



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

INFECCIONES BACTERIANAS  
MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES DE  
UCI

MULTIRESISTANT BACTERIAL INFECTIONS  
IN INTENSIVE CARE UNIT PATIENT'S

Autora

Marta Larraga Lagunas

Directora

Dra. Begoña Zalba Etayo

Facultad de Medicina

Curso 2019-2020

## ÍNDICE

Abreviaturas.....	2
Resumen .....	3
Introducción .....	5
Objetivos.....	8
Objetivos principales .....	8
Objetivos secundarios .....	8
Material y métodos .....	9
Resultados.....	11
Estudio descriptivo .....	11
Análisis infecciones multirresistentes.....	16
Estudio de supervivencia .....	19
Discusión .....	20
Conclusiones .....	27
Conflicto de intereses .....	28
Limitaciones del estudio .....	28
Bibliografía.....	29
Anexo 1.....	32

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Total de Infecciones.....	12
Tabla 2. Infecciones multirresistentes.....	14

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación gráfica del total de infecciones.....	10
Figura 2. Estado del sistema inmune.....	11
Figura 3. Representación gráfica de los factores de riesgo.....	11
Figura 4. Representación gráfica de los motivos de ingreso.....	14
Figura 5. Edad media de las infecciones .....	15
Figura 6. Tratamiento con drogas vasoactivas.....	16
Figura 7. Análisis de la Resistencia Zero.....	17
Figura 8. Representación gráfica de los fallecidos.....	18
Figura 9. Análisis de supervivencia.....	18

## ABREVIATURAS

- DE = Desviación estándar
- HTA = Hipertensión arterial
- EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- DM = Diabetes Mellitus
- IMR = Infección multirresistente
- MR = multirresistente
- SARM = *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
- BLEE = betalactamasas de espectro extendido
- UCI = unidad de cuidados intensivos
- ICU = *Intensive Care Unit*
- I.V = intravenoso
- NAVM = neumonía asociada a ventilación mecánica

## RESUMEN

Introducción: Los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos son más vulnerables a gérmenes multirresistentes (MR) por la patología que sufren, por el tratamiento antibiótico combinado y de amplio espectro, por las terapias invasivas realizadas y por la alteración de su microbiota habitual. Todo ello influye en su pronóstico de forma negativa lo cual implica una mayor utilización de recursos. Es labor del Médico Intensivista intentar reducir al máximo la incidencia de estas infecciones y para ello se desarrollan programas como Resistencia Zero.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, Google Académico y UpToDate. Estudio observacional descriptivo sobre una muestra de 44 pacientes. Análisis estadístico mediante SPSS 17.0.

Resultados: Se detectaron 60 infecciones en 44 pacientes de las cuales 19 eran MR. Se observó que en los pacientes con infección MR había mayor proporción de varones y la edad media era ligeramente superior que en los enfermos con infección no resistente. Aquellos con multirresistencia a antibióticos precisaron medidas de soporte vital con mayor frecuencia; del mismo modo, la estancia hospitalaria y la mortalidad fue mayor en comparación con el otro grupo. La adecuación del tratamiento empírico en un primer momento fue adecuada en casi la mitad de los pacientes, lo cual se relacionó con menor incidencia de resistencia antibiótica. La mayoría de los afectados tenían alteraciones de la inmunidad, aunque no se relacionó con mayor riesgo de resistencia a antibióticos.

Conclusiones: El tratamiento empírico adecuado reduce la incidencia de multirresistencia y por tanto la mortalidad y estancia hospitalaria, reduciendo de este modo el consumo de recursos y mejorando el pronóstico del paciente.

Palabras clave: infección, multirresistente, UCI, antibiótico, tratamiento, mortalidad.

## **ABSTRACT**

Introduction: Patients admitted to the Intensive Care Units (ICU) are more vulnerable to multiresistant (MR) infections. This vulnerability is due to the pathology they suffer as well as the combined and wide-spectra antibiotic treatment, the invasive therapies, and the alteration of their common microbiota. All those factors negatively influence the prognosis of the patient and require the use of more resources. It is the job of the Intensive Care Doctor to reduce such infections and, in this end, programs like Resistencia Zero are being developed.

Material and methods: We have carried on a bibliographic search in databases such as PubMed, Google Scholar, and UpToDate. Observational descriptive study about 44 patients. The statistical analysis was done using the software SPSS 17.0

Results: We detected 60 infections in 44 patients, out of those 19 were MR. We observed that among the patients with MR infections there were more males and the average age was slightly higher than in those with a nonresistant infection. Furthermore, MR patients needed more life support measures, and the mortality rates and stays in the hospital were higher compared to the other group. The adequacy of the empirical treatment at first was adequate in almost half of the patients, that was related to a lower incidence of antibiotic resistance. Majority of the patients had alterations on their immunity, yet it was not related to a higher risk of antibiotic resistance.

Conclusions: Adequate empiric treatment reduces the incidence of multiresistant agents, and therefore, mortality rates and hospital stays; decreasing the use of resources and improving the prognosis of the patients.

Keywords: Infection, multi-resistance, ICU, antibiotics, treatment, mortality

# INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista epidemiológico, podemos definir una Infección Multirresistente (IMR) como aquella producida por un microorganismo, generalmente bacterias, que no es sensible a uno o más de los tratamientos utilizados de manera habitual (1).

Esta definición puede tener matices diferentes en función de si es aplicada por un microbiólogo, por un clínico o por un estadístico. Es por ello por lo que, para poder aceptar una infección como MR, debemos de valorar los siguientes puntos: que el microorganismo presente resistencia a más de una familia de antibióticos utilizada para su tratamiento habitual y que esta resistencia sea importante desde el punto de vista clínico y epidemiológico; es decir, que plantee un problema para la terapéutica del enfermo (2).

En el organismo de una persona sana encontramos millones de bacterias tanto en la piel como en mucosas constituyendo la microbiota natural; de manera que se establece una relación simbiótica entre ambas ya que la microbiota protege del ataque de otros microorganismos nocivos. Este fenómeno se conoce como antagonismo microbiano (3) (4).

