los pacientes.

Para simplificar las agrupamos de la siguiente forma:

### 1) Factores de riesgo intrínsecos:

- Edad y sexo.
- Comorbilidades: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática, virus de la hepatitis C, VIH, EPOC, si existe algún tipo de neoplasia hematológica, o alguna neoplasia sólida, tratamientos inmunosupresores, trasplante de órganos sólidos y deterioro cognitivo y consumo de tabaco, alcohol o adicción a drogas por vía parenteral.

### 2) Factores de riesgo relacionados con los ingresos:

- Número de ingresos y/o institucionalización.
- Días de estancia durante el ingreso.
- Motivo de ingreso.
- Gravedad al ingreso en UCI mediante el cálculo de Apache II (24).
- Procedimientos invasivos: ventilación mecánica invasiva, catéter venoso de acceso central o periférico, nutrición parenteral y enteral (sonda nasogástrica) y sondaje vesical. Si hubo necesidad de administrar probióticos y si el paciente presentó o no agitación, ventilación mecánica no invasiva, terapia de reemplazo renal continua, fibrobroncoscopia, y traqueostomía. Se analiza si el paciente ha requerido Noradrenalina, Dobutamina y/o Dopamina. Sabiendo por cuántos días y cuál ha sido su dosis máxima.
- Tratamiento antibiótico: se analizaron los antibióticos prescritos, la duración y si cubrían o no a *P. aeruginosa* comparando con los cultivos obtenidos. Se analizan también si los pacientes habían tomado o no antibióticos los 30 días previos al ingreso en UCI.
- Mortalidad durante el ingreso y si existía relación directa con *P. aeruginosa*.

Además, se han obtenido de todos los pacientes el total del número de muestras que se recogieron durante su ingreso.

## 3. Análisis de los datos

Se analizaron los datos mediante el Programa R 2.12.2 para análisis estadísticos para estudios biomédicos y bioinformáticos.

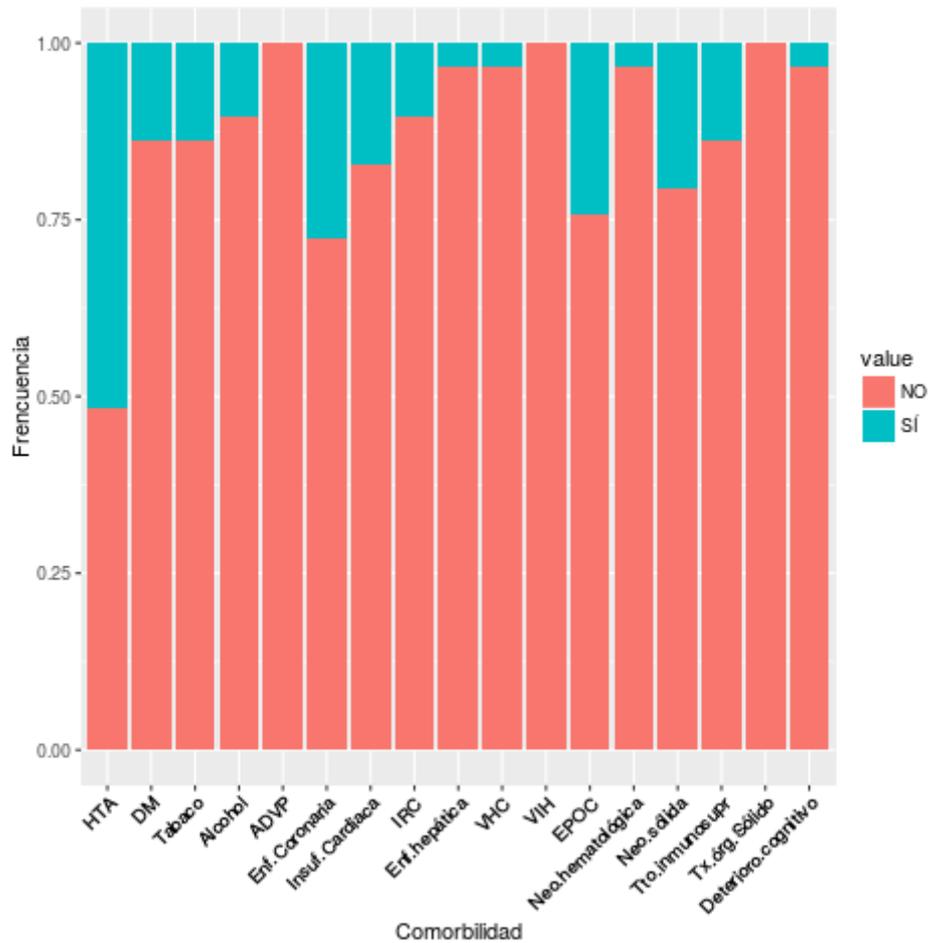
En el análisis estadístico se utilizaron los test de Fisher y Mann-Whitney. Se aplica el test de Fisher si la variable es cualitativa y el test de Mann-Whitney si es cuantitativa. El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.

Como limitaciones nos encontramos con que la mayoría de los índices APACHE II no fueron calculados en su día y tuvimos que calcularlos. Otra de las limitaciones encontradas, fue que algunos datos de las historias clínicas de los pacientes no estaban bien recogidas. Además, los datos de infección de los pacientes no los hemos podido recoger en el estudio porque el servicio de Medicina preventiva da los datos una vez al semestre, y no dio tiempo antes de la fecha límite de entrega del trabajo.

