

Trabajo Fin de Grado

Reducción de la incidencia de bacteriemia
relacionada con catéter y neumonía asociada a
ventilación mecánica. Impacto económico

Reduction of the incidence of catheter-related bloodstream
infection and ventilator-associated pneumonia.
Economic impact

Autor

Javier Amós Membrilla López

Director

Antonio Rezusta López

Codirector

Antonio Tejada Artigas

Facultad de Medicina
2017

ÍNDICE

Resumen.....	2
Introducción	4
Objetivos	5
Bacteriemia relacionada con catéter.....	5
Diagnóstico.....	5
Tratamiento.....	8
Prevención.....	9
Mortalidad.....	10
Neumonía asociada a ventilación mecánica	12
Diagnóstico.....	12
Tratamiento.....	13
Prevención.....	16
Mortalidad.....	18
Costes de BRC Y NAV	19
Metodología	19
Datos epidemiológicos	19
Búsqueda de artículos	19
Selección de artículos	20
Análisis de artículos	20
Limitaciones.....	21
Resultados	21
Resultados de la revisión bibliográfica	21
Datos de infección nosocomial en la UCITMS	24
Discusión	27
Conclusión	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las infecciones nosocomiales (IN) son aquellas que aparecen en el paciente que lleva más de 48 horas ingresado. Estos cuadros se relacionan con un importante aumento en la morbimortalidad, consumo de recursos y coste total del ingreso. Las que más repercusión tienen en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son la bacteriemia relacionada con catéter intravascular (BRC) y la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).

OBJETIVO: Estimar cuál es la incidencia y el impacto económico de BRC y NAV en la UCI Traumatológica del Hospital Universitario Miguel Servet (UCITMS).

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión bibliográfica de estudios relevantes que tenían como fin medir el coste atribuible a la BRC y NAV en pacientes de UCI. Se convirtieron los resultados a euros y se ajustó en base al IPC de 2017. Además, se realizó otra estimación a partir del coste medio cama/día en la UCITMS. Entre las limitaciones destacan: el ser retrospectivo, que trata solo el primer semestre de 2016 para el cálculo de la estancia media y su coste y que los datos disponibles de estancia y mortalidad son tasas brutas sin poder especificar valores evolutivos.

RESULTADOS: En base a la bibliografía, el sobrecoste medio es de 49.962€ para BRC y de 27.179€ para NAV. Gran parte del aumento del coste deriva de la prolongación de la estancia hospitalaria. La UCITMS ha experimentado un notable descenso en la incidencia de BRC y NAV en los últimos tres años, así como un menor gasto en camas (638.525€ en 2016 y 1.277.050€ en 2012) y el coste anual calculado con los resultados de la revisión (1.102.775€ en 2016 frente a 1.863.808€ en 2012).

CONCLUSIONES: La política de trabajo multidisciplinar para prevención de INs en la UCITMS es eficaz. Se podrían tomar medidas para reducir aún más la incidencia de BRC y NAV. Es muy importante poder contar con sistemas informatizados que permitan el cálculo individualizado.

PALABRAS CLAVE: análisis de costes, infección nosocomial, bacteriemia relacionada con catéter, neumonía asociada a ventilación mecánica, Unidad de Cuidados Intensivos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Nosocomial infections (NI) are those which appear 48 hours after admission to the hospital. These clinical cases are related to an important increase in mortality, resource utilization and total cost of hospital stay. Catheter-related bloodstream infection (CRBSI) and ventilator-associated pneumonia (VAP) are the ones which promote the highest rates of mortality in the Intensive Care Unit (ICU).

OBJECTIVE: To estimate the incidence and the economic impact of CRBSI and VAP in the Traumatology ward of the Miguel Servet University Hospital ICU (MSTICU).

METHODOLOGY: In order to achieve that, we conducted a systematic review of relevant studies which were intended to calculate the attributable cost of nosocomial bacteraemia and pneumonia in ICU patients. The results were converted to euro and adjusted to 2017 CPI. Besides, another estimation was calculated using the average cost of bed/day in the MSTICU. Limitations include: being retrospective, to attend only the first semester of 2016 for the estimation of average stay and its cost and that the data of stay and mortality are gross rates without specifying evolutionary values.

RESULTS: In the bibliography, the average increase in the cost is 49.962'61€ for CRBSI and 27.179'75€ for VAP. Much of this cost increase stems from the prolongation of hospital stay. The MSTICU has experimented a remarkable drop in the incidence of CRBSI and VAP in the last three years, as well as less expense in beds (638.525€ in 2016 y 1.277.050€ in 2012) and annual costs calculated with the results of this revision (1.102.775€ in 2016 and 1.863.808€ in 2012).

CONCLUSIONS: The MSTICU politics of multidisciplinary work for NI prevention are effective, but there are still some measures worth trying in order to decrease the incidence of CRBSI and VAP even more. The disposal of computerized systems that allow individual cost estimation is very important.

KEYWORDS: cost analysis, nosocomial infection, catheter-related bloodstream infection, ventilator-associated pneumonia, Intensive Care Unit.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales (IN) son aquellas que debutan en un contexto hospitalario, en pacientes cuyo ingreso ha superado las 48 horas; o bien se dan en pacientes ambulatorios que han estado ingresados hace menos de 48 horas¹. Suponen un problema de vital importancia, puesto que aumentan la mortalidad de los pacientes, su estancia hospitalaria y, finalmente, el coste para la Sanidad Pública. Este tipo de situaciones se traducen en la necesidad de tratamientos antibióticos y de soporte muy específicos, así como en el requerimiento de una vigilancia sanitaria muy estrecha. Cuando las INs se dan en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) o motivan el ingreso en ella, todos estos problemas se multiplican en importancia, tanto por la fragilidad del paciente crítico como por la gran agresividad de los microorganismos más frecuentes en este ámbito².

Las infecciones que pueden acontecer a los pacientes de UCI son muy variadas, pudiendo estar relacionadas con el cuidado sanitario (uso de ventiladores mecánicos, dispositivos intravasculares o sondas urinarias), con el procedimiento terapéutico que necesitó el paciente al ingreso (como en las infecciones de herida quirúrgica por gérmenes nosocomiales) o, en ocasiones, no puede identificarse una causa concreta.^{2,3} La infección urinaria relacionada con sondaje uretral es la IN más frecuente en UCI⁴.

El 19'78% de los pacientes de UCI presentan una IN, mientras que en otros servicios la prevalencia es mucho más baja (6'94% en especialidades quirúrgicas, 4'75% en plantas médicas, 2'56% en Pediatría, 1'09% en Ginecología y Obstetricia...), siendo la prevalencia global de IN de 5'50%. De esta manera, Medicina Intensiva se convierte en la especialidad cuyos pacientes presentan mayor prevalencia de IN en España⁵.

Este hecho, junto con una alta prevalencia de ingresos de pacientes con infección adquirida en la comunidad (16'8%), provoca que la UCI sea el servicio que más pacientes tiene bajo tratamiento antimicrobiano (60'64%, frente a una media global de 46'10%)⁵.

Los motivos que convierten a este servicio en el más favorable para la IN son diversos. Uno de ellos es el alto número de pacientes en coma, pues éste es el factor de riesgo intrínseco al paciente que más se relaciona con una alta prevalencia de IN (el 16'34% de todos los pacientes en coma presenta una infección adquirida en el hospital), superior incluso a otros factores intrínsecos como la inmunodeficiencia (10'98%) y la neutropenia (13'24%). En cuanto a los factores de riesgo extrínsecos para desarrollar una IN, resulta que los más peligrosos también tienen un alto índice de utilización en Medicina Intensiva, siendo el mayor de todos ellos la intubación (el 28'60% de los intubados presenta una IN), seguido del catéter venoso central (19'08%)⁵.

Las IN son un problema potencialmente prevenible, especialmente las relacionadas con el cuidado sanitario. Por este motivo, desde la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) se crearon los proyectos Bacteriemia Zero y Neumonía Zero, que establecen unas pautas que buscan reducir sustancialmente la incidencia de la bacteriemia relacionada con catéter y la neumonía asociada a ventilación mecánica^{6,7}.

OBJETIVOS

PRINCIPAL: Analizar el coste asociado a bacteriemia asociada a catéter intravascular y neumonía asociada a ventilación mecánica en los últimos años en la UCI de Traumatología del Hospital Universitario Miguel Servet (UCITMS).

SECUNDARIOS: analizar la incidencia de bacteriemias asociadas a catéter y neumonías asociadas a ventilación mecánica en este servicio.

BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER

En las UCIs españolas, las bacteriemias nosocomiales (BN) más frecuentes son las asociadas a cateterismos vasculares (BRC), siendo el 11'31% del total de nosocomiales, seguidas de las bacteriemias de origen desconocido (10'08%). Más frecuentes que las nosocomiales son las bacteriemias secundarias a otro tipo de infecciones (16'77%), que no serán objeto de este Trabajo⁴.

Nos encontramos con una incidencia de BN del 1'62% entre todos los pacientes de UCI. La probabilidad de que aparezca esta infección en un paciente al que se le debe colocar un catéter venoso central (CVC) es del 2'53% y se relaciona directamente con el tiempo de utilización de este catéter, de forma que nos encontramos con 2'89 bacteriemias por mil días de CVC. El agente etiológico más frecuente son los *Staphylococcus coagulasa* negativos⁴.

Existen varias formas de vigilar la aparición y evolución de las BN. En las UCI españolas, se propone un protocolo por el cual se vigila a los pacientes de forma prospectiva desde el momento en el que se cumplen 48h del ingreso hasta las 48h después del alta del servicio. Los datos se recogen a partir de la historia clínica del paciente de forma manual⁸. Esta forma de monitorización permite realizar grandes registros estadísticos, como el ENVIN-HELICS^{3,4}.

DIAGNÓSTICO

La bacteriemia puede diagnosticarse de formas diferentes⁹:

- Hemocultivo positivo para un microorganismo reconocido.
- Paciente con síntomas clínicos (fiebre, escalofríos o hipotensión) y dos hemocultivos positivos para contaminantes cutáneos habituales (*Staphylococcus coagulasa* negativos, *Micrococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp.) a partir de dos muestras de sangre extraídas en un intervalo de 48 horas.
- Paciente con síntomas y portador de catéter intravascular con un hemocultivo positivo para microorganismos contaminantes cutáneos.

Ante la sospecha de bacteriemia asociada a CVC (BRC) se recomienda la extracción de dos muestras para hemocultivos a través de punción venosa percutánea y la retirada del catéter para el cultivo de su punta, colocando un nuevo catéter en otro punto de inserción⁹.

El aislamiento del mismo germen en el hemocultivo de sangre del paciente obtenida por venopunción y en el cultivo de la punta del catéter será diagnóstico de BRC. Sin embargo, se

han buscado medios para poder diagnosticar el cuadro de BRC sin que sea necesario retirar el catéter para cultivarlo. La técnica diagnóstica preferida en este caso es la extracción de dos muestras sanguíneas para hemocultivo, una a través del catéter y otra por venopunción. Si el hemocultivo de la muestra obtenida por el catéter positiviza dos horas antes que el cultivo de la sangre de la venopunción, es diagnóstico de BRC (puesto que esta situación es indicativa de que hay un gran inóculo bacteriano dentro del catéter)¹⁰. Desgraciadamente, esta técnica no se puede aplicar si el paciente sufre una candidemia² y pueden ser negativas si el paciente ya ha recibido antibioterapia por el catéter¹⁰. Otra técnica es el cultivo cuantitativo solo por el catéter, considerándose que el paciente sufre una bacteriemia si presenta >100 UFC/ml¹⁰.

La BRC debe sospecharse ante la aparición de signos locales de infección en un paciente portador de catéter intravascular (eritema, drenaje de material purulento y dolor). Sin embargo, estos signos son mucho menos frecuentes en los CVC que en los catéteres venosos periféricos. A causa de la baja frecuencia de estas presentaciones iniciales, es necesario sospechar BRC ante signos menos específicos, como son los que componen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)¹⁰. La rentabilidad de los cultivos es baja (2-20%) pero aumenta si el paciente presenta signos de SRIS o sepsis (31-53%), por lo que se aconseja tomar muestras para hemocultivos ante una baja sospecha clínica¹¹.