Los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos se encuentran en una situación de vulnerabilidad por su propia patología; motivo por el cual muchos de ellos reciben tratamiento antibiótico, necesitando en un alto porcentaje terapias invasivas. Todo ello altera su microbiota y genera un estado de mayor susceptibilidad a ser infectados por microorganismos MR (3).

El desarrollo de una infección de estas características hace que el pronóstico del enfermo empeore y los recursos necesarios para su tratamiento sean mayores, ya que en muchas ocasiones se produce una demora en el inicio del tratamiento. Todo ello se asocia con un alto grado de fracaso terapéutico (3).

Es labor del Intensivista intentar evitar este tipo de situaciones; para ello, es muy importante que se lleven a cabo unas correctas medidas higiénicas y que la prescripción de los antibióticos sea la adecuada (2).

La incidencia de infecciones MR varía en función de la zona y del momento en el que se realiza el estudio. Además, no es infrecuente encontrar diferencias según se estudie una unidad u otra de un mismo hospital (2).

Por todo lo explicado anteriormente, se plantea un problema de importancia creciente que no afecta sólo a nivel nosocomial, sino que también está presente en pacientes no hospitalizados (5).

No obstante, cuando se habla de infección MR, se refiere a bacterias clásicamente hospitalarias que han desarrollado mecanismos de defensa ante diferentes antibióticos usados para su tratamiento en la práctica habitual (2).

Los microorganismos MR hallados con más frecuencia en la práctica clínica son: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (ERV), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y bacilos gramnegativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos (2).

Varios estudios realizados en países de la Unión Europea aseguran que estas cepas están creciendo; siendo cada vez más común encontrar varios mecanismos de resistencia en una misma bacteria, como por ejemplo, la producción de beta-lactamasas como mecanismo intrínseco y la presencia de mutaciones adquiridas como mecanismo exógeno (5).

El Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) fue desarrollado en el seno de Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas en el año 1994 de la Sociedad Española de Medicina Intensiva. Desde entonces se viene realizando un registro de todas las infecciones con un informe anual de las mismas. En el informe del

ENVIN-18, se obtuvo una muestra de 27.514 pacientes repartidos en 185 hospitales para llevar a cabo un estudio en el que se incluyeron, entre otros aspectos, las infecciones MR. El microorganismo MR más presente en dicha muestra fue la *Pseudomonas* MR, seguida del SARM (6).

En los últimos años, en las Unidades de Cuidados Intensivos, se ha desarrollado un proyecto conocido como *Resistencia Zero* cuyo objetivo es disminuir la incidencia de infecciones MR intra-UCI. En él, se proponen una serie de directrices para poder alcanzar el objetivo deseado (7):

- 1- Utilización adecuada de antibióticos
- 2- Detección precoz de infección MR
- 3- Prevenir la diseminación de las mismas mediante medidas de aislamiento
- 4- Eliminar los reservorios

Para ello, se realizan frotis de piel (nasal, faríngeo y rectal) al ingreso del paciente y semanales. En caso de ser positivos y pertenecer a grupos de riesgo se aconseja el aislamiento del paciente.

Son vulnerables todos aquellos pacientes que presentan enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica en terapia renal sustitutiva, ingreso hospitalario de más de cinco días en los últimos 3 meses, antibioterapia durante más de 7 días en el último mes, colonización o infección conocida por microorganismo MR, paciente institucionalizado o paciente inmunodeprimido (7).

El estudio que se va a realizar tratará de mostrar la situación actual de las infecciones bacterianas MR en la sección Polivalente de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, los factores de riesgo, la adecuación del tratamiento empírico y su relación con la morbimortalidad.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS PRINCIPALES**

- Determinar la mortalidad de los pacientes con infección nosocomial por bacterias multirresistentes.
- Valorar la incidencia de las infecciones MR en una UCI.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Identificar pacientes diagnosticados precozmente según Resistencia Zero.
- Valorar la adecuación del tratamiento empírico instaurado.
- Valorar las diferentes necesidades terapéuticas de los enfermos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de encontrar evidencia científica acerca de las infecciones MR en los pacientes de UCI, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed, Google Académico y UpToDate.

Los términos introducidos en la búsqueda más relevantes han sido: *multiresistent, infection, ICU, treatment, Resistencia Zero y antibiotic*,

Además, se han revisado diferentes libros científicos y analizado informes como el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en el Servicio de Medicina Intensiva (ENVIN).

También se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo prospectivo que incluye a pacientes ingresados en la Unidad Polivalente del Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico universitario Lozano Blesa durante los meses de noviembre 2019 a febrero 2020 ambos incluidos, que hayan presentado alguna infección bacteriana; comparando las causadas por gérmenes MR y no resistentes.

Para poder formar parte del estudio era necesario que el paciente estuviese ingresado en la UCI y presentase una infección bacteriana. Por el contrario, aquellos que se encontraban ingresados con otra patología o tenían una infección vírica o fúngica eran excluidos del estudio.

El estudio fue diseñado siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas en humanos. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (anexo 1).

Así pues, se elaboró una base de datos anonimizada en la cual las variables categóricas se expresan como porcentajes (%). Aplicamos el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la muestra. El análisis univariante de las características de la población se lleva a cabo mediante el test de t-Student o U-Mann-Whitney para la comparación de variables

cuantitativas continuas. Utilizamos el test Chi Cuadrado y el test de Fisher para analizar las variables cualitativas. El estudio de supervivencia se lleva a cabo con el test Kaplan-Meier. El análisis se ha realizado con SPSS 17.0.

Los datos fueron registrados de manera que no se podía identificar a los pacientes y su información personal no quedaba registrada.

Para este trabajo se presentan diferentes tipos de variables que se relacionan con los objetos a estudio del mismo:

- Variables cualitativas nominales: fecha y motivo de ingreso, factores de riesgo, comorbilidad, estado del sistema inmune, germen infección tracto urinario, germen infección respiratoria, germen infección de catéter central, germen de la bacteriemia, germen de la infección de la herida quirúrgica, germen de la infección de piel y tejidos blandos, germen de la infección peritoneal, germen de la infección MR, tratamiento, Resistencia Zero.
- Variables cualitativas dicotómicas: sexo (hombre/mujer), infección tracto urinario (si/no), infección respiratoria (si/no), infección catéter central (si/no), bacteriemia (si/no), infección herida quirúrgica (si/no), infección de piel y tejidos blandos (si/no), infección peritoneal (si/no), infección MR (si/no), adecuación del tratamiento (si/no), ventilación mecánica (si/no), drogas vasoactivas (si/no), mortalidad en UCI (si/no).
- Variables cuantitativas: edad, APACHE, número de infecciones, estancia en UCI, días de supervivencia.