## RESULTADOS

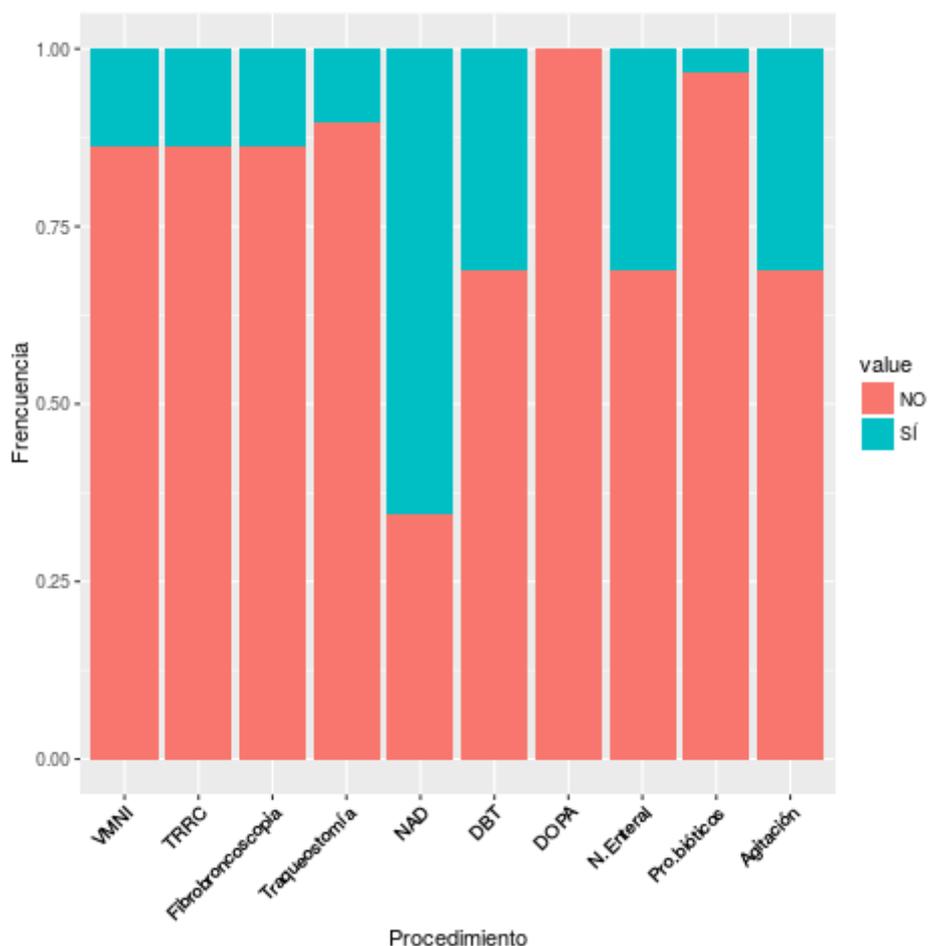
### 1. Análisis descriptivo

Durante el estudio se revisaron los 29 pacientes que ingresaron en las cuatro UCIs y se estudió de cada uno sus comorbilidades.



**Figura 2: Frecuencias de las comorbilidades**

La más prevalente fue la hipertensión arterial (HTA) con 51,72%, seguida de las enfermedades coronarias con 27,59% y siendo las menos prevalentes con un 0%, el trasplante de órgano sólido, ADVP y VIH, seguidas del deterioro cognitivo con 3,45%.



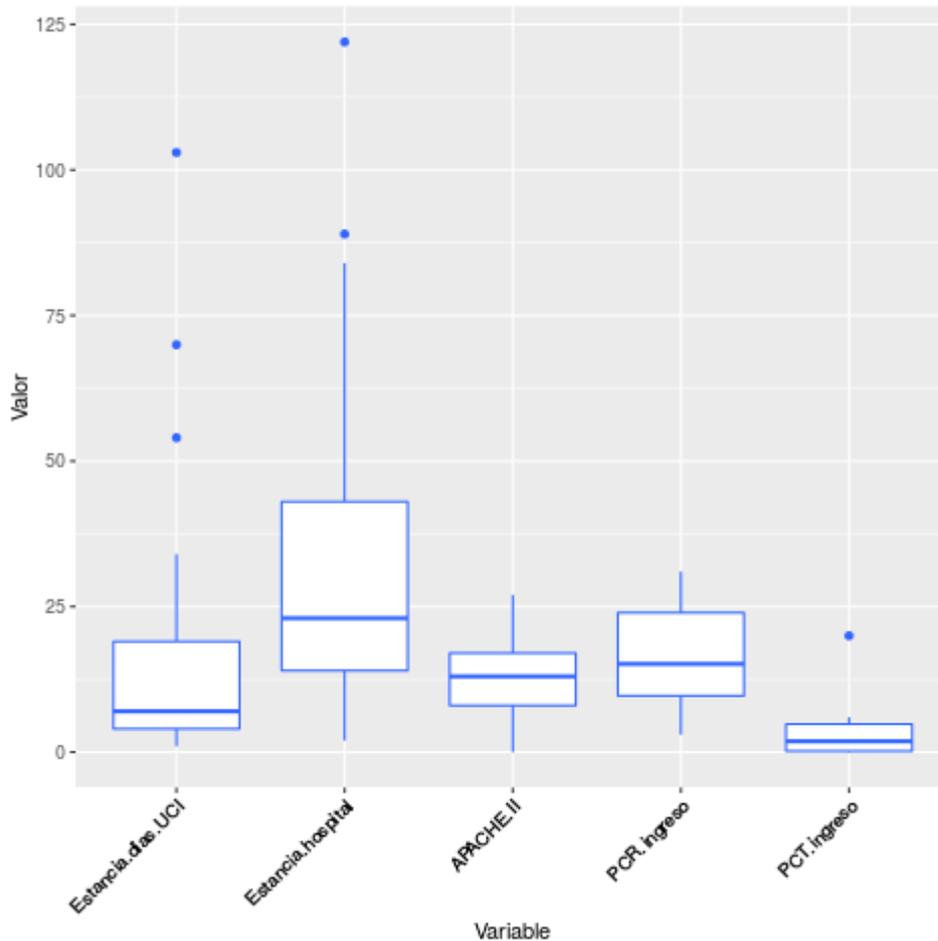
**Figura 3: Frecuencia de los procedimientos llevados a cabo en UCI**

Con respecto a los procedimientos realizados en la UCI, destaca la frecuencia de la NAD con 65,52%. La DOPA no fue administrada a ninguno de los ingresados, y los probióticos solo al 3,45%.

### Resistencias en UCI

La resistencia de *P. aeruginosa* es mayor a Ciprofloxacino (27,59%), seguido de Ceftazidima, Imipenem y Meropenem (24,14%). Por el contrario, fue Amikacina el antibiótico al que más sensibilidades presentaban las bacterias (75,86%), seguido de Piperacilina- Tazobactam (68,97%).

En la figura siguiente podemos ver cada una de las variables numéricas de la base de datos sobre el ingreso en UCI. Hemos empleado la “caja estándar”, es decir, la caja delimita los percentiles 25 y 75 y la línea central es la mediana.