Según la reciente actualización de las definiciones de sepsis, SRIS y conceptos relacionados¹², la aparición de dos o más signos de los que componen el SRIS no será suficiente para definir una sepsis (hasta ahora, la combinación de SRIS y una infección confirmada o sospechada eran suficientes para declarar la existencia de una sepsis). Los criterios de SRIS se mantienen iguales, existiendo el síndrome si aparecen dos o más de ellos:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- Frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto.
- Frecuencia respiratoria >20 /minuto o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg.
- Leucocitosis $>12000/\text{mm}^3$ o leucopenia $<4000/\text{mm}^3$.

La sepsis pasa ahora a ser lo que antes se consideraba “sepsis grave”. Esto es la aparición de disfunción orgánica causada por la respuesta inflamatoria ante una infección (el fallo orgánico es valorado con la Escala Secuencial de Fallo Orgánico Relacionado con la Sepsis o SOFA: Tabla 1)¹².

El shock séptico se define como un tipo de sepsis en el que el estado circulatorio del paciente es lo suficientemente deficiente como para aumentar significativamente la mortalidad. Clínicamente, se traduce en pacientes sépticos con hipotensión arterial persistente, que requieren de drogas vasoactivas para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y presentan lactato sérico >2 mmol/L (18 mg/dL), que es un marcador de hipoxia tisular. La mortalidad del shock séptico supera el 40% durante el ingreso hospitalario¹².

En las UCIs españolas, las bacteriemias provocan SRIS en el 66’93% de los casos, sepsis en el 13’28% y shock séptico en el 13’02%. Hay un 6’77% de pacientes con bacteriemia demostrada por técnicas microbiológicas que no desarrollan ningún tipo de respuesta inflamatoria⁴.

Sistema	Parámetro	Score				
		0	1	2	3	4
Respiratorio	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) o SaO ₂ /FiO ₂	≥400	300-400	200-300	100-200	<100
			221-301	142-220	67-141	<67
Coagulación	Plaquetas (x10 ³ /μL)	≥150	100-150	50-100	20-50	<20
Hepático	Bilirrubina (mg/dL)	<1'2	1'2-1'9	2'0-5'9	6'0-11'9	>12'0
Cardiovascular		PAM ≥ 70mmHg	PAM < 70mmHg	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina 5'1-15 o epinefrina ≤0'1 o norepinefrina ≤0'1	Dopamina >15 o epinefrina >0'1 o norepinefrina >0'1
SNC	Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal	Creatinina (mg/dL)	<1'2	1'2-1'9	2'0-3'4	3'5-4'9	>5'0
					<500	<200
	Diuresis ml/día				<500	<200

Tabla 1. Escala secuencial de fallo orgánico relacionado con la sepsis (SOFA).

En consecuencia, se deben tomar hemocultivos en todos los pacientes críticos que presenten fiebre¹¹. La retirada del catéter en casos de BRC provoca una rápida mejoría del paciente, así que habrá que retirar todo catéter no permanente si se sospecha que éste es el foco de infección¹⁰. En casos dudosos, de poca gravedad o cuando el catéter sea de difícil colocación y sustitución, son muy útiles las técnicas diagnósticas que permiten el mantenimiento del catéter^{2,11} (salvo en casos de sospecha de candidemia, donde la más mínima sospecha clínica es motivo de retirada del catéter¹³). En caso de que en una BRC confirmada la retirada del catéter no mejore la clínica del paciente, habrá que sospechar la existencia de complicaciones secundarias a la bacteriemia: principalmente tromboflebitis séptica o abscesos metastásicos (endocarditis infecciosa, endoftalmítis, neumonía...)¹⁰.

Las pruebas complementarias a solicitar incluirían hemograma completo y bioquímica con glucosa, urea, sodio, potasio, creatinina y albúmina. En caso de sepsis o shock séptico, para una correcta valoración del estado del paciente se indica una gasometría arterial (pH, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato y lactato). Sólo en casos de sospecha de coagulación intravascular diseminada (CID) será necesario el estudio de coagulación y cuantificación de dímero-D¹¹.

El uso de marcadores analíticos para predecir el resultado positivo de un cultivo (procalcitonina, proteína C reactiva, recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, etc...) no ha demostrado ser un método eficaz^{11,14}. De entre todos ellos, la procalcitonina es el marcador que más se relaciona con el resultado positivo del hemocultivo¹⁵, pudiéndose

emplear como indicador de ausencia de bacteriemia si su valor es menor a 3'61 ng/mL con un VPN del 97%¹⁴. Sin embargo, nunca se debe tratar con antibioterapia empírica a un paciente con cifras de procalcitonina elevadas si no presenta signos sistémicos o locales de infección¹⁶. Este biomarcador ha sugerido cierta utilidad a la hora de predecir el tipo de bacteria implicada en una infección, pues se elevan mucho más las cifras de procalcitonina en pacientes con infección por Gram-negativos (media de 2'42 ng/ml) que por Gram-positivos (media de 0'49 ng/ml). De esta manera, la procalcitonina podría utilizarse en un futuro para reducir el espectro de la antibioterapia empírica, pero las guías actuales aún no recomiendan su uso para este fin¹⁷.

TRATAMIENTO

El siguiente paso será plantearse realizar terapia antimicrobiana. Si el paciente es inmunocompetente y solo presenta signos locales de infección, la retirada del catéter es suficiente. En el caso de que aparezcan signos sistémicos (lo más frecuente), solo habrá que emplear terapia antibiótica empírica en caso de que la situación del paciente no se encuentre estable (en caso de que no se necesite tratamiento inmediato, se deberá esperar al resultado de los cultivos)¹⁰. El 87'5% de los cuadros de BRC requieren algún tipo de medida antibiótica⁴.

En el tratamiento empírico de la BRC es necesario cubrir cocos Gram-positivos, *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*. De esta forma, una pauta adecuada sería la combinación de un glucopéptido (vancomicina), lipopéptido (daptomicina) o linezolid con un betalactámico activo frente a *Pseudomonas spp*¹⁸.

En casos de que el paciente presente varios factores de riesgo para candidiasis invasiva, la terapia empírica debería estar encaminada a tratar una infección por este agente^{10,18}. Estos factores son la colonización por *Candida spp.* ya conocida, la exposición previa a antibióticos de amplio espectro, cirugía mayor reciente (especialmente si fue abdominal), pancreatitis necrotizante, nutrición parenteral y corticoterapia¹³.

Aunque se conoce que estos parámetros son todos factores de riesgo, no se han conseguido definir escalas de evaluación del riesgo que sean efectivas en la práctica. Por este motivo ganan importancia los marcadores analíticos y microbiológicos, como son el β -D-glucano, los anticuerpos manano-antimanano y la PCR. El análisis de β -D-glucano tiene un alto VPN, pero un bajo VPP. Los parámetros de validez interna de la prueba combinada de manano-antimanano son muy variables en los diferentes estudios que han tratado el tema¹³.

El tratamiento empírico de elección en pacientes de UCI no neutropénicos con factores de riesgo de candidiasis invasiva es una equinocandina, siendo válidas la caspofungina, micafungina o anidulafungina. En pacientes no colonizados que nunca han recibido tratamiento con azoles, el fluconazol es una buena alternativa. Si existe intolerancia a otros agentes antifúngicos, se puede emplear la fórmula lipídica de anfotericina B. Si estos tratamientos no provocan mejoría en 4 o 5 cinco días, habrá que plantear su suspensión¹³.

Una vez disponibles los resultados de los cultivos, las consideraciones del tratamiento dirigido difieren teniendo en cuenta el microorganismo aislado:

- *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN): con la sola retirada del catéter se consiguen tasas de curación cercanas al 100% si el paciente no es inmunodeprimido, neutropénico ni porta prótesis valvulares cardíacas¹⁰. Sin embargo, los registros epidemiológicos muestran que la tendencia es de usar antibióticos en la práctica totalidad de los casos⁴. *S. epidermidis* aislados en los casos de bacteriemias de UCI presentan tasas de resistencia a meticilina del 93'07% y otros SCN, del 88'46%. La resistencia a daptomicina es del 3'45% en *S. epidermidis* y del 0% en los demás SCN y a vancomicina, del 1'98% en el caso de *S. epidermidis* y del 3'85% en el resto de SCN. El linezolid es un fármaco que suele emplearse en el caso de *Staphylococcus* meticilín-resistentes, pero en los *S. epidermidis* las tasas de resistencia son del 27'71% y del 11'76% para el resto de SCN⁴, de forma que el linezolid debería evitarse; siendo vancomicina y daptomicina las mejores opciones^{4,10,19}. El impacto de los SCN linezolid-resistentes está aumentando en los pacientes de UCI tratados previamente con antibioterapia. La colonización es muy frecuente, con el riesgo potencial de provocar shock séptico. Se ha encontrado relación entre el consumo de este fármaco y la incidencia de esta microorganismos resistentes a él, de forma que un uso más restrictivo del linezolid haría con encontrásemos un menor número de éstos¹⁹.
- *S. aureus*: en aislados sensibles a meticilina, la cloxacilina es el tratamiento de elección (2g cada 24h), mientras que en los casos de *S. aureus* meticilín-resistente (SARM), donde la resistencia a cloxacilina es del 100%, las opciones terapéuticas son vancomicina, daptomicina o linezolid¹⁰, siendo la resistencia a estos tres agentes del 0%³.
- *Pseudomonas aeruginosa*: el número de resistencias que están desarrollando las *Pseudomonas* spp es alarmante, con la creciente incidencia de aislados multirresistentes²⁰. Las estrategias terapéuticas habituales incluyen cefalosporinas de tercera y cuarta generación (resistencias a ceftazidima del 54'55% y a cefepime del 75%), carbapenemes (resistencia a meropenem del 77'78%) y quinolonas (resistencia a ciprofloxacino del 54'55% y a levofloxacino del 66'67%)^{4,10}.
- *Candida* spp: La especie más frecuente es *Candida albicans*, que presenta bajas tasas de resistencia ante los antifúngicos (8'33% para fluconazol y 8'33% para anfotericina B)⁴, siendo el fármaco de elección el fluconazol^{10,13}. Sin embargo, si el paciente presenta una sepsis, es inmunodeprimido, ha sido tratado previamente con azoles o ha sido colonizado en otras ocasiones por especies resistentes a los mismos, habrá que emplear caspofungina, anidulafungina o micafungina¹⁰.

PREVENCIÓN

La prevención de BRC requiere la educación del personal sanitario, el uso de métodos barrera a la hora de su colocación y manipulación y el uso de antiséptico a base de alcohol con >0'5% de clorhexidina sobre la piel del paciente en el momento de la punción. En las guías publicadas en 2011 no se recomienda el uso de catéteres impregnados con clorhexidina/sulfadiacina argéntica ni minociclina/rifampicina²¹.

Los CVC que se insertan desde la subclavia son los que tienen menos riesgo de infección, pero presentan el inconveniente de que no es posible presionar el vaso para hacer hemostasia en

caso de hemorragia durante la técnica de colocación. Por eso, en caso de trombopenia o coagulopatía suele optarse por colocar los CVC desde la vena yugular o desde una vía periférica. La vía femoral es la que presenta mayores tasas de infección, pues la zona cutánea suele estar colonizada por gérmenes de la flora entérica, pero es una vía de acceso muy rápido que en situaciones de emergencia puede ser la preferible¹⁰.

En España, se promueve la educación del personal sanitario a través de módulos formativos pertenecientes al Proyecto Bacteriemia Zero. En él se incide sobre los aspectos preventivos que ya hemos mencionado. También, se informa de que los catéteres deben tener el mínimo número de luces y su retirada cuando ya no sean necesarios debe ser lo más precoz posible²².

Recientemente se han publicado varias investigaciones sobre el uso de antibióticos y antisépticos para la prevención de la BRC. Los apósitos impregnados de clorhexidina para cubrir los puntos de inserción de los catéteres han demostrado disminuir la incidencia de BRC con respecto a los apósitos estériles²³.

Asimismo, algunos autores²⁴ han demostrado que el empleo de catéteres impregnados de antibiótico/antiséptico es capaz de reducir la incidencia de BRC y los costes asociados. En una revisión bibliográfica reciente se han relacionado a estos instrumentos con una reducción del riesgo de BRC en parámetros de reducción absoluta del riesgo (RAR) del 2% (IC 95%; 3%-1%), riesgo relativo (RR) del 0'62 (IC 95%; 0'52-0'74) y número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 50. Esta medida también reduce la colonización del catéter con una RAR de 9% (IC 95%; 12%-7%), RR de 0'67 (IC 95%; 0'59-0'76) y NNT de 11. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la reducción de mortalidad, signos clínicos de sepsis ni infecciones locales²⁴.