En el momento del comienzo del estudio no era posible determinar con exactitud el tamaño de la muestra ya que dependía de los pacientes ingresados y si presentaban o no infección. Finalmente, se obtuvo una muestra de 44 pacientes. El periodo de recogida de datos se ha reducido de 6 a 4 meses debido a la pandemia de Covid-19, lo cual ha disminuido el tamaño muestral y con ello la potencia estadística.

# RESULTADOS

## ESTUDIO DESCRIPTIVO

- Tamaño muestral (N) = 44
- N° Infecciones detectadas = 60
- N° de infecciones MR = 20
- Tiempo de estudio: Noviembre 2019-Febrero 2020

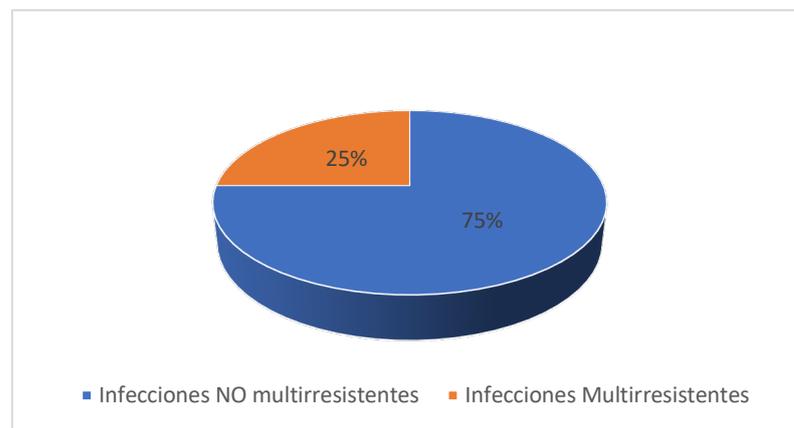


Figura 1. Representación gráfica del total de infecciones

Se registran un total de 44 pacientes con una media de edad de 64,14 años (DE 14,092; mediana 64,50; rango 31-87) y APACHE medio 10,55 (DE 8,649).

La muestra estaba compuesta por 16 mujeres (36,4%) y 28 varones (63,6%). Las comorbilidades más frecuentes fueron: EPOC en 10 pacientes, HTA en 8 pacientes, HTA + DM en 4 pacientes y DM en 3 pacientes.

En cuanto a la situación inmune, 22 de ellos se encontraban inmunocomprometidos (50%), 15 sin alteraciones inmunológicas (34,1%), 6 inmunodeprimidos (13,6%) y 1 inmunodeficiente (2,3%).

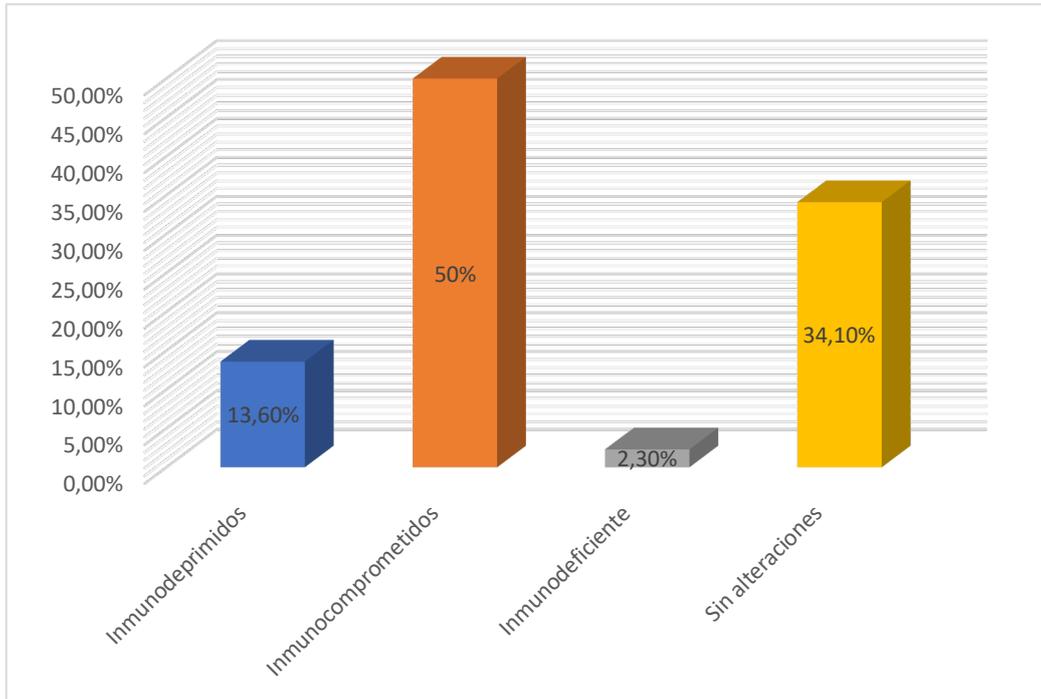


Figura 2. Estado del sistema inmune

Los factores de riesgo más relevantes que podrían ser la causa de las alteraciones inmunológicas fueron los siguientes: 8 pacientes con EPOC (18,2%); 7 pacientes con DM (15,9%); 4 pacientes en tratamiento corticoideo prolongado (9,1%); 3 pacientes con un tumor maligno (6,8%), 2 pacientes con cirrosis (4,5%), 1 paciente con VIH (2,3%) y 1 paciente con ingreso hospitalario previo mayor a 5 días (2,3%).