**Figura 4: Distribución de las variables numéricas en el ingreso de UCI**

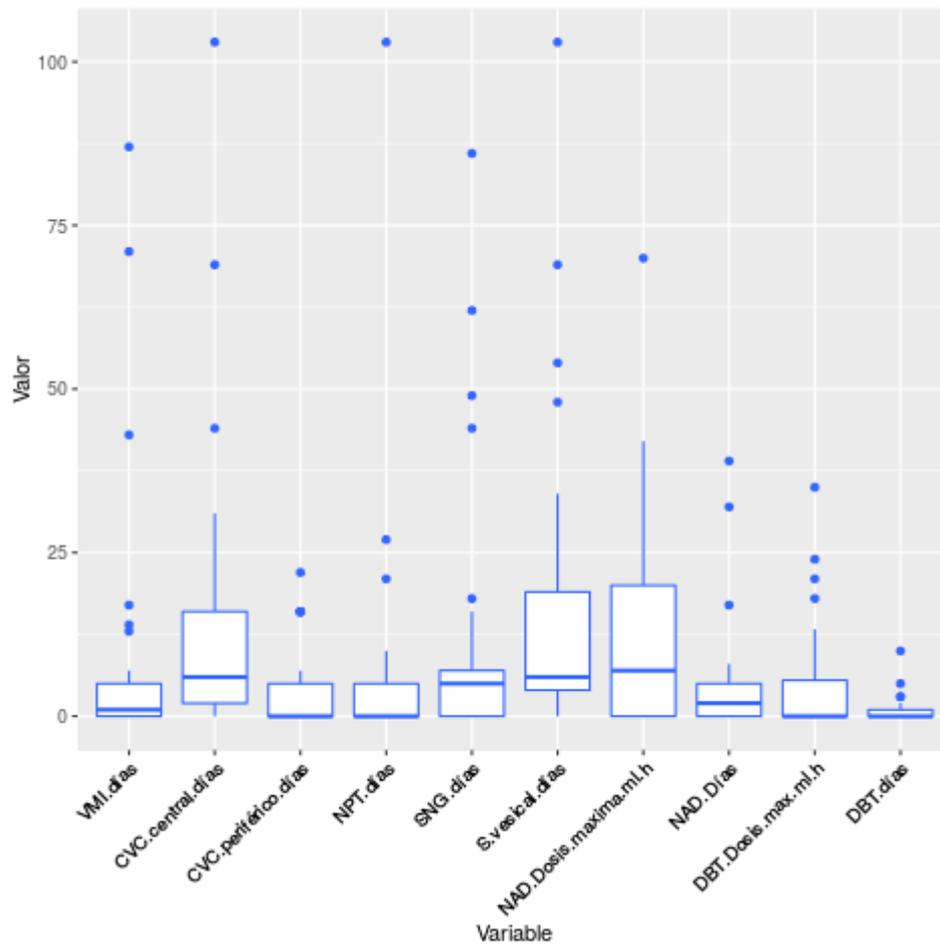
En el gráfico podemos observar que el 75% de los pacientes ingresados en UCI estuvieron menos de 19 días y sólo uno de ellos estuvo 103 días. Situándose la mediana en 7 días de estancia.

En el hospital, el 75% de los pacientes estuvo durante menos de 43 días en total, y el percentil 50 se sitúa en este caso en 23 días de estancia hospitalaria.

Con respecto al APACHE II, el 75% de los pacientes obtuvieron menos de 17 puntos y solamente el 25% menos de 8.

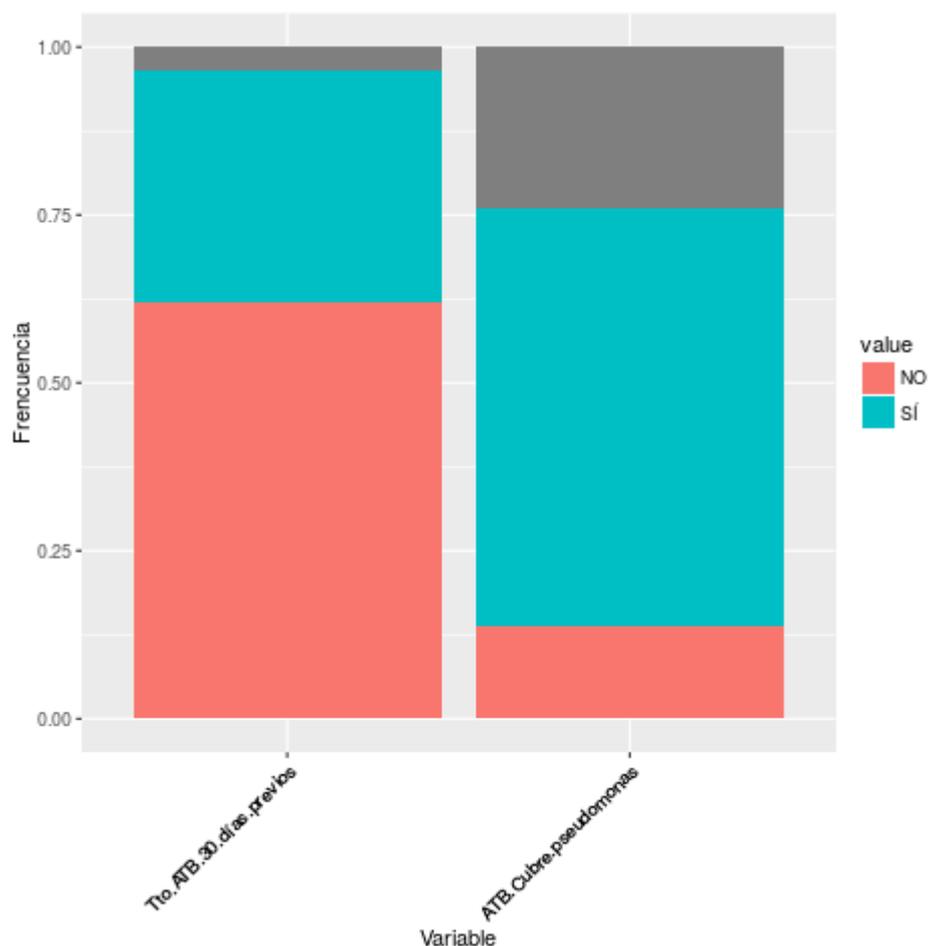
De los 11 pacientes con muestra clínica, 4 (36,36%) de ellos tenían menos de 14 puntos en el APACHE II al ingreso, y 7 (63,64%) tenían 14 o más puntos. En cambio, de los 18 pacientes con muestras epidemiológicas, 13 (72,22%) tenían menos de 14 puntos y 5 (27,78%) tenían 14 o más puntos. Y no hay diferencia significativa para esta variable.

La PCR al ingreso fue mayor a 10 en más del 25% de los pacientes, siendo el máximo valor 31. Y la PCT al ingreso fue mayor de 2 en el 50% de los pacientes, siendo el máximo valor 20.



**Figura 5: Distribución de las variables numéricas (días) de los procedimientos llevados a cabo en UCI**

Se observa que tanto el catéter venoso central como la sonda vesical, fueron los procedimientos con mayor duración en días en los pacientes ingresados. La NAD llegó a pautarse hasta 39 días, siendo su dosis máxima de 70 ml/h, situándose la mediana en 7 ml/h.



**Figura 6: Frecuencias nominales con respecto al tratamiento antibiótico**

El 62,07% de los pacientes ingresados en UCI con aislamiento de *P. aeruginosa*, no está registrado en sus historias clínicas ni en Intranet que llevaran tratamiento antibiótico durante los 30 días previos al ingreso en UCI. El 34,48% sí que llevaron, y el otro 3,45% (1 persona) no estaba disponible esta información por pertenecer a otra comunidad autónoma.

De los pacientes a los que se les aisló *P. aeruginosa* en alguna de las muestras, el 62,07% de ese tratamiento era eficaz para cubrir *Pseudomonas* antes de obtener los cultivos. Un 13,79% de los antibióticos que se administraron no cubrían el tipo de *Pseudomonas* que aparecieron posteriormente en los cultivos. Y el 24,14% no recibieron ningún tipo de antibiótico por ser portadores asintomáticos.