A todos los residentes de Medicina Intensiva del HUMS se les aconseja realizar el curso de Bacteriemia Zero organizado por la SEMICYUC. En todas las secciones de la UCI se cumplen las medidas de las medidas de su protocolo al completo.

En cuanto a los medios materiales, la UCITMS cuenta con CVC impregnados de minociclina/rifampicina (Spectrum®), aunque su uso lo limitan a los pacientes en los que se prevé un uso del mismo superior a 30 días y, sobre todo, grandes quemados. También cuentan con apósitos de clorhexidina (Tegaderm® CHG), que necesitan recambiarse cada 7 días. Su uso está limitado a un máximo de 60 unidades al mes y su utilización la regula principalmente el personal de Enfermería.

MORTALIDAD

La mortalidad de las BRC varía en dependencia de factores que derivan del estado previo del paciente (lo más importante: la edad) y el estado clínico durante el curso de la bacteriemia, medido por la escala de gravedad APACHE II⁴.

Esta escala valora doce ítems cuya alteración otorga una puntuación sumatoria al paciente (de 0 a 71 puntos; aunque los pacientes con APACHE II >55 son excepcionales). Se ha demostrado que cuanto mayor sea la puntuación del paciente, más riesgo de mortalidad presenta éste,

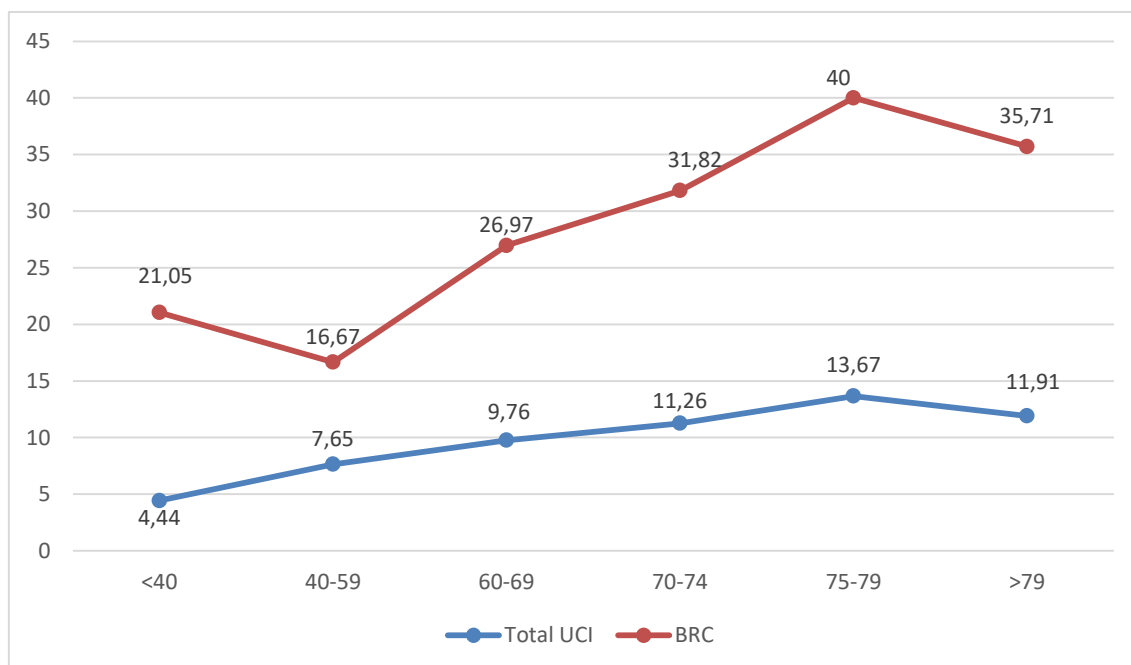
pero el resultado de la escala debe interpretarse siempre dentro de cada cuadro clínico particular²⁵.

Cada ítem puntúa más cuanto más se desvíe con respecto al valor estándar			
Temperatura	PAM	Frecuencia cardiaca	Frecuencia respiratoria
PaO ₂ /FiO ₂	pH arterial	Sodio sérico	Potasio sérico
Creatinina sérica	Hematocrito	Contaje de leucocitos	Escala de Glasgow

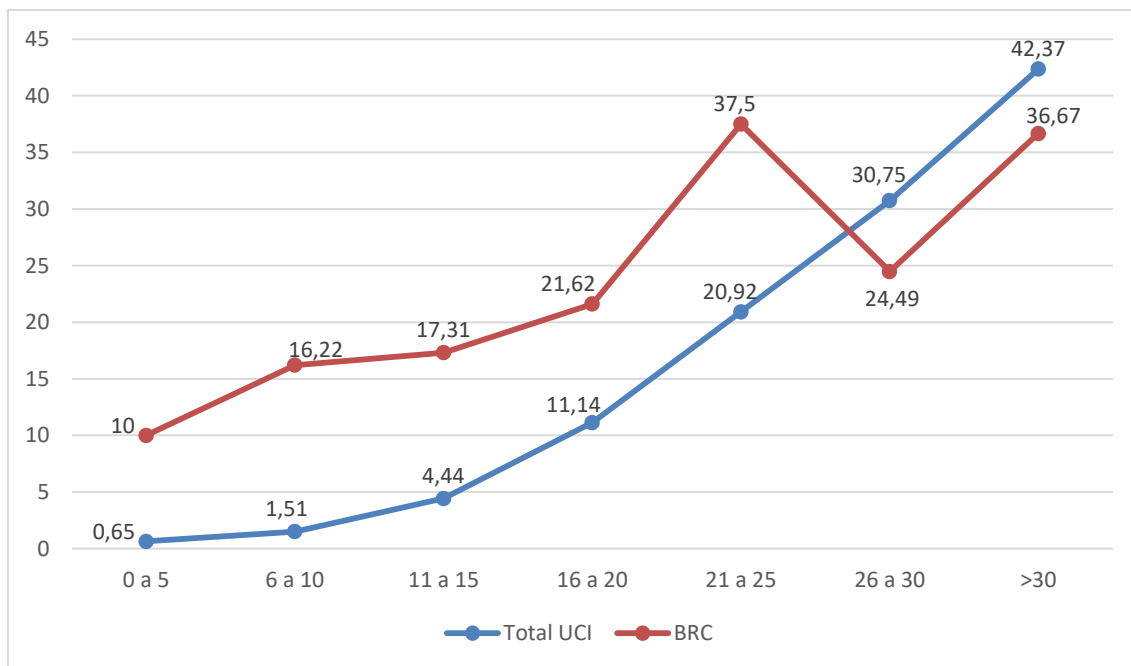
Tabla 2. Parámetros que valora la escala de gravedad APACHE II.

Las Gráficas 1 y 2 recogen los datos de mortalidad en relación a estos parámetros, comparando los hallazgos en los pacientes con BRC con respecto al total de los pacientes de UCI⁴.

Como puede observarse, salvo a partir de un APACHE II >25, la presencia de bacteriemia nosocomial aumenta sustancialmente la mortalidad de un paciente de UCI con respecto a la media. Este hecho, combinado con el origen patogénico de las BRC (la contaminación del material a causa de su manejo por el personal sanitario), hace necesarias ciertas medidas y protocolos preventivos de episodios de BRC, así como programas de educación para todo el personal de la UCI¹⁰.



Gráfica 1. Mortalidad (%) con respecto a la edad en los pacientes con BRC y en el total de los pacientes de UCI.



Gráfica 2. Mortalidad (%) con respecto al APACHE II en los pacientes con BRC y en el total de pacientes de UCI.

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

En las UCIs de nuestro país, la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la infección nosocomial más frecuente tras la infección urinaria relacionada con catéter (29'97% del total de nosocomiales)⁴.

La incidencia de estas neumonías entre todos los pacientes de UCI es del 2'26%; y del 5'34% entre los pacientes con ventilación mecánica. Relacionando la incidencia con los días totales de ventilación mecánica, obtenemos 6'26 infecciones por mil días de uso. El agente etiológico más frecuente es la *P. aeruginosa*⁴.

DIAGNÓSTICO

La NAV se diagnostica cuando un paciente que lleva más de 48 horas con intubación endotraqueal presenta clínica sistémica de infección (fiebre, alteración del recuento leucocitario...), cambio en las características de las secreciones respiratorias, nuevo o progresivo infiltrado pulmonar en la radiografía simple de tórax y, finalmente, se aísla un agente etiológico. El mayor riesgo de presentar NAV es en los cinco días posteriores a la intubación, siendo 3'3 la media de los días pasados entre ésta y la aparición del cuadro. Atendiendo cuándo aparece la NAV, podemos definirla de dos formas²⁶:

- NAV de comienzo precoz: si aparece entre los 2-4 días tras la intubación. Suele producirse por microorganismos que no presentan resistencias alarmantes a los antibióticos.

- NAV de comienzo tardío: cuando aparece a partir del quinto día. Se relaciona frecuentemente con microorganismos multirresistentes.

Así, diagnóstico de la NAV debe fundamentarse en la clínica del paciente, pruebas radiológicas y pruebas microbiológicas. Se trata de un cuadro de compleja definición, en el que el diagnóstico anatomopatológico en los pacientes fallecidos revela una gran discordancia entre el diagnóstico clínico y la realidad (sensibilidad del 69% y especificidad del 79%), por lo que se han intentado crear criterios diagnósticos universalizados, pero aún no se han conseguido unos que sean lo suficientemente eficaces²⁶.

Una forma muy popular de predecir la existencia de NAV en un paciente es el *Score* Clínico de Infección Pulmonar (CPIS); que valora la temperatura del paciente, el recuento leucocitario, el aspecto de la secreción respiratoria, los hallazgos radiográficos, el resultado del cultivo y la oxigenación del paciente (PaO₂/FiO₂). Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de esta escala solo llegan al 65%²⁶. No se recomienda el uso de marcadores séricos (procalcitonina, proteína C reactiva) para apoyar el diagnóstico clínico de NAV ni el inicio de la antimicroterapia empírica²⁷.

Las muestras respiratorias pueden ser obtenidas de forma no invasiva: el aspirado endotraqueal (se aspira el contenido de las vías respiratorias a través del tubo) o invasivas: lavado broncoalveolar (se infunde líquido a través del tubo y seguidamente se recupera), mini-lavado broncoalveolar (igual que el anterior pero sin usarse broncoscopia) y cepillado bronquial protegido (se raspa la superficie interior de la vía respiratoria)²⁶. El método diagnóstico preferido es el cultivo semicuantitativo de una muestra obtenida por un método no invasivo (aspirado endotraqueal)²⁷. Estas muestras deberán cultivarse para obtener el espectro de su sensibilidad antibiótica y tipificar el microorganismo con el fin de reconocer posibles brotes²⁶.

La aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax o la progresión de uno previo forma parte de la definición de NAV y es utilizado por la mayoría de los clínicos para establecer el diagnóstico. Sin embargo, son varios los cuadros que pueden provocar la misma manifestación radiológica que la NAV (por ejemplo: neumonitis química, atelectasia, insuficiencia cardíaca, síndrome de distrés respiratorio agudo o hemorragia alveolar). También se ha demostrado que la correlación radiográfica con la anatomía patológica no es muy alta. Lo más útil de la radiografía simple es su VPN, de forma que en ausencia de infiltrado se puede descartar NAV con gran seguridad²⁶.

TRATAMIENTO

Para el tratamiento empírico de la NAV es muy importante conocer las sensibilidades locales de cada UCI, lo que permitirá reducir el uso innecesario de un régimen empírico “dual” que cubra tanto SARM como Gram-negativos²⁷.

Se requerirá cubrir tanto *S. aureus* meticilín-sensible como *P. aeruginosa*, necesitándose solo la cobertura de SARM si el paciente tiene factores de riesgo para la aparición de un microorganismo multirresistente (MR): haber recibido terapia antibiótica en los últimos tres

meses, presentar shock séptico o síndrome de distrés respiratorio agudo, aparición de la NAV cuando han pasado cinco o más días del ingreso (NAV tardía²⁶) o necesidad de tratamiento renal sustitutivo agudo. Asimismo, los pacientes que se encuentran en unidades cuyos *S. aureus* aislados son SARM en >10-20% de las ocasiones o esta frecuencia se desconoce, deben recibir cobertura frente a esta bacteria²⁷.

A los pacientes ingresados en UCI se les realiza una recogida de muestras de frotis nasal, faríngeo, perineal y axilar, repitiéndose la toma semanalmente si el paciente continúa ingresado. Estas muestras se cultivarán como medio de *screening* de colonización por SARM; de forma que, si los cultivos son positivos, será indicación de aislamiento del paciente y se deberá cubrir este agente en el momento que se sospeche cualquier infección nosocomial. El mismo test puede usarse para el despistaje de la colonización por otros agentes, como las bacterias Gram-negativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)²⁸.