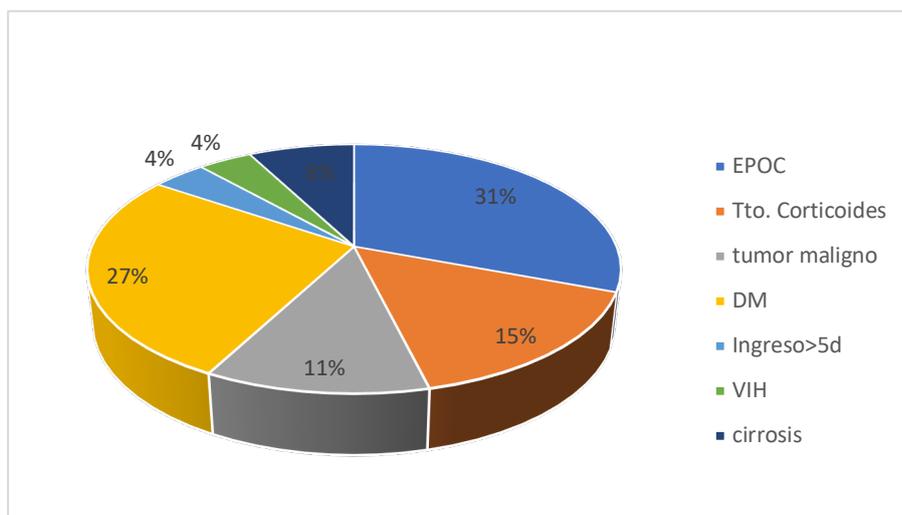


Figura 3. Representación gráfica de los factores de riesgo

Las patologías que motivaron el ingreso en UCI fueron:

- Shock séptico: 13 pacientes (29,5%)
- Insuficiencia respiratoria: 12 pacientes (27,3%)
- Postoperatorio urgente: 6 pacientes (13,6%)
- Patología neurológica: 4 pacientes (9,1%)
- Insuficiencia cardiaca descompensada: 2 pacientes (4,5%)
- Politraumatizado: 1 paciente (2,3%)
- Postoperatorio programado: 1 paciente (2,3%)
- Hemorragia digestiva aguda: 1 paciente (2,3%)
- Pancreatitis: 1 paciente (2,3%)
- Insuficiencia renal: 1 paciente (2,3%)

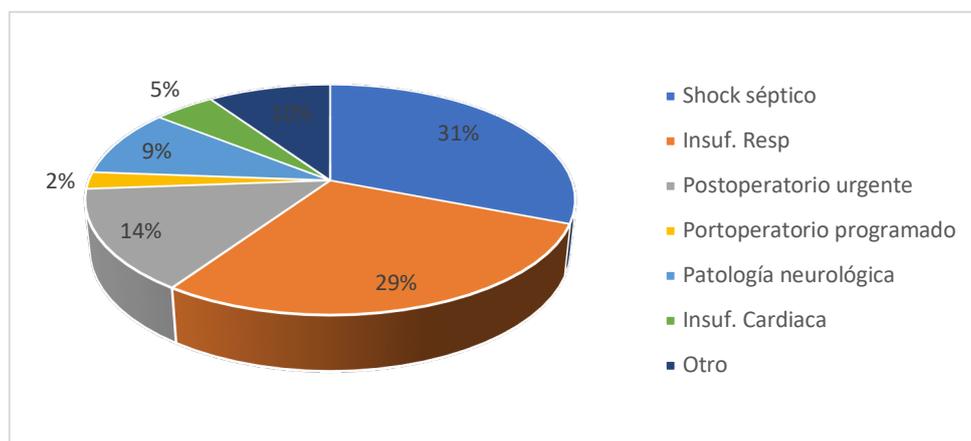


Figura 4. Representación gráfica de los motivos de ingreso

Del total de pacientes, 30 (68,2%) presentaron una infección, 12 (27,3%) dos infecciones y 2 (4,5%) tres infecciones. Las infecciones registradas se exponen en la Tabla 1.

Tipo de infección	Número de infecciones	%
Infección respiratoria	17	38,6%
Bacteriemia	14	31,8%
Infección tracto urinario	9	20,5%
Infección peritoneal	8	18,2
Infección de catéter central	5	11,4%
Infección de piel y tejidos blandos	5	11,4%
Infección de herida quirúrgica	2	4,5%

Tabla 1. Total de infecciones

Los gérmenes que se aislaron con mayor frecuencia fueron los siguientes:

- Infecciones del tracto urinario: el germen más prevalente fue *Escherichia coli* en 3 pacientes (6,84%); seguido de *Escherichia coli* BLEE en 2 pacientes (4,56%), *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*; con 1 paciente cada uno (2,3%).
- Infección respiratoria: *Streptococcus pneumoniae* causó 5 casos (11,4%); *Haemophilus influenzae* 2 casos (4,5%) y *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella*, SARM, *Nocardia farcinica* MR y *Serratia marcescens* MR 1 caso cada una (2,3%). El resto de los casos fueron causados por gérmenes más infrecuentes.
- Infección del catéter central: *Staphylococcus epidermidis* MR causante de 2 casos (4,5%) seguido de *Staphylococcus hominis* MR, SARM y *Staphylococcus epidermidis* que causaron 1 caso cada uno (2,3%).
- Bacteriemia: *Escherichia coli* causó 4 casos (9,1%); *Staphylococcus epidermidis* MR y *Proteus mirabilis* 2 casos cada una (4,5%) y *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* MR, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus epidermidis* causaron 1 caso cada una (2,3%). El resto de los casos fueron causados por gérmenes más infrecuentes.
- Infección herida quirúrgica: los 2 casos (4,5%) fueron causados por bacterias del género *Enterococcus*, siendo una de ellas productora de BLEE.
- Infección de piel y tejidos blandos: *Streptococcus pyogenes* causó 2 casos (4,5%); mientras que SARM, *Streptococcus agalactiae* y *Proteus mirabilis* MR causaron 1 cada una (2,3%).
- Infección peritoneal: en este tipo de infecciones fue común la asociación de diferentes microorganismos. *Escherichia coli* junto con *Enterococcus faecalis* originaron 1 caso (2,3%); *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE junto con *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino y *Enterococcus faecalis* causaron 1 caso (2,3%). El resto de las peritonitis se debieron a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, *Staphylococcus haemolyticus* MR y *Clostridium*

*perfringens* con 1 caso cada una (2,3%). *Enterococcus faecalis* causó 2 casos (4,5%).

En la muestra a estudio se identificaron 20 (45,5%) infecciones causadas por bacterias MR las cuales se muestran en la tabla 2.