**Colonizaciones tras la primera muestra negativa a *P. aeruginosa***

De los 18 pacientes cuyo triple frotis fue negativo al ingreso, 9 (50%) de ellos tenían aislamiento positivo para *P. aeruginosa* en alguna muestra epidemiológica, y los otros 9 (50%) en alguna muestra clínica. De estos últimos, tres de ellos presentaron solo muestras clínicas, y los otros 6 pacientes muestras clínicas y epidemiológicas. De los 18 pacientes con triple frotis negativo al ingreso, a 12 se les aisló durante el ingreso *P. aeruginosa* sensible, y a 6 de ellos la resistente.

Otros 10 pacientes tuvieron el triple frotis positivo para *P. aeruginosa* al ingreso, de los cuales una era resistente y ese paciente acabó falleciendo en UCI. De los 9 pacientes restantes con aislamiento positivo para *P. aeruginosa* al ingreso, uno de ellos adquirió durante el ingreso la resistente, los demás siguieron con la sensible. Y solo un paciente presentó en el triple frotis al ingreso *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) que durante su ingreso adquirió también *P. aeruginosa* sensible en una muestra epidemiológica.

### **Mortalidad en UCI**

De los 386 pacientes ingresados en UCI, 63 muestras fueron positivas para *P. aeruginosa*, perteneciendo dichas muestras a 29 pacientes, de los cuales 9 eran mujeres y 20 hombres.

En la UCI "A", ingresaron 106 pacientes, y se aisló *P. aeruginosa* a 8 de ellos (7,55%). De los ingresados, fallecieron 13 y sólo 2 de los que murieron obtuvieron muestras positivas para *P. aeruginosa*, siendo ambas resistentes (15,38%). Uno de ellos murió con aparente relación directa por este patógeno.

En la UCI "B", ingresaron durante el estudio 102 pacientes, y se aisló el patógeno a 9 (8,82%). 12 fallecieron durante el ingreso en UCI, siendo 3 de ellos afectados por *P. aeruginosa* (25%), sin aparente relación con el patógeno. Uno de los que falleció tenía *P. aeruginosa* resistente y los otros dos sensibles.

En la UCI "C", ingresaron 114 pacientes y 9 de ellos tenían aislamientos positivos para el patógeno (7,89%). De todos los ingresados en esta UCI, 10 fallecieron durante el ingreso, de los cuales 1 presentó *P. aeruginosa* (10%) sensible sin aparente relación directa por este patógeno.

En la UCI "D", 64 pacientes ingresaron durante este período, teniendo 3 de ellos muestras positivas para *P. aeruginosa* (4,68%). De todos los ingresados murieron 15, y ninguno de ellos con *P. aeruginosa* positiva en las muestras.

Del total de los 29 pacientes en los que se aisló *P. aeruginosa*, 8 murieron (27,59%), 6 de ellos fallecieron en alguna de las UCIs, teniendo una de ellas relación con la adquisición de *P. aeruginosa*. Muriendo esta persona por shock séptico con presencia de *P. aeruginosa* XDR en foco respiratorio. Y dos pacientes fallecieron en el hospital, teniendo una de las muertes relación. Muriendo esta persona por una bronconeumonía con presencia de *P. aeruginosa* MDR en esputo. De los 8 fallecidos, tres de ellos tuvieron aislamiento positivo para *P. aeruginosa* resistente y los cinco restantes, *P. aeruginosa* sensible.

De los 8 pacientes que murieron en el hospital con *P. aeruginosa*, a un 62,5% (5 pacientes) se les detectó *P. aeruginosa* en alguna muestra clínica y al otro 37,5% (3 pacientes) en muestras epidemiológicas.

Concluimos por tanto, que del total de los 386 pacientes que ingresaron en UCI, 44 pacientes (12,32%) murieron en la UCI sin colonización ni infección por *P. aeruginosa*. Y de los 29 colonizados/infectados, 6 pacientes (21%) murieron en UCI habiendo presentado en alguna de las muestras *P. aeruginosa*. De estos 6 pacientes, al ingreso, a 5 se les detectó triple frotis negativo, y uno *P. aeruginosa* resistente. De los pacientes fallecidos en UCI se ha calculado mediante el test de Fisher si existió relación entre su

muerte y la presencia de *P. aeruginosa* (tanto sensible como resistente). No obteniendo significación estadística.

De los 6 pacientes que murieron en las distintas UCIs el 50% tenía *P. aeruginosa* resistente y el otro 50% sensible. Y de estos 6 pacientes fallecidos, la mitad presentó la bacteria en muestras epidemiológicas y la otra mitad en muestras clínicas y epidemiológicas.

## 2. Contraste de hipótesis

Se ha realizado un estudio bivariante en el que se comparan dos variables simultáneamente para saber la relación que existe entre cada una de las variables analizadas y si hay o no relación con la presencia de *P. aeruginosa* resistente (MDR o XDR).

### 1. Factores de riesgo intrínsecos

#### 1.1. Comorbilidades

Variable	Test	p.valor	IC	odds.ratio	Hip.altern
HTA	Fisher	0.427	(0.06,3.13)	0.46	NO
DM	Fisher	0.552	(0,4.03)	0.00	NO
Tabaco	Fisher	0.300	(0.18,50.45)	3.02	NO
Alcohol	Fisher	0.015	(1.26,Inf)	Inf	SÍ
Enf.Coronaria	Fisher	0.066	(0,1.31)	0.00	NO
Insuf.Cardíaca	Fisher	0.283	(0,2.81)	0.00	NO
IRC	Fisher	0.540	(0,6.54)	0.00	NO
Enf.hepática	Fisher	0.276	(0.07,Inf)	Inf	NO
VHC	Fisher	1.000	(0,102.21)	0.00	NO
EPOC	Fisher	0.635	(0.01,4.07)	0.37	NO
Neo.hematológica	Fisher	0.276	(0.07,Inf)	Inf	NO
Neo.sólida	Fisher	0.647	(0.01,5.47)	0.47	NO
Tto.inmunosupr	Fisher	0.052	(0.7,656.9)	10.71	NO
Deterioro.cognitivo	Fisher	1.000	(0,102.21)	0.00	NO

**Tabla 1: Estudio de asociación de las comorbilidades con respecto a las resistencias**

Mediante el test de Fisher hemos comparado si alguna de nuestras variables tienen relación con la presencia o no de *P. aeruginosa* resistente. Se puede llegar a la conclusión de que la única variable con significación estadística es el alcohol ( $p < 0,05$ ), pudiendo así desechar la hipótesis nula.

En el caso del alcohol, como puede verse en la tabla siguiente, de los 29 pacientes ingresados con aislamiento positivo para *P. aeruginosa*, tres de ellos eran consumidores asiduos de alcohol y los tres presentaron *P. aeruginosa* resistente (100% de los consumidores de alcohol).