En caso de que no sea necesario cubrir SARM, el antibiótico empírico recomendado sería piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacino, imipenem o meropenem. Si el cultivo demuestra un *S. aureus* meticilín-sensible; cloxacilina o cefazolina son los antibióticos de elección (pero nunca se deberán usar para la terapia empírica, pues su espectro es demasiado reducido)²⁷.

En determinados casos, la terapia empírica deberá incluir dos fármacos antipseudomónicos. Estos casos incluyen la existencia de algún factor de riesgo para bacterias multirresistentes, la presentación de enfermedad estructural pulmonar que aumente el riesgo de infección por Gram-negativos (como fibrosis quística), si la unidad donde ingresa el paciente aísla Gram-negativos resistentes a un agente que podría haberse usado como monoterapia en >10% de las ocasiones o si las sensibilidades locales de la UCI no están disponibles. Si no se da ninguna de estas condiciones, la *P. aeruginosa* podrá cubrirse con un único fármaco. En cualquier caso, se recomienda evitar aminoglucósidos²⁷. La realización de *screening* de *P. aeruginosa* al ingreso del paciente y, posteriormente, una vez por semana a través del examen de muestras endotraqueales, faríngeas, rectales y de orina ha demostrado un alto VPN en la predicción de casos de NAV²⁹.

Antibióticos recomendados frente a SARM	β -lactámicos antipseudomónicos	Antipseudomónicos no β -lactámicos
Vancomicina	Piperacilina-tazobactam	Ciprofloxacino Levofloxacino
Linezolid	Cefepima Ceftazidima	Colistina
	Imipenem Meropenem	Polimixina B
	Aztreonam	

Tabla 3. Fármacos empleados en la antibiótica empírica para NAV²⁷.

Últimamente se está evidenciando un aumento de la incidencia de microorganismos MR en la NAV precoz. Este hecho, unido a la dificultad diagnóstica del cuadro clínico, hace necesaria la reevaluación de todo paciente tratado empíricamente para NAV a las 48-72h. En ese momento, el clínico deberá decidir si continuar con el tratamiento antibiótico (la duración suele ser de 8 días para la NAV precoz y más larga en el caso de la NAV tardía o sospecha directa de un microorganismo multirresistente), cambiarse el espectro del mismo o interrumpirlo por completo y plantearse un diagnóstico diferente²⁶.

Debido al creciente número de resistencias, la colistina se está convirtiendo en la principal arma terapéutica frente a bacilos Gram-negativos MR (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y algunas enterobacterias)³⁰. La vía intravenosa tradicional se relaciona con importantes eventos de neurotoxicidad y daño renal³⁰, por lo que recientemente se está investigando el uso de colistina la vía inhalada, pero su papel aún no se ha definido completamente²⁶. En determinadas series, la vía inhalada para el tratamiento con colistina ha demostrado ser no inferior a la intravenosa en casos de NAV, al mismo tiempo que provocaba significativamente menos incidencia de fallo renal³⁰. Las guías clínicas actuales indican, en caso de aislarse bacilos Gram-negativos sensibles solo a aminoglucósidos y polimixinas, combinar un fármaco inhalado con uno sistémico en lugar de usar solo la terapia sistémica. También se recomienda añadir un antibiótico inhalado a los pacientes con tratamiento sistémico que no responden favorablemente, sin importar si el agente es MR o no²⁷. Se ha estudiado el uso de antibióticos inhalados para prevenir NAV en pacientes seleccionados, pero la evidencia es contradictoria a día de hoy³¹.

El espectro del tratamiento antibiótico deberá reducirse tanto como sea posible una vez se aísle el microorganismo causante en un cultivo y tengamos los datos de su antibiograma²⁶. Por sus implicaciones terapéuticas, merece especial interés el siguiente agente:

- *P. aeruginosa*: es el agente infeccioso más frecuente en la NAV de las UCIs españolas^{3,4}. Un problema de cada vez mayor importancia es la multirresistencia adquirida por esta bacteria. Se define *P. aeruginosa* MR a la que es resistente a la acción de tres o más familias de antimicrobianos²⁰ y supone el 23-46% de todos los aislados³². La aparición de VAP causada por este agente ocurre muchas veces por colonización previa del paciente. Los factores de riesgo independientes para presentar una VAP por *P. aeruginosa* son el cáncer, el estado de shock hemodinámico, la colonización previa de la vía aérea y el haber recibido anteriormente tratamiento antibiótico. En cuanto a las variedades MR, se ha identificado a la enfermedad crónica hepática como factor de riesgo independiente para su incidencia³². Encontramos altas tasas de resistencia frente a ciprofloxacino (39'81%), levofloxacino (39'68%), imipenem-cilastatina (52'75%), cefepima (39'29%), meropenem (51'19%), piperacilina-tazobactam (48'04%) y ceftazidima (43'56%). Los antibióticos a los que las *P. aeruginosa* presentan menos resistencia actualmente son la amikacina (21'35%) y, especialmente, la colistina (3'61%)⁴.

PREVENCIÓN

Los paquetes de medidas para evitar la NAV se suelen denominar *VAP bundle* en la bibliografía. El *VAP bundle* recomendado del *Institute of Healthcare Improvement* (IHI) incluye cinco medidas: elevación de la cabeza de la cama 30-45°, lavado bucal del paciente con clorhexidina, profilaxis de úlcus por estrés, profilaxis de trombosis venosa profunda y evaluación diaria de la sedación junto con pruebas de respiración espontánea²⁶.

En España se ha potenciado un *VAP bundle* particular, que es el Proyecto Neumonía Zero. Este incluye cinco propuestas “obligatorias” y tres propuestas “altamente recomendadas”, que se recogen en la Tabla 4³³.

Propuestas obligatorias	Propuestas altamente recomendadas
Educación y entrenamiento en el manejo de la vía aérea	Descontaminación del tracto digestivo
Higiene de manos estricta cuando se manipule la vía aérea	Aspiración de secreciones subglóticas
Lavado bucal del paciente con clorhexidina	Pauta corta de antibioterapia i.v. profiláctica
Posición semiincorporada del paciente	
Presión del neumotaponamiento >20cmH ₂ O	
Medidas que reduzcan la duración de la VM	
Evitar los cambios de circuitos de ventilación, humidificadores y tubos endotraqueales	

Tabla 4. Recomendaciones del Proyecto Neumonía Zero.

El lavado bucal del paciente usando clorhexidina ha demostrado reducir la colonización por SARM (no tiene efecto sobre la flora Gram-negativa). Esta medida no provoca mayores tasas de resistencia antibiótica, pero se ha observado la aparición de cepas de SARM resistentes a clorhexidina. Existe la posibilidad de que los pacientes desarrollen irritaciones en mucosas. Es necesario realizarlo cada 8 horas con soluciones acuosas de clorhexidina al 0'12-2%, asegurándose antes de su aplicación de que el *cuff* mantiene una presión por encima de 20cmH₂O³³.

La posición semiincorporada con el cabecero de la cama a 30-45° busca disminuir la incidencia de NAV haciendo más difícil la aspiración de contenido gástrico. Su efectividad no ha sido probada, demostrando solo resultados no significativos con respecto a la posición en decúbito a 0° (OR 0'59 95% CI 0'15-2'35 en un meta-análisis y OR 0'79 95% CI 0'39-1'57 p = 0'46 en un ensayo clínico aleatorizado). Sin embargo, se sigue recomendando esta posición siempre que sea posible³³.

Para reducir el número de días de VM se han propuesto estrategias de extubación precoz en casos de exacerbaciones de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o “destete”, pasándose

a utilizar VM no invasiva. En estos pacientes, la medida reduce el riesgo de NAV con un RR de 0'29 (IC 95% 0'19-0'45)³³.

Los cambios programados en el circuito del ventilador y en el tubo endotraqueal deben evitarse. Los cambios del circuito aumentan el riesgo de NAV con una OR de 1'93 (IC 95%; 1'08-3'44). En cuanto a los humidificadores, se ha sugerido que los intercambiadores de calor y de humedad son capaces de incidir menos a NAV que los humidificadores térmicos, pero un meta-análisis no ha conseguido confirmar este hecho³³.

La aspiración continua de secreciones subglóticas reduce el riesgo de NAV temprana (RR 0'38 IC95% 0'16-0'88), sin suponer ningún tipo de riesgo para los pacientes. También logra reducir la estancia en UCI y el uso de antibióticos, pero no ha demostrado reducir mortalidad³³.

La descontaminación del tracto digestivo consiste en aplicar antibioterapia con cefalosporinas de tercera generación en forma de pasta sobre la mucosa oral y en solución por sonda nasogástrica, que actúan sobre la luz del tubo digestivo sin efecto sistémico. Esta medida reduce el riesgo de NAV (OR 0'28; IC 95%, 0'20-0'38), bacteriemia (OR 0'73; IC 95%, 0'59-0'9) y mortalidad (OR 0'75; IC 95%, 0'59-0'87). El problema es que las presentaciones farmacológicas de estos antibióticos en pasta para mucosa y solución para sonda nasogástrica no se comercializan, por lo que implementar esta medida requiere de la coordinación de los departamentos de Medicina Intensiva, Microbiología y Farmacología Clínica³³.

La administración de una sola dosis de antibiótico intravenoso las primeras cuatro horas tras la intubación ha demostrado reducir la incidencia de NAV en una cohorte de pacientes en coma, pero estos resultados no se han confirmado aún con un ensayo clínico²⁶. Neumonía Zero recomienda emplear 2-3 días de antibioterapia con cefalosporinas intravenosas tras la intubación en UCIs que no puedan realizar la descontaminación del tracto digestivo con antibióticos tópicos³³.

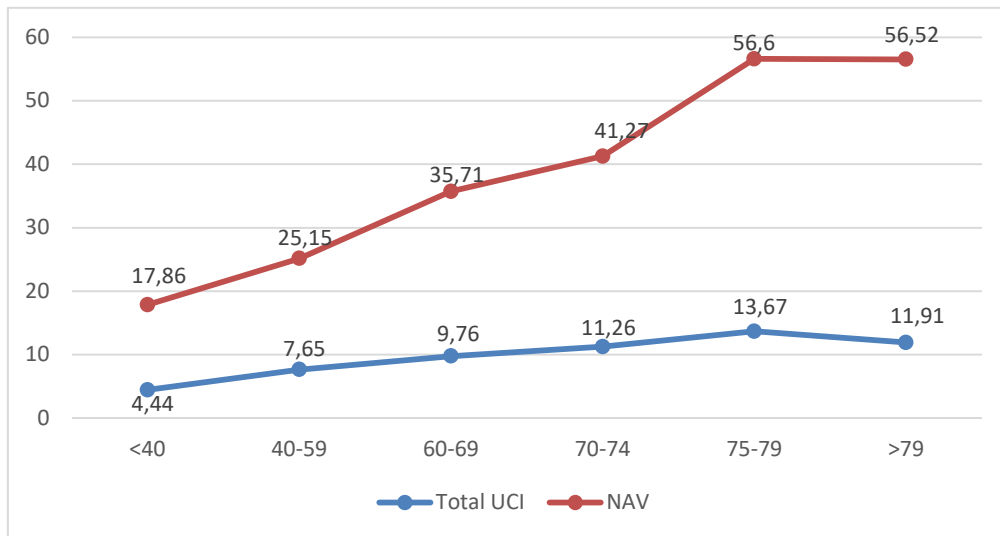
Se prefiere a la traqueostomía temprana (en los primeros diez días tras la intubación) frente a la traqueostomía tardía (a partir de los diez días)³³. Aunque clásicamente esta medida se ha relacionado con una menor incidencia de NAV y suele estar recomendada en la mayoría de los *VAP bundle*, incluyendo al del IHI²⁶, un meta-análisis no ha encontrado diferencias entre la traqueostomía temprana y tardía en términos de incidencia de NAV, mortalidad, duración de la VM ni duración de la estancia hospitalaria; pero sí se demostró que la temprana consigue reducir la duración de la sedación con respecto a la tardía (-5'99 días; IC 95%, [-11'41]-[-0'57])³⁴. En otro meta-análisis que comparaba las dos modalidades temporales de la traqueostomía frente a la intubación prolongada, la traqueostomía temprana no mostró resultados significativos en la reducción de la incidencia de NAV frente a la tardía ni al mantenimiento de la intubación³⁵.