Tipo de infección	Número de infecciones	%
Infección respiratoria	4	9,1%
Infección de catéter central	4	9,1%
Infección peritoneal	4	9,1%
Infección urinaria	3	6,8%
Bacteriemia	2	5,5%
Infección de piel y tejidos blandos	2	4,5%
Infección de herida quirúrgica	1	2,3%

Tabla 2. Infecciones multirresistentes

Las bacterias MR aisladas han sido: Enterobacterias productoras de BLEE en 7 pacientes (16%); *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina en 4 pacientes (9,1%); SARM y *Staphylococcus hominis* MR en 2 pacientes (4,5%) y *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino, *Serratia marcescens* MR, *Staphylococcus haemolyticus* MR, *Proteus mirabilis* MR y *Nocardia farcinica* MR que causaron 1 caso cada una (2,3%).

El tratamiento empírico más utilizado fue: carbapenem en 11 pacientes (25%), piperacilina-tazobactam en 7 pacientes (15,9%), carbapenem + linezolid en 6 pacientes (13,6%), linezolid en 5 pacientes (11,4%), ceftriaxona + levofloxacino en 5 pacientes (11,4%), amoxicilida-clavuránico en 3 pacientes (6,8%), levofloxacino en 2 pacientes (4,5%), daptomicina en 1 paciente (2,3%), ciprofloxacino en 1 paciente (2,3%), ceftriaxona + azitromicina en 1 paciente (2,3%) y cefazolina en 1 paciente (2,3%).

El tratamiento instaurado de forma empírica fue adecuado en 33 pacientes (75%).

De los 44 pacientes totales necesitaron ventilación mecánica 27 (61,4%) y drogas vasoactivas 31 (70,5%).

Se aplicó el protocolo de Resistencia Zero a 37 pacientes, obteniendo los siguientes resultados: resistencia Zero positiva con germen coincidente con la infección MR en 4 casos (9,1%); Resistencia Zero positiva con germen no coincidente con la infección MR en 4 casos (9,1%) y Resistencia Zero negativa en 29 casos (65,9%).

La estancia media en la UCI fue de 9,27 días (DE 7,397; mediana 6,00; rango 2-30) con una mortalidad durante el ingreso en UCI del 15,8% (7 pacientes).

## ANÁLISIS INFECCIONES MULTIRRESISTENTES

Los pacientes con infecciones MR fueron más mayores, con una edad media de 66,47 años (DE 13,818) frente a los 62,36 años (DE 14,317) de las no resistentes; aunque esta diferencia de edad no fue significativa (p 0,343).

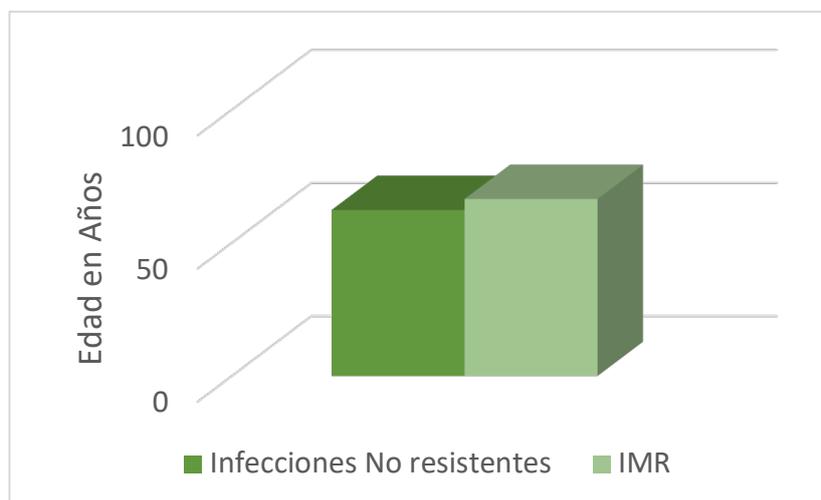


Figura 5. Edad media de los pacientes con infección

Hubo un ligero predominio del sexo masculino en las infecciones MR (11 hombres frente a 9 mujeres); aunque pertenecer a un grupo o a otro no hace tener más riesgo de padecer infección MR (p 0,490).

Los pacientes con inmunidad alterada no tienen más riesgo de padecer infecciones MR  $p$  (0,464). Tampoco se han hallado diferencias significativas entre el motivo que condicionó el ingreso ( $p$  0,375) del paciente en UCI y la infección. Ningún factor de riesgo se vio asociado tampoco a esta condición ( $p$  0,423).

Por otro lado, los pacientes con infecciones MR presentan en mayor proporción más de una infección de forma significativa ( $p$  0,029).

El tratamiento empírico fue adecuado en el 47,36% de los pacientes, mientras que no lo fue en el 52,64%. El hecho de que en un primer momento no se le administrase al paciente de manera adecuada el tratamiento se ha visto relacionado con mayor riesgo para desarrollar infecciones MR ( $p$  0,000).

La mortalidad no es superior en pacientes cuyo tratamiento empírico no es el adecuado ( $p$  0,45).

El 89,47% de los pacientes con infecciones MR han necesitado drogas vasoactivas, frente al 56% del grupo de no resistentes ( $p$  0,016). El riesgo de necesitar soporte inótrópico es 6.6 veces superior en el primer grupo.

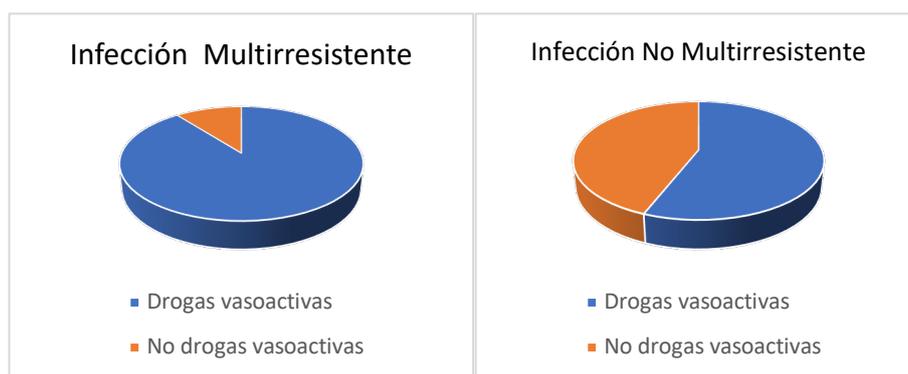


Figura 6. Tratamiento con drogas vasoactivas

Los pacientes con multirresistencia han sido subsidiarios de ventilación mecánica en el 63,15% de las ocasiones frente al 60% de los pacientes con infección no resistente. Las diferencias encontradas entre un grupo y otro no han sido significativas ( $p$  0,831).