	P.aeruginosa	Resistente	Total
Alcohol-NO	21	5	26
%	81	19	100
Alcohol-SÍ	0	3	3
%	0	100	100
Total	21	8	29

### 1.2. Edad y sexo

Variable	Test	p.valor	Hip.altern
Sexo	Fisher	1.000	NO
Edad	Mann-Whitney	0.002	SÍ

**Tabla 2: Estudio de la edad y el sexo en relación con la detección de *P. aeruginosa* resistente**

Se ha hallado significación estadística únicamente en la variable edad. Se comentará más adelante. Con respecto a la variable sexo calculada mediante el test de Fisher, el intervalo de confianza es de (0.05, 5.25), siendo el odds ratio 0.675.

### 2. Factores de riesgo relacionados con los ingresos

Variable	Test	p.valor	Hip.altern
Estancia.dias.UCI	Mann-Whitney	0.240	NO
Estancia.hospital	Mann-Whitney	0.054	NO
APACHE.II	Mann-Whitney	0.494	NO
PCR.ingreso	Mann-Whitney	1.000	NO
PCT.ingreso	Mann-Whitney	0.556	NO
Num.ingresos	Mann-Whitney	0.329	NO
Unidad.ingreso	Fisher	0.030	SÍ
Duración.días.ATB.cubre.pseudo	Mann-Whitney	0.085	NO
Fallecimiento.Hospitalario	Fisher	0.646	NO

**Tabla 3: Estudio de las variables relacionadas con los ingresos con respecto a la detección de *P. aeruginosa* resistente en alguna muestra**

Ninguna de las variables tiene significación estadística, exceptuando la unidad de ingreso de los pacientes. Con respecto al fallecimiento hospitalario calculado mediante el test de Fisher, el intervalo de confianza es de (0.21, 14.61), siendo el odds ratio de 1.87.

Según el test de Fisher para variables no dicotómicas, existe relación en dependencia de la unidad a la que ingresa el paciente, p-valor <0,05. En la tabla siguiente puede apreciarse el tipo de *P. aeruginosa* que se aisló a los pacientes y la UCI en la que hubo más resistencias.

Dentro de nuestro estudio, 106 pacientes ingresaron en la UCI "A", de los cuales 8 obtuvieron algún aislamiento positivo para *P. aeruginosa*. De ellos, un 38% era *P. aeruginosa* resistente. Estos 8 pacientes tuvieron triple frotis negativo al ingreso.

De los 102 pacientes ingresados en la UCI "B", 9 presentaron algún tipo de *P. aeruginosa*, y de ellos, un 56% (5 pacientes) era *P. aeruginosa* resistente. Al ingreso, de estos 9 pacientes, 1 obtuvo en el triple frotis *P. aeruginosa* resistente, 2 pacientes presentaron la sensible, y en los otros 6 el triple frotis fue negativo.

En la UCI "C" ingresaron 114 pacientes. Se aisló *P. aeruginosa* en 9 pacientes, siendo todas sensibles. De estos 9 pacientes, a 5 se les detectó en el ingreso un triple frotis positivo para *P. aeruginosa* sensible, uno presentó SARM, y 3 fueron negativos.

En la UCI "D" ingresaron 64 pacientes, y a 3 se les aisló *P. aeruginosa*, siendo también en este caso todas sensibles a los tratamientos antibióticos anti *Pseudomonas*. El triple frotis al ingreso fue positivo en dos de los pacientes.

	<b>P.aeruginosa</b>	<b>Resistente</b>	<b>Total</b>
A	5	3	8
%	62	38	100
B	4	5	9
%	44	56	100
C	9	0	9
%	100	0	100
D	3	0	3
%	100	0	100
Total	21	8	29

Calculando los días de estancia medios: en la UCI "A", cada paciente estuvo de media 16,63 días. En UCI "C", 14,89 días por paciente. En la UCI "D", 7 días por paciente y en la UCI "B" 23,67 días por paciente. Observando que en las UCIs donde existe mayor número de *P. aeruginosa* resistente, de media, los pacientes estuvieron un mayor número de días ingresados.

## 3. Factores de riesgo relacionados con los procedimientos

Variable	Test	p.valor	IC	odds.ratio	Hip.altern
VMNI	Fisher	0.300	(0.18,50.45)	3.02	NO
TRRC	Fisher	0.052	(0.7,656.9)	10.71	NO
Fibrobroncoscopia	Fisher	1.000	(0.01,13.05)	0.86	NO
Traqueostomía	Fisher	0.015	(1.26,Inf)	Inf	SÍ
NAD	Fisher	0.027	(1.14,Inf)	Inf	SÍ
DBT	Fisher	0.371	(0,2.52)	0.24	NO
N.Enteral	Fisher	0.209	(0.41,24.16)	3.06	NO
Pro.bióticos	Fisher	1.000	(0,102.21)	0.00	NO
Agitación	Fisher	1.000	(0.05,5.25)	0.68	NO

Variable	Test	p.valor	Hip.altern
VMI.días	Mann-Whitney	0.009	SÍ
CVC.central.días	Mann-Whitney	0.020	SÍ
CVC.periférico.días	Mann-Whitney	0.117	NO
NPT.días	Mann-Whitney	0.077	NO
SNG.días	Mann-Whitney	0.029	SÍ
S.vesical.días	Mann-Whitney	0.056	NO
NAD.Dosis.maxima.ml.h	Mann-Whitney	0.003	SÍ
NAD.Días	Mann-Whitney	0.004	SÍ
DBT.Dosis.max.ml.h	Mann-Whitney	0.284	NO
DBT.días	Mann-Whitney	0.283	NO

**Tablas 4 y 5: Estudio de los procedimientos llevados a cabo en las distintas unidades de UCI y su relación con la detección de *P. aeruginosa* resistente**

Tanto con el test de Fisher para variables nominales, como el test de Mann-Whitney para las numéricas, podemos decir que la traqueostomía y la NAD son significativamente estadísticas, así como los días de VMI, CVC, SNG, NAD y la dosis de administración de NAD. Por lo tanto, todas estas variables han influido en nuestra muestra a la hora de presentar *P. aeruginosa* resistente.

De los 29 pacientes con *P. aeruginosa*, 10 no recibieron NAD y todos los aislamientos fueron sensibles y de los 19 pacientes que recibieron NAD 11 (58%) fueron sensibles.

	P.aeruginosa	Resistente	Total
NAD-NO	10	0	10
%	100	0	100
NAD-SÍ	11	8	19
%	58	42	100
Total	21	8	29

Tres de los 29 pacientes a los que se les practicó traqueostomía, fueron colonizados por *P. aeruginosa* resistente. De los 26 pacientes a los que no se les realizó traqueostomía, 5 (19%) presentaron *P. aeruginosa* resistente y 21 (81%) sensible.