El proyecto Neumonía Zero no considera el uso de tubos endotraqueales con recubrimiento interno de plata o antimicrobianos para evitar la formación de *biofilms*. Los tubos recubiertos de plata han demostrado reducir la incidencia de NAV en un ensayo clínico aleatorizado (reducción relativa de riesgo de 35'9%; IC95%, 3'6%-69%), pero sin disminución en la mortalidad³⁶ (un estudio de cohortes posterior sí demostró una disminución en la mortalidad con una OR 0'28; IC 95%, 0'09-0'89³⁷).

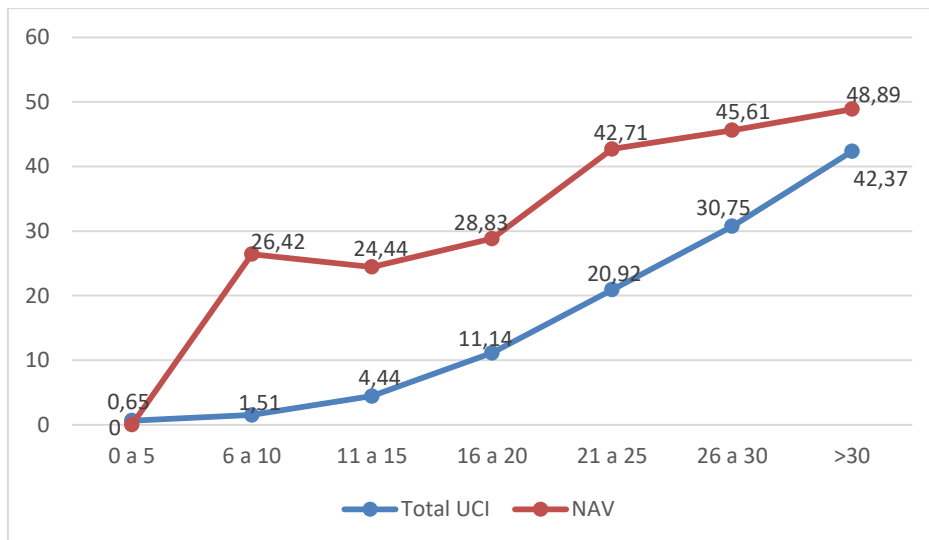
En todas las UCIs del HUMS se sigue el protocolo del Proyecto Neumonía Zero y se aconseja a todos los nuevos residentes que realicen el curso correspondiente. Se cumplen las medidas de su VAP-*bundle* a excepción de la descontaminación selectiva del tracto digestivo y la antibioterapia profiláctica tras la intubación.

MORTALIDAD

Se exponen los datos de mortalidad de NAV en relación a la edad de los pacientes (Gráfica 3) y a su resultado en la escala de gravedad APACHE II (Gráfica 4)⁴. En términos de gravedad, observamos que cuanto mayor puntuación APACHE II se tenga, más se aproximará la mortalidad del caso de NAV con la media de los pacientes de UCI con esa misma puntuación.



Gráfica 3. Mortalidad (%) con respecto a la edad en los pacientes con NAV y en el total de los pacientes de UCI.



Gráfica 4. Mortalidad (%) con respecto al APACHE II en los pacientes con NAV y en el total de pacientes de UCI.

Para intentar estimar cuánto cuesta la atención a un paciente de UCI hay que analizar cuáles han sido las pruebas complementarias empleadas para llegar al diagnóstico (pruebas de hematología, microbiología, radiología...), qué tratamientos ha necesitado (médicos o quirúrgicos) y qué medidas se han empleado para monitorizar su situación (parámetros analíticos, marcadores hematológicos, monitores electrocardiográficos...) y conseguir soporte vital (alimentación asistida, ventilación mecánica...)³⁸.

METODOLOGÍA

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El estudio de incidencia de las IN en la UCI de Traumatología del HUMS (UCITMS) se ha llevado a cabo por el Servicio de Medicina Preventiva de este hospital, que periódicamente realiza informes de vigilancia de infección intrahospitalaria en la UCI. Se han empleado los informes realizados desde 2012 hasta el momento actual. Con el informe disponible al comenzar el estudio (primer semestre de 2016) se ha calculado el coste por día de hospitalización en UCI y se ha aplicado este resultado a los datos de prolongación de estancia hospitalaria a causa de IN en todo el periodo de estudio (2012-2016).

BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

Se realizó buscando las siguientes palabras clave.

- *ICU OR intensive care unit OR intensive care OR critical patient.*
- *Nosocomial pneumonia OR ventilator associated pneumonia OR VAP OR lower respiratory tract infection OR ventilator associated lower respiratory tract infection.*
- *Nosocomial bacteraemia OR nosocomial bloodstream infection OR bloodstream infection OR nosocomial BSI OR catheter-related bacteraemia OR catheter-related bloodstream infection OR catheter-related BSI.*
- *Cost OR costs OR cost analysis OR economic analysis:* Para intentar localizar desde un primer momento los artículos centrados en el análisis de costes, se priorizó aquellos en los que las palabras clave relacionadas con el análisis económico apareciese en el título.

La base de datos empleada fue **PubMed**, donde el criterio de búsqueda finalmente introducido fue:

```
((ICU OR intensive care unit OR intensive care OR critical patient)) AND (Nosocomial pneumonia OR ventilator associated pneumonia OR VAP OR lower respiratory tract infection OR ventilator associated lower respiratory tract infection OR Nosocomial bacteraemia OR nosocomial bloodstream infections OR bloodstream infections OR nosocomial BSI OR catheter-related bacteraemia OR catheter-related bloodstream infection OR catheter-related BSI)) AND (Cost[Title] OR costs[Title] OR cost analysis[Title] OR economic analysis[Title])
```

Se obtuvieron 166 resultados a fecha del 15 de febrero de 2017.

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Los 166 resultados de la búsqueda en PubMed fueron revisados uno a uno a través de la lectura de su resumen. Se completó con la búsqueda manual a partir de las referencias de uno de estos artículos (que por sí solo eran demasiado escuetos para ser seleccionado, pero citaba un artículo mucho más interesante que no apareció en los resultados de búsqueda originales)³⁹. Se descartaron todos aquellos que no cumplían los siguientes criterios de selección:

- Uno de los objetivos del estudio debe ser el análisis de **costes**. Se admitieron trabajos que estudiaban el sobrecoste de una infección nosocomial frente a un paciente que no la presentaba. Asimismo, los trabajos de coste-eficacia que estudiaban el ahorro de una medida terapéutica o preventiva sobre dos grupos de pacientes, ambos con infección nosocomial, se admitieron si en el mismo estudio informaban del coste de la enfermedad.
- Los pacientes estudiados debían ser los ingresados en **Cuidados Intensivos** o, si se trataba de pacientes de todos los servicios hospitalarios, sus resultados deberían exponer por separado cuánto suponía el coste de un paciente de UCI.
- El evento cuyo coste se quería conocer debía ser la **bacteriemia** primaria o bacteriemia asociada a dispositivos intravasculares y/o la **neumonía** nosocomial o neumonía asociada a ventilación mecánica. Si el artículo hablaba del coste de todas las nosocomiales en la UCI, debió informar de cuál es el coste de una neumonía o bacteriemia por sí sola para ser seleccionado.
- Los artículos debían tener diseño de **casos y controles** o **cohortes**.

La cantidad de artículos que pasaron esta primera ronda de selección fue 47. Se procedió a la lectura completa de cada uno de estos artículos para volver a valorar de nuevo si cumplían los criterios de selección y comprobar si su metodología era de una calidad suficiente. Se desecharon los artículos en los que el coste de la nosocomial que aparecía en el resumen no fue calculado en ese mismo estudio, sino que dicha cifra se extraía de la cita de otro autor. En un principio, los artículos seleccionados fueron 22, pero dado que nosotros pretendemos extrapolar el resultado de esta revisión a la UCI de adultos del HUMS y dos de estos artículos trataban pacientes de UCI pediátrica^{40,41}, se decidió eliminarlos finalmente. Así, nos quedamos con una selección de 20 artículos.

ANÁLISIS DE ARTÍCULOS

Los 20 resultados finales se clasificaron en tablas según el tipo de infección que estudiaran (BRC o NAV). Éstas muestran el país en el que se realizó el estudio, su diseño (cohortes o caso-control), el método que se empleó para estimar el coste de la IN y el resultado final en términos monetarios.

Con el objetivo de poder comparar adecuadamente todos los estudios, el resultado monetario ha sido convertido a euros empleando el conversor de divisas OANDA^{®42} y se actualizó la cifra

en base al IPC general los meses de febrero-marzo de 2017, empleando para ello una herramienta informática “IPC en un click” disponible en la web del Instituto Nacional de Estadística⁴³.

De esta manera, 20 resultados monetarios de estudios publicados en distintos países en años diferentes se ajustaron en base a una misma moneda, el euro con su valor en 2017, pudiéndose así comparar con exactitud.

LIMITACIONES

- Pese a disponerse del número de casos de NAV en el periodo entre 2012 y 2016, los datos del aumento de la estancia hospitalaria son correspondientes a un periodo limitado de tiempo (primer semestre de 2016), por ser el informe disponible más reciente en el momento de empezar este Trabajo.
- Los datos disponibles en referencia a la prolongación de la estancia hospitalaria son tasas brutas sin poder especificar otros factores evolutivos (no se especifica el motivo de ingreso en UCI ni el tipo de IN).
- Se trata de un estudio retrospectivo.
- La revisión bibliográfica incluye artículos que estudian pacientes de cualquier unidad de UCI (no solo la Traumatológica).

RESULTADOS

RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los 20 artículos que fueron seleccionados en la revisión finalmente fueron analizados según el país en el que se llevaron a cabo, su diseño, la metodología del cálculo de costes y sus resultados en términos monetarios. Los resultados se ajustaron a euros y actualizados según el IPC de 2017. Todos estos datos se recogen en las tablas 6 (artículos centrados en BRC) y 7 (artículos centrados en NAV).

Autores	País	Diseño	Cálculo de costes	Resultados	Resultados en Euros	Actualización con el IPC general	Coste final atribuible a BRC
Laupland et al (2006) ⁴⁴	Canadá	Cohortes	Sistema informático del sistema nacional de salud	-Con BRC:	-Con BRC:	-Con BRC:	30.544,83€
				85.137CAN\$	59.942,0€	71.271,04€	
				-Sin BRC:	-Sin BRC:	-Sin BRC:	
				67.879CAN\$	47.791,3€	56.823,86€	
Pittet et al (1994) ⁴⁵	EEUU	Casos y controles	Análisis de microcostes	Coste atribuible:	Coste atribuible:	Coste atribuible:	66.151,33€
				40.890\$	38.348,6€	66.151,33€	
DiGiovine et al (1999) ⁴⁶	EEUU	Casos y controles	Sistema informático hospitalario	-Con BRC:	-Con BRC:	-Con BRC:	50.792,44€
				79.835\$	74.873,2€	115.932,02€	
				-Sin BRC:	-Sin BRC:	-Sin BRC:	
				45.327\$	42.826,8€	65.139,56€	

Cohen et al (2010) ⁴⁷	EEUU	Casos y controles	Sistema informático hospitalario	-Con BRC: 140.401\$ -Sin BRC: 57.671\$	-Con BRC: 132.657€ -Sin BRC: 54.489,9€	-Con BRC: 145.392,07€ -Sin BRC: 59.720,93€	85.671,14€
Higuera et al (2007) ⁴⁸	México	Casos y controles anidados	Análisis de microcostes	Coste atribuible: 11.591\$	Coste atribuible: 10.873,6€	Coste atribuible: 12.624,25€	12.624,25€
Hsu et al (2014) ⁴⁹	EEUU	Casos y controles	Sistema informático hospitalario	-Con BRC: 222.692\$ -Sin BRC: 80.144\$	-Con BRC: 208.908€ -Sin BRC: 75.183,4€	-Con BRC: 210.997,08€ -Sin BRC: 75.935,23€	135.061,85€
Leistner et al (2014) ⁵⁰	Alemania	Cohortes	Sistema informático hospitalario	Coste atribuible: 29.909€		Coste atribuible: 30.208,09€	30.208,09€
Nakamura et al (2015) ⁵¹	Japón	Casos y controles	Sistema informático hospitalario	-Con BRC: 103.613\$ -Sin BRC: 46.523\$	-Con BRC: 97.173,3€ -Sin BRC: 43.631,5€	-Con BRC: 99.213,94€ -Sin BRC: 44.547,76€	54.666,18€
Rosenthal et al (2003) ⁵²	Argentina	Casos y controles	Análisis de microcostes	-Con BRC: 7.971,74\$ -Sin BRC: 3.083,32\$	-Con BRC: 7.476,29€ -Sin BRC: 2.891,69€	-Con BRC: 9.756,56€ -Sin BRC: 3.773,66€	5.982,9€
Stevens et al (2014) ⁵³	EEUU	Casos y controles	Sistema informático hospitalario	Coste atribuible de 49.618\$	Coste atribuible: 46.534,2€	Coste atribuible: 46.999,54€	46.999,54€
Tarricone et al (2010) ⁵⁴	Italia	Casos y controles	Análisis de microcostes	-Con BRC: 18.241€ -Sin BRC: 9.087€		-Con BRC: 19.846,21€ -Sin BRC: 9.886,66€	9.959,55€
Warren et al (2006) ⁵⁵	EEUU	Cohortes	Sistema informático hospitalario	-Con BRC: 80.235\$ -Sin BRC: 16.663\$	-Con BRC: 75.248,3€ -Sin BRC: 15.627,4€	-Con BRC: 89.470,23€ -Sin BRC: 18.580,98€	70.889,25€

Tabla 6. Resumen de las características de los estudios que calculan el coste atribuible a las BRC.