Existe una diferencia significativa ( $p = 0,002$ ) en la estancia de los pacientes con infección MR y los no resistentes, siendo más prolongada en el primer grupo.

En cuanto a la Resistencia Zero fue coincidente en el 21,05% de los enfermos MR, y negativo o no coincidente en el 68,42%. En cuanto a los pacientes no resistentes fue negativo en el 72% de las ocasiones mientras que un 8% obtuvieron un cultivo positivo pero no coincidente con el responsable de la infección ( $p = 0,099$ ).

Si bien es cierto, esta prueba no se realizó en el 10,53% de los multirresistentes y en el 20% de los no resistentes.

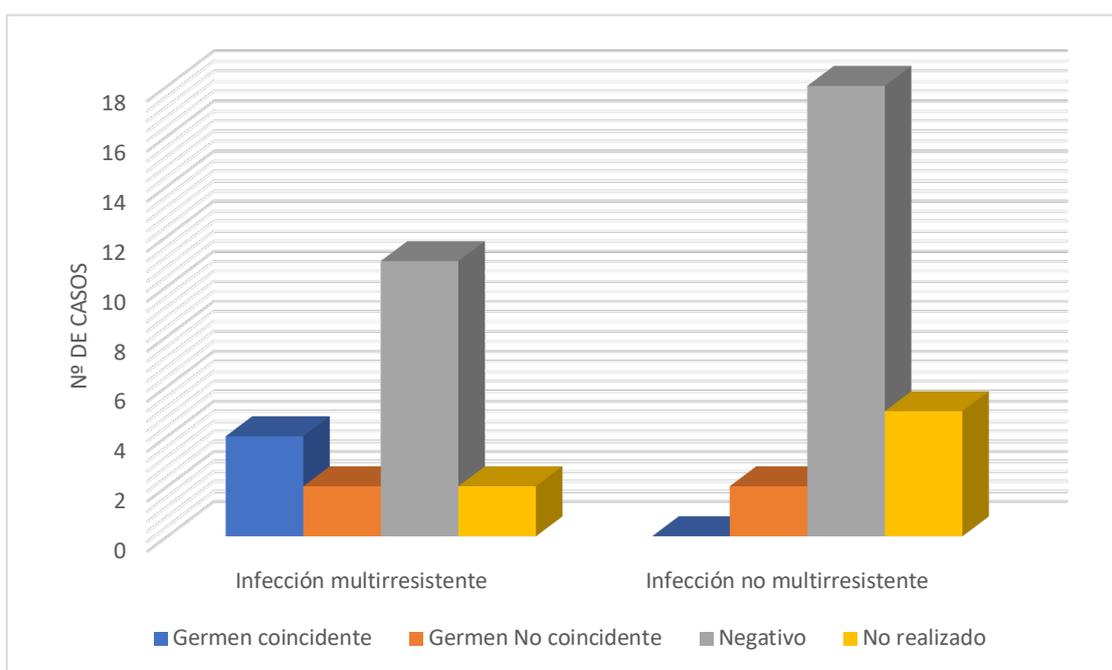


Figura 7. Análisis de la Resistencia Zero

## ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

Fallecieron 4 pacientes con infección MR (21,1%) y 3 con infección no MR (12%); aunque estas diferencias no fueron significativas ( $p > 0,05$ ).

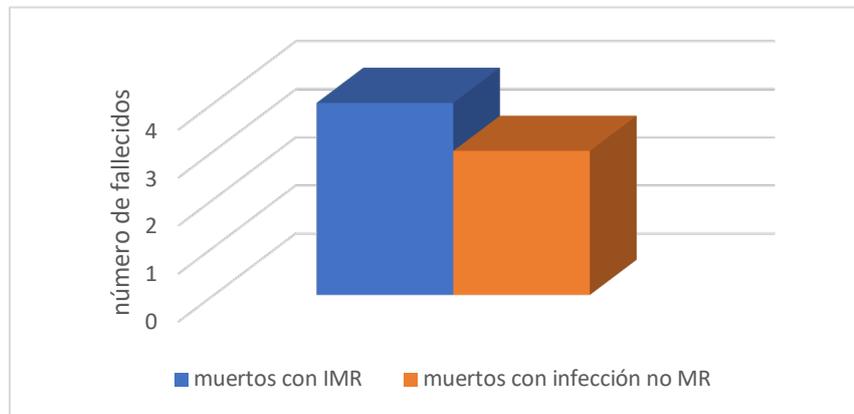


Figura 8. Representación gráfica de los fallecidos

La supervivencia de los enfermos con infección MR fue de 22.73 días (DE 3), frente a 16.84 días (DE 1.6) de los pacientes con infecciones no MR ( $p > 0,05$ ).

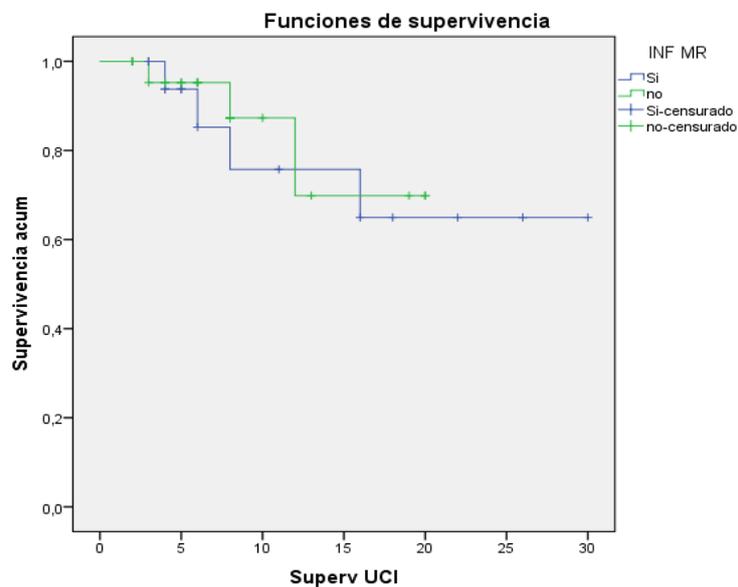


Figura 9. Análisis de supervivencia.