	<b>P.aeruginosa</b>	<b>Resistente</b>	<b>Total</b>
Traqueostomía-NO	21	5	26
%	81	19	100
Traqueostomía-SÍ	0	3	3
%	0	100	100
Total	21	8	29

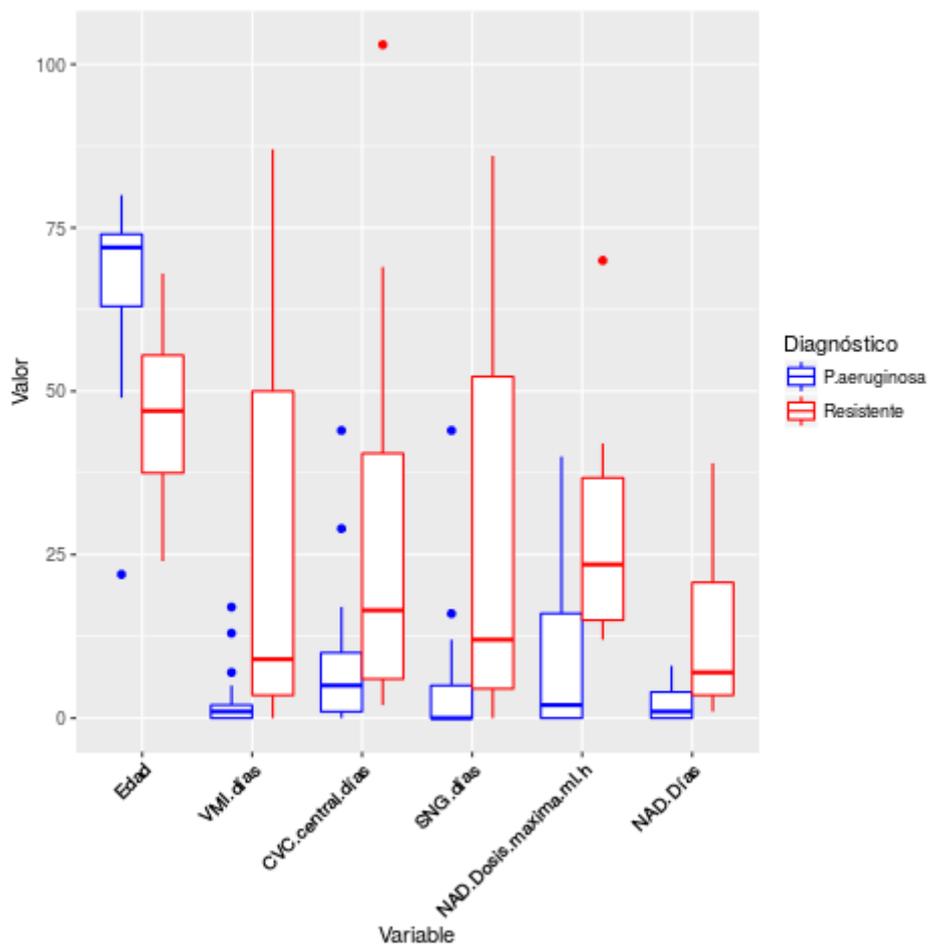
<b>Variable</b>	<b>Test</b>	<b>p.valor</b>	<b>IC</b>	<b>odds.ratio</b>	<b>Hip.altern</b>
Tto.ATB.30.días.previos	Fisher	0.063	(0.87,99.85)	7.31	NO
ATB.Cubre.pseudomonas	Fisher	0.254	(0.4,Inf)	Inf	NO

**Tabla 6: Estudio de la detección de *P. aeruginosa* resistente dependiendo de si el paciente llevó tratamiento antibiótico 30 días antes de ingresar en UCI o dependiendo de si el tratamiento llevado a cabo en UCI cubre *P. aeruginosa***

En este caso debemos aceptar la hipótesis nula.

Se estudió además si podía existir correlación entre los pacientes que tuvieron *P. aeruginosa* al ingreso en el triple frotis y los que habían llevado tratamiento antibiótico 30 días antes del ingreso y ninguno de los pacientes tuvo ambos factores, no pudiendo relacionarlos.

Con respecto a las variables numéricas analizadas anteriormente, realizamos un diagrama de cajas (figura 7) para estudiar los resultados.



**Figura 7: Relación entre los distintos factores de riesgo cuantitativos y la detección de *P. aeruginosa* resistente**

Podemos observar que a mayor número de días o dosis administradas, la frecuencia de obtener un aislamiento positivo para *P. aeruginosa* resistente es mayor.

#### 4. Tipado

El tipado de 12 aislados elegidos de las informadas desde Enero a Abril, ha demostrado que hay un clon predominante, que se mantiene a lo largo del tiempo, que supone el 50% de los aislados tipados, por lo que orienta a la necesidad de búsqueda de un posible reservorio ambiental o personal que tiene actividad en dos UCIs, ya que se detecta en dos de ellas.

## DISCUSIÓN

Por motivos materiales, la muestra para este estudio es algo reducida con lo que habrá que ser cautos a la hora de sacar conclusiones, hemos intentado subsanar este problema usando test robustos para muestras pequeñas.

Después de haber realizado el análisis estadístico, se han identificado 10 variables con significación estadística relacionadas con la presencia de *P. aeruginosa* (MDR o XDR).

### Unidad de ingreso:

De los 9 pacientes ingresados en la UCI "B" con *P. aeruginosa*, hubo un mayor porcentaje de *P. aeruginosa* resistente entre ellos, 56%. En la UCI "A", de los 8 pacientes con *P. aeruginosa* hubo un 38% de pacientes con *P. aeruginosa* resistente. La unidad de UCI "C" y la "D", no tuvieron ningún paciente con colonización ni infección por *P. aeruginosa* resistente. Se puede afirmar que las UCIs "C" y "D", son factores protectores.

En las UCIs donde los pacientes presentaron mayor porcentaje de *P. aeruginosa* resistente, que fueron las UCI "A" y "B", la media de días de estancia por paciente fue mayor. El estudio de D'Agata y cols (1), afirma como ocurre en nuestro estudio, que a mayor estancia en UCI, mayor es la implicación de poder presentar *P. aeruginosa* resistente.

### Alcohol:

Con respecto al consumo de alcohol en los 29 pacientes ingresados en las cuatro UCIs, 3 (100%) de los que tenían un consumo enólico clasificado anteriormente como patológico, presentaron *P. aeruginosa* resistente. Y de los pacientes que no mantenían este hábito, sólo el 19%.

Esta conclusión también se recoge en el estudio de Boots y cols (30), en el que el alcoholismo se relaciona con aislamientos de *P. aeruginosa*, entre otras bacterias.

### Traqueostomía:

Uno de los procedimientos llevados a cabo en las UCIs que demostró que aumentaba la presencia de *P. aeruginosa* resistente fue la traqueostomía, como les ocurre a otros autores (31). De los 29 pacientes que ingresaron en las UCIs, el 100% (3 pacientes) a los que se les realizó traqueostomía obtuvieron aislamientos positivos para *P. aeruginosa* resistente, frente al 19% (5 pacientes) que presentaron la bacteria resistente pero que no se les practicó dicha maniobra invasiva.