Autores	País	Diseño	Cálculo de costes	Resultados	Resultados en Euros	Actualización con el IPC general	Coste final atribuible a NAV
Cocanour et al (2005) ⁵⁶	EEUU	Casos y controles	Sistema informático hospitalario	-Con NAV: 82.195\$	-Con NAV: 77.086,5€	-Con NAV: 95.278,91€	70.256,52€
				-Sin NAV: 25.037\$	-Sin NAV: 23.480,9€	-Sin NAV: 29.022,39€	
Erbay et al (2004) ³⁸	Turquía	Casos y controles	Análisis de microcostes	-Con NAV: 2.832,2\$	-Con NAV: 2.656,90€	-Con NAV: 3.392,86€	2.352,44€
				-Sin NAV: 868,5\$	-Sin NAV: 814,74€	-Sin NAV: 1.040,42€	
Karaoglan et al (2010) ⁵⁷	Turquía	Casos y controles	Análisis de microcostes	-Con NAV: 8.602,7\$	-Con NAV: 8.070,23€	-Con NAV: 8.844,97€	6.149,24€
				-Sin NAV: 2.621,9\$	-Sin NAV: 2.459,61€	-Sin NAV: 2.695,73€	
Leistner et al (2013) ⁵⁸	Alemania	Cohortes históricas	Sistema informático hospitalario	-Con NAV: 45.041€		-Con NAV: 45.491,41€	18.759,74€
				-Sin NAV: 26.467€		-Sin NAV: 26.731,67€	
Mathai et al (2014) ⁵⁹	India	Casos y controles	Análisis de microcostes	-Con NAV: 8.190\$	-Con NAV: 7.680,98€	-Con NAV: 7.757,79€	4.925,58€
				-Sin NAV: 2.990\$	-Sin NAV: 2.804,17€	-Sin NAV: 2.832,21€	
Rello et al (2002) ⁶⁰	EEUU	Casos y controles	Factura hospitalaria	-Con NAV: 104.983\$	-Con NAV: 98.458,2€	-Con NAV: 133.410,86€	52.475,9€
				-Sin NAV: 63.689\$	-Sin NAV: 59.730,6€	-Sin NAV: 80.934,96€	
Rosenthal et al (2005) ⁶¹	Argentina	Casos y controles	Análisis de microcostes	-Con NAV: 4.946,46\$	-Con NAV: 4.639,03€	-Con NAV: 5.733,84€	2.611,49€
				-Sin NAV: 2.693,58\$	-Sin NAV: 2.526,17€	-Sin NAV: 3.122,35€	
Warren et al (2003) ⁶²	EEUU	Cohortes	Sistema informático hospitalario	-Con NAV: 70.568\$	-Con NAV: 66.182,1€	-Con NAV: 86.367,64€	59.907,07€
				-Sin NAV: 21.620\$	-Sin NAV: 20.276,3€	-Sin NAV: 26.460,57€	

Tabla 7. Resumen de las características de los estudios que calculan el coste atribuible a NAV.

En esta revisión, la media calculada de los resultados ajustados para el coste atribuible a cada BRC (o lo que es lo mismo, cuánto más cuesta un paciente con BRC frente al mismo paciente de UCI que no la presenta) es de **49.962'61€**.

Haciendo el mismo cálculo con los resultados de los artículos que tratan la NAV, obtenemos una media de coste atribuible a esta infección de **27.179'75€**.

DATOS DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN LA UCITMS

El gasto del servicio de Medicina Intensiva del HUMS en el año 2016 fue de 12.900.535€. El número de camas de este servicio es de 48 y el índice de ocupación fue del 87'18% a lo largo del año. Con estos datos, obtenemos un coste de 844'61€ cama/día de hospitalización.

Los datos recogidos por paciente fueron los referentes al primer semestre de 2016. La frecuencia relativa de IN en la UCITMS en este periodo muestra un 44'8% de BN, 41'3% de infección urinaria asociada a sondaje vesical y 13'7% de NAV. La estancia hospitalaria presentó una mediana de 4 días (lo que correspondería a 3.378'44€) en los pacientes sin IN, frente a una mediana de 31 (que supondrían un gasto de 26.182'91€) en los pacientes que desarrollaron nosocomiales ($p < 0'001$). El coste de 4 días de hospitalización correspondería a 3.378'44€, mientras que 31 días supondrían un gasto de 26.182'91€. Esto significa que, **en términos de coste asociado a prolongación de la estancia hospitalaria, el gasto es 7'75 veces mayor en pacientes que desarrollan una IN**. La diferencia sería de **22.804'47€**, sin tener en cuenta el aumento del coste relacionado con un mayor consumo de tratamientos, pruebas complementarias y otros recursos.

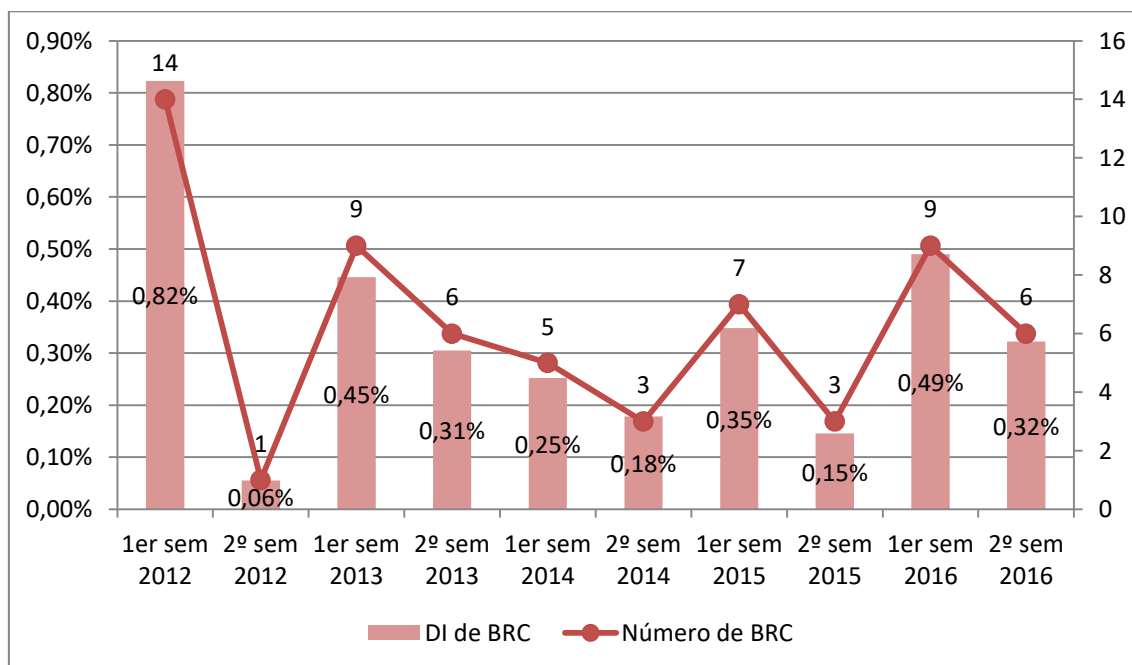
En términos de mortalidad, los pacientes infectados sufrieron tasas del 28% (7/25) frente al 16'07% en los pacientes no infectados (27/168), lo que supone un RR de 1'742, pero siendo el resultado no estadísticamente significativo (IC 95% 0'85-3'57). El número total de pacientes dados de alta en este periodo fue de 193. De entre estos, 13 desarrollaron BRC (Incidencia Acumulada = 6'74%) y 4, NAV (IA = 2'07%). El número total de días de uso de CVC fue de 1836 (Densidad de Incidencia de BRC = 4'36‰) y los días de VM fueron 1206 (DI = 3,32‰).

Los gérmenes más frecuentes encontrados en estas infecciones se recogen en la tabla 5:

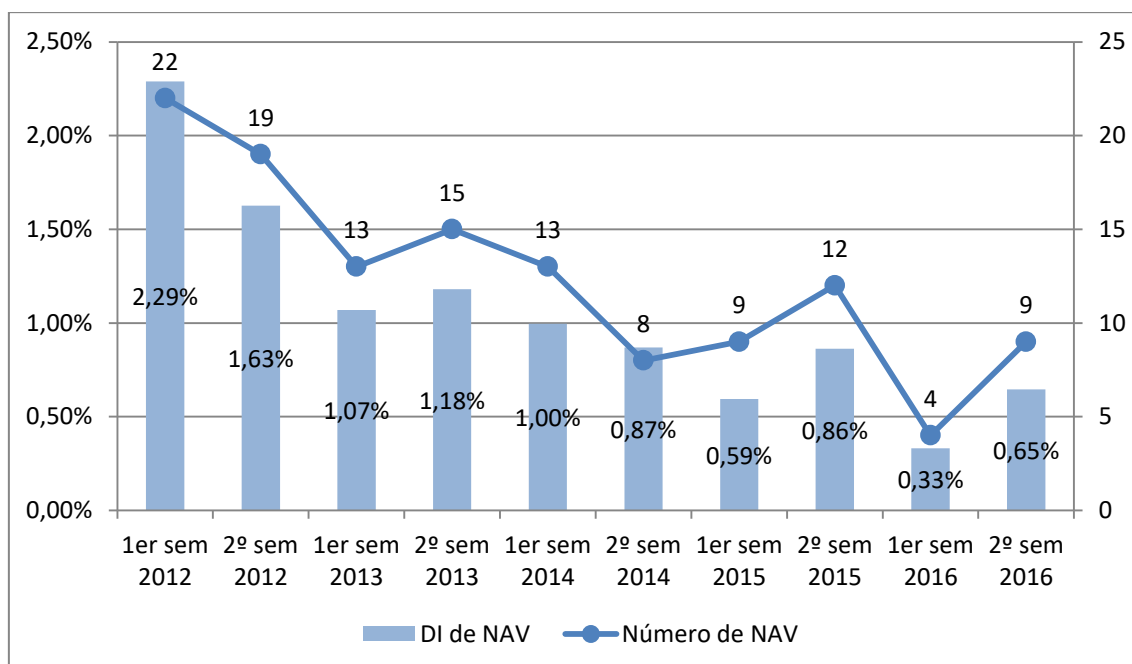
BRC	NAV
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> (40'91%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (33'33%)
<i>Candida spp.</i> (27'28%)	<i>Serratia spp.</i> (33'33%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (13'64%)	<i>Enterobacter spp.</i> (33'33%)
<i>Enterococcus faecium</i> (9'09%)	
<i>Klebsiella spp.</i> (4'54%)	
<i>Staphylococcus aureus</i> (4'54%)	

Tabla 5. Frecuencia relativa de los agentes etiológicos de BRC y NAV en la UCI del HUMS.