## DISCUSIÓN

El grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SMICYUC realiza un Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) en el cual se analizan las infecciones adquiridas en los Servicios de Cuidados Intensivos. Para ello, todas las UCIs españolas participantes tienen acceso a una base de datos centralizada que cuenta con un programa de análisis que permite conocer a cada UCI sus propios resultados, además, se realiza un análisis conjunto (8).

Una limitación del Estudio Nacional es el carácter voluntario de participación en el sistema de vigilancia. Este hecho puede producir variaciones en los resultados nacionales de las infecciones estudiadas y limitar la comparación con las tasas de otros años (8).

Existen múltiples mecanismos mediante los cuales las bacterias pueden adquirir resistencia a los diferentes antibióticos, tales como la alteración de la diana ribosomal, de la diana enzimática, hiperproducción enzimática o pérdida de porinas que alteran la entrada del antibiótico al microorganismo. Uno de los más conocidos es la inactivación enzimática que producen aquellas bacterias productoras de beta-lactamasas sobre los betalactámicos (9).

En esta muestra analizada se han obtenido unas características epidemiológicas similares a las que se obtuvieron en el ENVIN-18; con una edad media ligeramente superior (64,14 en nuestro estudio frente a 63,07 en ENVIN-18) (6).

En cuanto a la distribución por sexo no se encuentran diferencias. En el ENVIN-18 el 63,88% son hombres mientras en que la muestra analizada este grupo representa el 63,6% (6).

Los marcadores de gravedad (APACHE) fueron superiores en el ENVIN-18 que en la muestra; con una media de 14,67 (DE 8,09, mediana 13) y 10,55 (DE 8,659, mediana 11,00) respectivamente (6).

Hubo más pacientes ingresados en UCI tras una operación de carácter urgente en la muestra a estudio (13,6%) que en el ENVIN-18 (9,03%). Este resultado podría estar en relación con la ausencia de pacientes coronarios en la población a estudio, cuya inclusión disminuiría el porcentaje de pacientes quirúrgicos.

Las comorbilidades que se detectaron con mayor frecuencia fueron HTA, EPOC y cirrosis. Difieren del estudio Nacional en el cual predominaron las neoplasias, la insuficiencia renal y la diabetes. Posiblemente ésto se deba a que la población a estudio tiene un tamaño limitado.

El 13,6% de la muestra estaba inmunodeprimida, frente al 6,52% del ENVIN-18. Este mal funcionamiento del sistema inmune podría condicionar la estancia y el resultado final (6).

Tras analizar la muestra, se ha llegado a la conclusión de que las infecciones más frecuentes son las respiratorias (incluye nosocomiales y adquiridas en la comunidad) con una incidencia del 38,6%; seguidas de las urinarias (20,5%) y bacteriemia. En último lugar quedan las asociadas a la herida quirúrgica. Que las infecciones respiratorias sean las más frecuentes puede estar en relación con los meses en los que se llevó a cabo la recogida de datos, ya que coinciden con el pico de incidencia de estas enfermedades (4).

En el ENVIN-18 se han analizado las infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica (NAVM) y la urinaria en relación con sonda uretral; siendo la incidencia de las respiratorias ligeramente inferior a la de la muestra (30,47%); aunque son el grupo más prevalente.

Que las infecciones respiratorias sean las predominantes en ambos grupos podría estar en relación con las maniobras invasivas realizadas sobre la vía aérea, como la intubación orotraqueal, aspiración de secreciones, realización de traqueotomías... (10)

Existe una mayor tasa de mortalidad en las neumonías asociadas a ventilación mecánica, especialmente si el tratamiento empírico administrado no es el adecuado (11).

Respecto al aislamiento de gérmenes en infecciones respiratorias, los más frecuentes en la muestra analizada han sido el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*. Por otro lado, los aislados con mayor frecuencia en el ENVIN-18 fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (6).

El germen más prevalente a nivel nacional (*Pseudomonas aeruginosa*) no ha sido aislado en ninguno de los pacientes de la muestra a estudio. Estas diferencias pueden deberse a que la muestra analizada es de una Unidad Polivalente y el estudio nacional engloba a Unidades Médicas, Quirúrgicas y Polivalentes, por lo que el tipo de paciente no es el mismo; además del tamaño limitado de la muestra.

La epidemiología de los gérmenes ha ido cambiando con el paso de los años. En la década de los 60 prácticamente la totalidad de las infecciones en UCI eran causadas por gram negativos. En los últimos años, aunque todavía existe un marcado predominio de este grupo, las infecciones por gram positivos van cobrando importancia (10).

El germen más prevalente, con diferencia, aislado en las infecciones del tracto urinario es *Escherichia coli*, al igual que sucede a nivel nacional (6).

Existe una clara relación entre el sondaje vesical y el desarrollo de infección del tracto urinario, desarrollando infección el 80% de los pacientes sondados, siendo los pacientes de UCI subsidiarios de sondaje en su mayoría para el control de diuresis horaria (12).

La incidencia de infecciones asociadas a catéter central es prácticamente superponible en ambas muestras. En ambas el agente causal más frecuente ha sido *Staphylococcus epidermidis*.

La infección menos prevalente de la muestra era la asociada a la herida quirúrgica (4,5%).

Los microorganismos MR son una amenaza para los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, además de complicar su manejo y evolución. En las UCIs la tasa de multirresistencia puede llegar a ser el doble que en otras plantas de hospitalización (13,14).

Los gérmenes MR responsables de infección con mayor frecuencia en la muestra fueron: Enterobacterias productoras de BLEE, *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina, SARM, *Serratia marcescens* MR y *Staphylococcus hominis* MR. Ésto puede variar en función de la localización y del momento de recogida de la muestra; aunque las bacterias MR más destacables en el medio son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* resistentes a las carbapenemas, enterobacterias productoras de carbapenemasas, SARM y *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (2,15).