### Noradrenalina, días y dosis máxima:

El 25% de nuestra muestra con *P. aeruginosa* sensible, recibieron entre 2 y 16 ml/h. A diferencia de los que presentaron la resistente que recibieron entre 23 y 36 ml/h. Así como el número de días que también fue mayor en los pacientes con *P. aeruginosa* resistente. El 25% de los pacientes a los que se les aisló la bacteria sensible, recibieron entre 1 y 4 días de NAD. Y de los pacientes a los que se les aisló la resistente, recibieron entre 7 y 20 días de NAD. Por lo tanto, podríamos afirmar que como ocurre

en otros estudios como el de Grasselli G y cols (33), altas dosis de NAD se han podido asociar a infección por *P. aeruginosa*.

#### Edad:

La edad  $\geq 65$  años se asoció en estudios como el de Cillóniz y cols (34) a infecciones respiratorias por *P. aeruginosa* y a mayor mortalidad. Además como dice el estudio de Lillian M y cols (11) los pacientes mayores de 60 años han sido reconocidos como uno de los factores más importantes para las infecciones hospitalarias. Y según el informe de la Red de Seguridad Nacional de Salud (NHSN) entre 2006 y 2007 mostró que la mayoría de los pacientes con infecciones hospitalarias en UCI eran adultos, y la tasa de pacientes de más de 20 años fue del 85%. En relación a la edad de muerte de nuestros pacientes con *Pseudomonas*, la mitad de ellos tenían 60 años o más (encontrándose el rango de edad de la mortalidad entre 38 y 75).

Hay que destacar en nuestro caso, que los resultados fueron contradictorios, debido a que la muestra estaba sesgada para la edad. Esto se explica debido a que el 75% de la muestra es mayor de 52 años, pero no teníamos muestra suficiente de pacientes jóvenes (menores de 52 años solo tenemos 7 pacientes), y los que había estaban sesgados porque todos tenían *P. aeruginosa* resistente.

Las tres últimas variables con significación estadística en nuestro trabajo (días de ventilación mecánica invasiva, días de catéter venoso central de origen central y días de sonda nasogástrica), son procedimientos invasivos que se relacionan con la presencia de *P. aeruginosa* resistente, y por lo tanto, a mayor número de días, mayor es la probabilidad de adquirirlas. Como ocurre en la literatura (32).

#### Días de ventilación mecánica invasiva:

Por ello, a mayor número de días mayor riesgo existe de presentar la bacteria. En cuanto a los días de VMI, el 75% de la muestra llevó la ventilación más de 4 días siendo estos a los que se les aisló *P. aeruginosa* resistente. El 75% de los pacientes a los que se les aisló la bacteria sensible, estuvieron con VMI menos 4 días. Por ello, se puede afirmar, como ocurre en el estudio de Cuesta D y cols, que a mayor número de días mayor es la relación con la presencia de *P. aeruginosa* resistente.

#### Días de catéter venoso central de origen central:

Los pacientes con CVC a los que se les detectó *P. aeruginosa* resistente, el 75% lo llevaron 40 días o menos, a diferencia de a los que se les aisló la sensible, en los que el 75% lo llevaron alrededor de 10 días o menos. Y como menciona el estudio de Cuesta D y cols a mayor número de días mayor riesgo existe de adquirir resistencias.

#### Días de sonda nasogástrica:

El 50% de los pacientes a los que se les aisló la bacteria resistente, llevaron la sonda durante más de 12 días. Con respecto a los pacientes que presentaron *P. aeruginosa* sensible, solo el 25% llevó la sonda durante más de 5 días. Y al igual que en la variable anterior, a mayor número de días, mayor es el riesgo (32).

Exposición previa a antibióticos:

En la literatura, la exposición previa a antibióticos de amplio espectro predispone a la adquisición de resistencias (28). En nuestro estudio, debido al tamaño de la muestra, el test no es concluyente.

Mortalidad:

De acuerdo a la mortalidad, de los 50 fallecidos en UCI durante el estudio, un 12% lo hizo habiéndose detectado *P. aeruginosa*.

Diabetes Mellitus:

A diferencia de otros estudios (11) en los que se afirma que el porcentaje de diabetes mellitus es muy elevado en los pacientes que presentan bacterias resistentes, en nuestro estudio no obtuvimos significación estadística con respecto a esta variable.

## CONCLUSIONES

- 1) El porcentaje de pacientes que ingresan en dos de las UCIs presentan menos *P. aeruginosa* resistente que en las otras dos.
- 2) La detección de *P. aeruginosa* resistente muestra asociación con el aumento de la gravedad en los pacientes con hábito enólico.
- 3) La traqueostomía se ha relacionado con el riesgo de adquirir *P. aeruginosa*, y en nuestro estudio, se concluye, que existe una asociación estrecha con la presencia de *P. aeruginosa* resistente.
- 4) Tanto el llevar pautada la NAD durante los ingresos, como la dosis y el tiempo de duración de la misma se han relacionado también como factor de riesgo para poder aislar *P. aeruginosa* resistente.
- 5) El aislamiento de *P. aeruginosa* resistente se ha podido relacionar con el número de días que se llevaron a cabo los procedimientos invasivos en UCI, como son la VMI, SNG y CVC de origen central.
- 6) El tipado de los aislados ha demostrado que hay un clon predominante, que supone el 50% de estos. Lo que puede orientarnos en la búsqueda de un posible reservorio ambiental o transmisión a través del personal sanitario que tiene actividad en dos de las UCIs.

## BIBLIOGRAFÍA

1. D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* and other pseudomonas species. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennet's; 2015. Principles and practise of infectious diseases. 8ª ed. Canadá: Elsevier.
2. Fariñas M. C, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(6):402–409.
3. Høiby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas*. En: En Jorgensen JH, Carrol KC, Funke G, Pfaller MA, Landry ML, Richter SS, Warnock DW; 2015. Manual of Clinical Microbiology. Washington, DC ASM.
4. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(1):43–48.
5. Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients. Braz J Med Biol Res. 2009;42(3):289-293.
6. Barrios CC, Ciancotti-Oliver L, Bautista-Rentero D, Adán-Tomás C, Zanón-Viguer V. A New Treatment Choice against Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Doripenem. J Bacteriol Parasitol. 2014;5(5):1-5.
7. Nazli E, Zer Y, Eksi F. In vitro efficacy of various antibiotic combinations against *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Journal of International Medical Research. 2014;0(0):1–9.
8. Maseda E, Mensa J, Valía JC, Gomez-Herrerias JI, Ramasco F, Samsó E, et al. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2014;61(3):1-19.
9. Cuesta D, Vallejo M, Guerra K, Cárdenas J, Hoyos C, Loaiza E, Villegas MV. Infección intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: estudio de casos y controles. MEDICINA U.P.B.2012;31(2):135-142.
10. European center for disease prevention and control. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
11. Lillian M, Essa A. Multi-drug resistant organisms and patients' risk factors in the intensive care unit of king fahad hofuf hospital, saudi Arabia. International Journal of Health and Psychology Research.2014;2(1):8-25.

12. DL. Paterson. Serious Infections in the Intensive Care Unit: *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. CID.2006;43(2):41-42.

13. Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman. 2012. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª edición. Goodman & Gilman. México: MCGRAW-HILL.