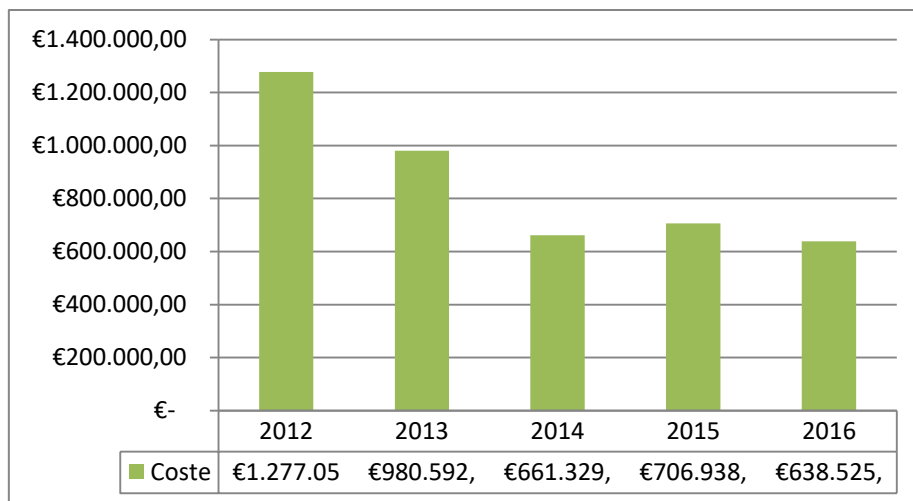
Podemos observar en la gráfica 7 cómo ha variado en los últimos años el coste derivado de la prolongación de la estancia hospitalaria por desarrollar una IN en la UCITMS. Para calcularlo se han empleado el dato del número de casos de la BRC y NAV, que se recogen en las gráficas 5 y 6; respectivamente.



Gráfica 5. DI y número de casos de BRC en la UCITM.



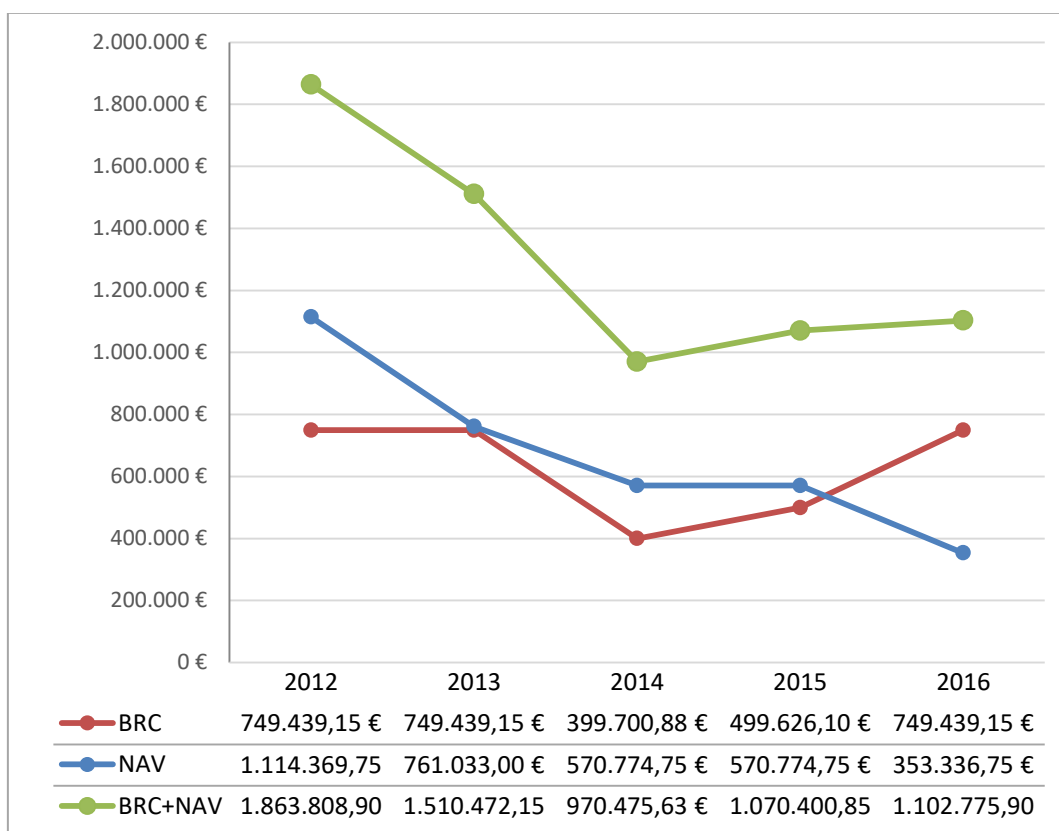
Gráfica 6. DI y número de casos de NAV en la UCITMS.



Gráfica 7. Coste derivado de la prolongación de la estancia hospitalaria por desarrollar una IN en la UCITMS.

En la gráfica 7 se observa que el coste relacionado con la prolongación de estancia hospitalaria a causa de desarrollar una IN en la UCI se ha reducido a la mitad en cuatro años: 638.524'84€ de diferencia entre 2016 (638.525'16€) y 2012 (1.277.050€).

A continuación, para estimar la evolución del gasto asociado al desarrollo de IN en la UCITMS en total (no solo el gasto motivado de la prolongación de los días de ingreso) se ha construido la gráfica 8, que emplea como parámetro de medida la media de costes de BRC y NAV calculados en la literatura (49.962'61€ para BRC y 27.179'75€ para NAV).



Gráfica 8. Coste teórico (en base a la bibliografía) asociado a la BRC y a la NAV en la UCITMS.

En el caso de las NAV, la UCITMS ha reducido su incidencia y su coste asociado de manera consistente desde cinco años; de forma que el año pasado se gastaron 761.033€ menos que en 2012. La evolución de coste asociado a BRC es menos consistente, pues pasó de decrecer de 2012 a 2014 para volver a aumentar, llegando en 2016 a alcanzar la misma cifra que en 2012. El mínimo número de casos y, por lo tanto, el menor coste asociado a BRC se alcanzó en el año 2014.

Sin embargo, más interesante que observar los costes asociados a la BRC y NAV por separado es analizar el gasto que han supuesto las dos infecciones en conjunto. Si tenemos en cuenta el coste que se deriva de la suma de ambas IN, observamos que los últimos tres años se ha registrado el mínimo coste asociado a INs en la UCITMS (siendo el menor de todos en 2014, con 970.475'63€). Esto supone una impresionante mejoría al compararlo con la situación de 2012, año en el que los gastos asociados a estas dos IN alcanzaron la cifra de 1.863.808'90€ (893.333'27€ de diferencia).

DISCUSIÓN

En las tablas 10 y 11 se compara la frecuencia relativa de cada agente etiológico en la UCITMS y en el registro ENVIN-HELICS⁴.

	UCI Trauma HUMS 1 ^{er} semestre 2016	ENVIN-HELICS 2016
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	40'91%	40'83%
<i>Candida spp.</i>	27'28%	10'37%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13'64%	3'46%
<i>Enterococcus faecium</i>	9'09%	3'11%
<i>Klebsiella spp.</i>	4'54%	12'11%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4'54%	1'38%

Tabla 10. Comparación de la etiología de las BRC.

	UCI Trauma HUMS 1 ^{er} semestre 2016	ENVIN-HELICS 2016
<i>Enterobacter spp.</i>	33'33%	6'58%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33'33%	20'48%
<i>Serratia spp.</i>	33'33%	3'84%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0%	11'33%
<i>Escherichia coli</i>	0%	8'59%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0%	11'33%

Tabla 11. Comparación de la etiología de las NAV.

El germen más frecuente encontrado en los casos de BRC tanto en la UCITMS como en los datos del registro ENVIN-HELICS es el *Staphylococcus coagulasa* negativo, difiriendo en el microorganismo más frecuentemente aislado en segundo lugar: *Klebsiella* spp. en ENVIN y *Candida* spp. en la UCITMS. La gran diferencia entre las frecuencias relativas de éste último agente es muy llamativa (27'28% frente a 10'37%). En cuanto a las NAV, el número de casos registrado en la UCITMS fue muy bajo en este periodo (4 casos con 3 microorganismos aislados: en uno de ellos no se encontró agente etiológico), lo que lleva a que la frecuencia relativa de los microorganismos diste mucho de la del registro ENVIN. Observar la etiología de las NAV de la UCITMS en un periodo más largo podría modificar estas diferencias.

La media calculada como coste atribuible para BRC ha sido de 49.962'61€ y para NAV, de 27.179'75€. Sin embargo, es muy grande la variación de costes para ambas IN dependiendo del estudio. De entre los artículos dedicados a BN, el que tiene el resultado más elevado es el de *Hsu et al* con un coste atribuible de 135.064'85€⁴⁹ y el más bajo, el de *Rosenthal et al* con 5.982'90€⁵². En cuanto a las NAV, el estudio con el resultado más caro es el de *Cocanour et al*, que la relaciona con un incremento en el coste de 70.256'52€⁵⁶; mientras que el más barato es el de *Erbay et al*, con una cifra de 2.352'44€³⁸ (seguido de cerca por otro estudio de *Rosenthal et al*: 2.611'49€⁶¹).

Tanto *Erbay et al* (turcos) como *Rosenthal et al* (argentinos) reconocen que sus estudios demuestran un coste de IN muy inferior al de los estudios norteamericanos y europeos. La principal razón de esto es que en los países donde se llevaron a cabo estos estudios el coste de los procedimientos médicos y, sobre todo, de la estancia hospitalaria es mucho menor^{38,52} (un día de hospitalización en Argentina es 4-5 veces más barato que en los Estados Unidos de América⁵²). Por ese motivo, para extrapolar sus resultados a otros países, *Erbay et al* proponen tener en cuenta que el valor del paciente con IN en su estudio resultó "cinco veces más caro que el paciente sin IN"; en lugar de tomar el valor monetario absoluto³⁸.

En cuanto a la estancia hospitalaria, en algunos estudios se afirma que a causa de un importante aumento de la mortalidad (42% en los pacientes con BRC frente a 26% en los pacientes sin ella), la hospitalización de los pacientes con IN no resulta ser mucho más larga que los pacientes que no la desarrollan (32 vs 32'5 días)⁴⁴. Sin embargo, la mayoría de los autores sí que coinciden en que la aparición de una IN supone un importante aumento de la estancia hospitalaria: 36 días en pacientes con BRC frente a 13 en controles⁴⁹ o 36 días en pacientes con NAV frente a 24 en controles⁵⁸. En el registro ENVIN-HELICS, la estancia media de los enfermos de UCI Traumatológica en España fue de 7'5 días; alargándose ésta a 35'19 días si el paciente desarrolla una BRC y a 29'55 si aparece una NAV⁴, lo que concuerda con los datos recogidos en el HUMS (4 días los no infectados y 31 días los que desarrollan IN).

El problema a la hora de comparar los resultados de estudios realizados en diferentes países hace que tengamos que prestar especial atención a las investigaciones llevadas a cabo en naciones de nuestro entorno. Ningún estudio español pasó los criterios de selección para esta revisión (el estudio de *Rello et al* cuenta con investigadores españoles, pero usa una muestra de hospitales estadounidenses⁶⁰), pero sí lo hicieron dos estudios alemanes y uno italiano, siendo estos tres los únicos resultados europeos de los que disponemos. *Leistner et al* (alemanes) han publicado estudios de cohortes sobre el coste de NAV (18.759'72€⁵⁸) y BRC

(30.208'09€⁵⁰), mientras que *Tarricone et al* (italianos) han publicado un estudio de casos y controles sobre el coste de la BRC (9.959'55€⁵⁴). Las investigaciones de estos dos autores difieren en el método a través del cual consiguieron estimar el coste de la IN. Los autores italianos, al igual que muchos otros incluidos en esta revisión, realizaron un análisis de microcostes⁵⁴, que consiste en la recopilación de todos los recursos utilizados por y para el paciente que supongan un coste directo o indirecto y, posteriormente, la consulta de cuál es el coste de cada uno de estos recursos⁶³. *Leistner et al*, por su parte, pudieron disponer en su hospital de un servicio informático financiero que les permitía obtener directamente el coste de cualquier paciente y posteriormente agruparlos por Grupos de Diagnósticos Relacionados^{50,58}, que es un sistema de clasificación en gestión hospitalaria que asigna a los pacientes a diversos grupos con isoconsumo de recursos⁶⁴. De esta forma, mientras que los autores que realizaron análisis de microcostes debían realizar a mano una recopilación de los recursos utilizados en los pacientes con IN y posteriormente consultar cuál era el coste que ello suponía, los autores que pudieron contar con la ayuda de un departamento de finanzas intrahospitalario con datos informatizados obtuvieron directamente el coste de los pacientes que eran objeto del estudio. En sus conclusiones, *Tarricone et al* justifican la veracidad de sus resultados comparándose con otros estudios europeos que demostraron costes similares⁵⁴, pero que no entraron en esta revisión porque no tratan específicamente BRC en la UCI. También cita el estudio de Warren et al⁵⁵ incluido en este trabajo, que muestra un resultado mucho más elevado que el de Tarricone et al para la BRC (70.889'25€ vs 9.959'55€), pero sin mencionar la grandísima diferencia encontrada entre los costes totales⁵⁴.

Solo un estudio usó la factura hospitalaria como fuente de información para el cálculo del coste de la IN⁶⁰. Este sistema fue evitado por otros autores, que diferenciaban entre el "precio" de la infección (el dinero que se carga al paciente o a su seguro) y el "coste" real de la IN, prefiriendo calcular este último^{44,49}.

CONCLUSIÓN

El coste derivado de la atención a un paciente con IN con respecto a otro paciente ingresado en el mismo servicio que no desarrolla el cuadro varía ampliamente en la bibliografía, puesto que el principal factor determinante de la cifra es la prolongación de la estancia hospitalaria y el precio de cada día de ingreso difiere mucho según en qué país se realice el estudio.

En la UCITMS hay una dificultad importante a la hora de contabilizar los gastos atribuibles a la infección, ya que no hay un sistema informático que lo permita. A fin de obtener una cifra orientativa que pueda ayudar a gestores del servicio a plantear nuevas hipótesis acerca de las medidas preventivas de IN, en base a esta revisión se puede afirmar que un paciente con BRC tiene un coste de 49.962'61€ más que el mismo paciente que no desarrolla esta IN. En el caso de NAV, la cifra sería 27.179'75€.

La UCITMS ha experimentado una notable mejoría en la incidencia de BRC y NAV en el último trienio. Analizando sólo el coste asociado a la necesidad de un mayor tiempo de ingreso en esta unidad, el paciente con IN cuesta 7'75 veces más que el paciente estándar de UCI y el mismo se ha reducido a la mitad desde 2012 (638.525'16€ en 2016 y 1.277.050€ en 2012).

La UCITMS cumple todas las medidas obligatorias recogidas en los protocolos de prevención de BRC y NAV, pero hay medidas recomendadas no obligatorias cuya implantación se podría implementar a fin de reducir aún más la DI de BRC y NAV. De entre ellas destacamos la ampliación del uso de catéteres impregnados de minociclina/rifampicina, la introducción de la descontaminación selectiva del tracto digestivo de los pacientes ingresados y el aumento del empleo de apósitos con clorhexidina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kouchak F, Askarian M. Nosocomial infections: the definition criteria. *Iran J Med Sci.* 2012;37(2):72-73. doi:10.1053/jhin.1998.0550.
2. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(5):320-327. doi:10.1016/j.eimc.2014.02.006.
3. SEMICYUC. Reconocimiento Nacional Del Registro Envin-Helics. *Envin-Helics.* 2015. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2015.pdf>. 7 de abril de 2017.
4. SEMICYUC. Reconocimiento Nacional Del Registro Envin-Helics. *Envin-Helics.* 2016. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202016.pdf>. 6 de mayo de 2017.
5. Estudio EPINE-EPPS. Informe Global de España (resumen provisional). <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS 2016 Informe Global de España Resumen.pdf>. Published 2016. 21 de abril de 2017.
6. SEMICYUC. Bacteriemia Zero. <http://www.semicyuc.org/temas/calidad/bacteriemia-zero>. Published 2012. 14 de abril de 2017.
7. SEMICYUC. Proyecto Neumonía Zero. <http://www.semicyuc.org/node/941>. Published 2011. 14 de abril de 2017.
8. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de Vigilancia y Control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en Unidades de Cuidados Intensivos. *Madrid.* 2016. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Protocolo-UCIs.pdf. 7 de abril de 2017.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Bacteriemia zero. Definiciones. 2009. <http://hws.vhebron.net/bacteriemia-zero/Descargas/definiciones-de-bacteriemia.pdf>. 1 de abril de 2017.
10. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(2):115-124. doi:10.1016/j.eimc.2013.12.002.
11. Aguado EJM, Fortún J, Lletí MS. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías Clínicas SEIMC.* 2006. http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-GuiaClinica4_2006_Bacteriemia.pdf. 2 de abril de 2017.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2015;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933.
14. Caffarini EM, DeMott J, Patel G, Lat I. Determining the clinical utility of an absolute procalcitonin value for predicting a positive culture result. *Antimicrob Agents Chemother.* February 2017:AAC.02007-16. doi:10.1128/AAC.02007-16.
15. Pan Y-P, Fang Y-P, Xu Y-H, Wang Z-X, Shen J-L. The Diagnostic Value of Procalcitonin Versus Other Biomarkers in Prediction of Bloodstream Infection. *Clin Lab.* 2017;63(2):277-285. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160802.
16. Lehmann C, Berner R, Bogner JR, et al. The "Choosing Wisely" initiative in infectious diseases. *Infection.* March 2017. doi:10.1007/s15010-017-0997-0.

17. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med.* 2017;35(4):579-583. doi:10.1016/j.ajem.2016.12.017.
18. Timsit J-F, Soubirou J-F, Voiriot G, et al. Treatment of bloodstream infections in ICUs. *BMC Infect Dis.* 2014;14:489. doi:10.1186/1471-2334-14-489.
19. Balandin B, Lobo B, Orden B, et al. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci in an intensive care unit. *Infect Dis (Auckl).* 2016;48(5):343-349. doi:10.3109/23744235.2015.1122225.
20. Fariñas MC, 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. doi:10.1016/j.eimc.2013.03.016.
21. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2002;30(8):476-489. doi:10.1067/mic.2002.129427.
22. SEMICYUC. MÓDULO DE FORMACIÓN PROYECTO " Bacteriemia zero ." *Minist Sanid y política Soc.* 2009:1-76. <http://hws.vhebron.net/formacionB-Zero/docs/ModuloFormacionBacteriemiaZero.pdf>. 14 de abril de 2017.
23. Lorente L. What is new for the prevention of catheter-related bloodstream infections? *Ann Transl Med.* 2016;4(6):119-119. doi:10.21037/atm.2016.03.10.
24. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O'Riordan E, Pau WSC, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. In: Lai NM, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. doi:10.1002/14651858.CD007878.pub3.
25. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829. doi:10.1097/00003465-198603000-00013.
26. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care.* 2014;18(2):208. doi:10.1186/cc13775.
27. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
28. Cercenado C, Cantón R. *Cultivos de Vigilancia Epidemiológica de Bacterias Resistentes a Los Antimicrobianos de Interés Nosocomial.*; 2007. <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia26.pdf>. 1 de mayo de 2017.
29. Cohen R, Babushkin F, Cohen S, et al. A prospective survey of Pseudomonas aeruginosa colonization and infection in the intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6(1):7. doi:10.1186/s13756-016-0167-7.
30. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):26. doi:10.1186/s13613-016-0127-7.
31. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):581-632. doi:10.1128/CMR.00101-15.
32. Fernández-Barat L, Ferrer M, De Rosa F, et al. Intensive care unit-acquired pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa with and without multidrug resistance. *J Infect.* 2016;(November):1-11. doi:10.1016/j.jinf.2016.11.008.

33. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. *Med Intensiva*. 2014;38(4):226-236. doi:10.1016/j.medin.2013.12.007.
34. Meng L, Wang C, Li J, Zhang J. Early vs late tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016;10(6):684-692. doi:10.1111/crj.12286.
35. Huang H, Li Y, Ariani F, Chen X, Lin J. Timing of Tracheostomy in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. Salluh JIF, ed. *PLoS One*. 2014;9(3):e92981. doi:10.1371/journal.pone.0092981.
36. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA*. 2008;300(7):805-813. doi:10.1001/jama.300.7.805.
37. Afessa B, Shorr AF, Anzueto AR, Craven DE, Schinner R, Kollef MH. Association Between a Silver-Coated Endotracheal Tube and Reduced Mortality in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest*. 2010;137(5):1015-1021. doi:10.1378/chest.09-0391.
38. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish University Hospital's Intensive Care Unit: A case-control study. *BMC Pulm Med*. 2004;4:1-7. doi:10.1186/1471-2466-4-3.
39. Shorr AF, Wunderink RG. Dollars and sense in the intensive care unit: The costs of ventilator-associated pneumonia *. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1582-1583. doi:10.1097/01.CCM.0000063086.33840.54.
40. Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):868-872. doi:115/4/868 [pii]\n10.1542/peds.2004-0256.
41. Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, Singh N. The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2(2):170-174.
42. OANDA. Conversor de divisas | Tipos de cambio | OANDA. <https://www.oanda.com/lang/es/currency/converter/>. Published 2017.
43. INE. Productos y Servicios / El IPC en un clic / ¿Quiere actualizar una renta? <http://www.ine.es/calcula/>. Published 2017.
44. Laupland KB, Lee H, Gregson DB, Manns BJ. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect*. 2006;63(2):124-132. doi:10.1016/j.jhin.2005.12.016.
45. Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial Bloodstream Infection in Critically Ill Patients. *Jama*. 1994;271(20):1598-1601. doi:10.1001/jama.1994.03510440058033.
46. Giovine BDI, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The Attributable Mortality and Costs of Primary Nosocomial Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:976-981. doi:10.1164/ajrccm.160.3.9808145.
47. Cohen ER, Feinglass J, Barsuk JH, et al. Cost Savings From Reduced Catheter-Related Bloodstream Infection After Simulation-Based Education for Residents in a Medical Intensive Care Unit. doi:10.1097/SIH.0b013e3181bc8304.
48. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, et al. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective, matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(May):31-35. doi:10.1086/510812.
49. Hsu E, Lin D, Evans SJ, et al. Doing well by doing good: assessing the cost savings of an intervention to reduce central line-associated bloodstream infections in a Hawaii hospital. *Am J Med Qual*. 2014;29(1):13-19. doi:10.1177/1062860613486173.

50. Leistner R, Hirsemann E, Bloch A, Gastmeier P, Geffers C. Costs and prolonged length of stay of central venous catheter-associated bloodstream infections (CVC BSI): A matched prospective cohort study. *Infection*. 2014;42(1):31-36. doi:10.1007/s15010-013-0494-z.
51. Nakamura I, Fukushima S, Hayakawa T, Sekiya K, Matsumoto T. The additional costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2015;43(10):1046-1049. doi:10.1016/j.ajic.2015.05.022.
52. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Crnich CJ. The attributable cost , length of hospital stay , and mortality of central line-associated bloodstream infection in intensive care departments in Argentina : A prospective , matched analysis. 2003:475-480. doi:10.1016/j.ajic.2003.03.002.
53. Stevens V, Geiger K, Concannon C, Nelson RE, Brown J, Dumyati G. Inpatient costs, mortality and 30-day re-admission in patients with central-line-associated bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5):O318-O324. doi:10.1111/1469-0691.12407.
54. Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, Rosenthal VD. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8:8. doi:10.1186/1478-7547-8-8.
55. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med*. 2006;34(0090-3493 (Print)):2084-2089. doi:10.1097/01.CCM.0000227648.15804.2D.
56. Cocanour CS, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, et al. Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6(1):65-72. doi:10.1089/sur.2005.6.65.
57. Karaoglan H, Yalcin AN, Cengiz M, et al. of ventilator-associated care units in Unità di Terapia Intensiva medico-chirurgiche in Turchia. 2010:248-255.
58. Leistner R, Kankura L, Bloch A, et al. Attributable costs of ventilator-associated lower respiratory tract infection (LRTI) acquired on intensive care units: a retrospectively matched cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013;2(1):13. doi:10.1186/2047-2994-2-13.
59. Mathai AS, Phillips A, Kaur P, Isaac R. Incidence and attributable costs of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-level intensive care unit (ICU) in northern India. *J Infect Public Health*. 2015;8(2):127-135. doi:10.1016/j.jiph.2014.07.005.
60. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115-2121. doi:10.1378/chest.122.6.2115.
61. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: A prospective, matched analysis. *Am J Infect Control*. 2005;33(3):157-161. doi:10.1016/j.ajic.2004.08.008.
62. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1312-1317. doi:10.1097/01.CCM.0000063087.93157.06.
63. Ministerio de Sanidad. Revisión Bibliográfica sobre Trabajos de Costes de la “No Seguridad del Paciente.” 2008:138. <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/CostesNoSeguridadPacientes.pdf>. 15 de abril de 2017.
64. Escribano MÁ, Abad I. Grupos relacionados por el diagnóstico: patrones de comparación intrahospitalaria entre servicios. *Rev Calid Asist*. 2004;19(2):61-68. doi:10.1016/S1134-282X(04)77673-3.