14. Prieto MF, Pezzotto S, Kilstein J, Bagilet D. Proteína C Reactiva como factor pronóstico de mortalidad en Terapia Intensiva. MEDICRIT.2008;5(1):13-22.

15. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, Maggio M, Lippi G, Prati B, Borghi L, Meschi T. The Prognostic Value of High-sensitivity C-reactive Protein and Prealbumin for Short-term Mortality in Acutely Hospitalized Multimorbid Elderly Patients: A Prospective Cohort Study. J Nutr Health Aging.2016;20(4):462-8.

16. Ulrik J, Heslet L, Hartvig J. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. Crit Care Med.2006;34(10):2596-2602.

17. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. Med Intensiva.2012; 36(3):177-184.

18. Plascencia Zurita LA, Pizaña Dávila A, Morales Camporredondo I. Procalcitonina como factor pronóstico de mortalidad en terapia intensiva. Acta Médica Grupo Ángeles.2011;9(1):5-11.

19. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. El sevier Doyma. Med Intensiva.2010;34(5):318–324.

20. Montravers P, Harpan A, Guivarch E. Current and future considerations for the treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. Adv Ther.2016;33(2):151–166.

21. Manual técnico de referencia para la higiene de las manos. Ministerio de Sanidad. Política social e igualdad. World Health Organization. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102537/1/WHO\\_IER\\_PSP\\_2009.02\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/102537/1/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf). Visto el 05/04/2016.

22. Campos Sepúlveda AE, Martínez Enríquez ME, Mendoza Patiño N. Quinolonas. Rev Fac Med UNAM.2008;51(4):173-177.

23. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B. Guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients Guidelines to reduce the hospital spread of MDR-GNB. Clin Microbiol Infect.2014;20(1):1–55.

24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.*1985;13(10):818-29.
25. Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en Gram negativos. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 18. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(7):524–534.
26. Henry DA, Speert DP. *Pseudomonas*. En James H. Jorgensen, Michael A. Pfaller, Karen C. Carroll, Guido Funke, Marie Louise Landry, Sandra S. Richter, David W. Warnock. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington DC.ASM Press.2011;677-686.
27. Slain D, Sarwari AR, Petros KO, McKnight RL, Sager RB, Mullett CJ y cols. Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting. *Critical Care Research and Practice*.2011;2011:1-5.
28. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos G, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob. Agents Chemother*.1999;43(6):1379–1382.
29. Gómez J, Alcántara M, Simarro E, Martínez B, Ruiz J, Guerra B, Gómez Vargas J, Valdés M. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años. *Rev Esp Quimioterap*.2002;15(4):360-365.
30. Boots RJ, Lipman J, Bellomo R, Stephens D, Heller RF. Disease risk and mortality prediction in intensive care patients with pneumonia. Australian and New Zealand practice in intensive care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care*.2005;33(1):101-11.
31. Ulu-Kilic A, Alp E, Altun D, Cevahir F, Kalin G, Demiraslan H. Increasing frequency of *Pseudomonas aeruginosa* infections during tigecycline use. *J Infect Dev Ctries*.2015; 9(3):309-312.
32. Cuesta D, Vallejo M, Guerra K, Cárdenas J, Hoyos C, Loaiza E y cols. Infección intrahospitalaria por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: estudio de casos y controles. *Medicina U.P.B.*2012;31(2):135-142.
33. Grasselli G, Foti G, Patroniti N, Giuffrida A, Cortinovis B, Zanella A, Pagni F, Mergoni M, Pesci A, Pesenti A. A case of ARDS associated with influenza A - H1N1 infection treated with extracorporeal respiratory support. *Minerva Anestesiol*.2009;75(12):741-5.
34. Cillóniz C, Gabarrús A, Ferrer M, Puig de la Bellacasa J, Rinaudo M, Mensa J, Niederman MS, Torres A. Community-Acquired Pneumonia due to Multidrug and non-Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2016;6(16):1-34

## ANEXOS

**Tabla asociada a la figura 2:**

Variable	NO	SÍ
HTA	48.28	51.72
DM	86.21	13.79
Tabaco	86.21	13.79
Alcohol	89.66	10.34
ADVP	100.00	0.00
Enf.Coronaria	72.41	27.59
Insuf.Cardíaca	82.76	17.24
IRC	89.66	10.34
Enf.hepática	96.55	3.45
VHC	96.55	3.45
VIH	100.00	0.00
EPOC	75.86	24.14
Neo.hematológica	96.55	3.45
Neo.sólida	79.31	20.69
Tto.inmunosupr	86.21	13.79
Tx.órg.Sólido	100.00	0.00
Deterioro.cognitivo	96.55	3.45

**Tabla asociada a la figura 3:**

Variable	NO	SÍ
VMNI	86.21	13.79
TRRC	86.21	13.79
Fibrobroncoscopia	86.21	13.79
Traqueostomía	89.66	10.34
NAD	34.48	65.52
DBT	68.97	31.03
DOPA	100.00	0.00
N.Enteral	68.97	31.03
Pro.bióticos	96.55	3.45
Agitación	68.97	31.03

**Tabla asociada a la figura 4:**

Variable	0%	25%	50%	75%	100%
Estancia.días.UCI	1	4	7	19	103
Estancia.hospital	2	14	23	43	122
APACHE.II	0	8	13	17	27
PCR.ingreso	3	10	15	24	31
PCT.ingreso	0	0	2	5	20

**Tabla asociada a la figura 5:**

Variable	0%	25%	50%	75%	100%
VMI.días	0	0	1	5	87
CVC.central.días	0	2	6	16	103
CVC.periférico.días	0	0	0	5	22
NPT.días	0	0	0	5	103
SNG.días	0	0	5	7	86
S.vesical.días	0	4	6	19	103
NAD.Dosis.maxima.ml.h	0	0	7	20	70
NAD.Días	0	0	2	5	39
DBT.Dosis.max.ml.h	0	0	0	6	35
DBT.días	0	0	0	1	10

**Tabla asociada a la figura 6:**

Variable	SÍ	NO	N.A
Tto.ATB.30.días.previos	34.48	62.07	3.45
ATB.Cubre.pseudomonas	62.07	13.79	24.14

**Tabla asociada a la figura 7:**

Variable	Diagnóstico	0%	25%	50%	75%	100%
Edad	Paeruginosa	22	63.0	72.0	74.00	80
	Resistente	24	37.5	47.0	55.50	68
VMI.días	Paeruginosa	0	0.0	1.0	2.00	17
	Resistente	0	3.5	9.0	50.00	87
CVC.central.días	Paeruginosa	0	1.0	5.0	10.00	44
	Resistente	2	6.0	16.5	40.50	103
SNG.días	Paeruginosa	0	0.0	0.0	5.00	44
	Resistente	0	4.5	12.0	52.25	86
NAD.Dosis.máxima.ml.h	Paeruginosa	0	0.0	2.0	16.00	40
	Resistente	12	15.0	23.5	36.75	70
NAD.Días	Paeruginosa	0	0.0	1.0	4.00	8
	Resistente	1	3.5	7.0	20.75	39