El tratamiento empírico instaurado con mayor frecuencia en la muestra analizada fue carbapenem, piperacilina-tazobactam, linezolid, carbapenem asociado a linezolid y ceftriaxona asociado a levofloxacino; siendo adecuado en un porcentaje alto (47,36%) de pacientes multirresistentes.

Sólo en una de las infecciones no resistentes, el tratamiento instaurado en primera instancia no fue el adecuado.

Las infecciones causadas por bacilos gramnegativos productoras de betalactamsas de espectro extendido (BLEE) pueden ser muy graves e incluso mortales. Estas bacterias tienen la capacidad de hidrolizar de manera irreversible el enlace amida del núcleo de los antibióticos betalactámicos. Este

grupo puede ser tratado con un betalactámico asociado a un inhibidor de las betalactamasas, como podría ser ceftazidima + avibactam o piperacilina + tazobactan. Otras opciones de tratamiento son: un antibiótico del grupo carbapenémicos, un aminoglucósido, tigeciclina (útil ante situaciones de co-resistencia) o quinolonas (cada vez más en desuso ya que la tasa de resistencia es bastante elevada). Estos fármacos se usan cuando los pacientes no pueden ser tratados con el tratamiento de elección, que sería un antibiótico de la familia carbapenémicos; siendo imipenem el más activo frente a este tipo de bacterias (2,16).

Los únicos betalactámicos activos frente a bacilos gramnegativos productores de BLEE son los carbapenémicos y la ceftazidima-avivactam (2,16).

Hay que destacar que no es infrecuente encontrar un fenómeno de co-resistencia en las enterobacterias productoras de BLEE ya que poseen genes capaces de generar resistencia mediante diferentes mecanismos. Por lo que tampoco es infrecuente encontrar falta de respuesta a otras familias de antibióticos como los aminoglucósidos (16).

El tratamiento de elección frente a un SARM es la daptomicina. Hace unos años, se utilizaba Vancomicina como primera opción, pero se fue sustituyendo por el tratamiento actual ya que era muy nefrotóxica. Se deben vigilar los niveles de CK puesto que la daptomicina puede elevarlos. Otras opciones de tratamiento son linezolid, dalbavancina y ceftarolina (cefalosporina de 5º generación). SARM es resistente a todos los betalactámicos (a excepción de la ceftarolina). Este patrón de resistencia es más frecuente en pacientes diabéticos, hospitalizados o que han recibido tratamiento antibiótico previo (9).

Dentro del grupo de carbapenémicos, ertapenem carece de actividad frente a Pseudomonas. Ante una Pseudomonas MR podemos administrar una cefalosporina de 5ª generación asociada a un inhibidor de las betalactamasas inhibidor de las carbapenasas (ceftozolano + tazobactan), piperaciclina-tazobactam, un aminoglucósido (particularmente amikacina); entre otros. Ante

una multirresistencia el antibiótico más adecuado es la colistina, que en infecciones respiratorias puede administrarse simultáneamente de manera intravenosa y mediante aerosoles (9).

En el 21,05% de los casos resistentes se obtuvo un germen coincidente en la Resistencia Zero con el causante de la infección, lo cual es de gran utilidad ya que se puede instaurar un tratamiento empírico adecuado de manera más precoz. La baja tasa de resultados concordantes en comparación con otros estudios puede deberse al tamaño reducido de la muestra.

En la mayoría de las infecciones no resistentes se obtuvo un resultado negativo en los cultivos de vigilancia.

La rentabilidad diagnóstica de este protocolo puede variar en función del lugar de recogida de muestra. Las muestras con mayor rentabilidad son exudado nasal para SARM, exudado faríngeo para *Acinetobacter baumannii* MR y rectal para *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE y/o carbapenemasa (13).

Más de la mitad de los pacientes recibieron un tratamiento empírico adecuado; aunque la mortalidad no es superior a la de los pacientes cuyo tratamiento inicial no fue correcto. Hay estudios en los que la mortalidad sí que se relaciona con la adecuación del tratamiento inicial. Esta diferencia obtenida puede deberse al tamaño de la muestra, ya que suele ser mayor en aquellos en los que la mortalidad se relaciona con la inadecuación del tratamiento empírico inicial (17,18).

Un alto porcentaje de pacientes necesitó drogas vasoactivas y ventilación mecánica durante su ingreso. Este hecho es concordante con la gravedad de los pacientes de la unidad en la que se realizó el estudio.

La estancia media de ingreso en UCI fue de 9,37 días (DE 7,397), ligeramente superior a la media nacional que fue 7,1 días (DE 9,27) (6).

En cuanto al análisis de los pacientes con infecciones MR cabe destacar que los varones las presentaron en mayor proporción, con una edad media superior a la del grupo no resistente.

No hubo asociación entre inmunodepresión e infección MR, al contrario de lo que muestran otros estudios, posiblemente la ampliación de la muestra no daría los mismos resultados (19).

Los pacientes con mayor número de infecciones tuvieron mayor tasa de multirresistencia, no siendo justificada esta asociación por el azar; lo mismo que sucedió con la incorrecta adecuación del tratamiento inicial y el uso de drogas vasoactivas.

Son pacientes con estancias más prolongadas, lo cual puede facilitar la aparición de infecciones de diferentes localizaciones así como soporte inótropo en más ocasiones por complicaciones de su patología.

Del total de la muestra, 7 pacientes fallecieron (15,9%). Del total de las muertes, el 57,14% fueron en pacientes con infecciones MR y el 42,86% no resistentes. No obstante, sobrevivieron más días los del primer grupo, hecho que podría explicarse porque suelen ser pacientes de estancia prolongada, que primero se contaminan y luego se infectan, en contraposición a los que ingresan por infecciones graves no MR que causarían el éxitus de forma más precoz.

## CONCLUSIONES

- Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias siendo el *Streptococcus pneumoniae* el agente causal más destacable.
- Las infecciones MR con mayor importancia fueron la respiratoria, la peritoneal y la asociada a catéter central.
- Los microorganismos MR aislados con mayor frecuencia han sido Enterobacterias productoras de BLEE.
- El tratamiento empírico instaurado fue el adecuado en la mayoría de las ocasiones, lo que se asoció con un menor desarrollo de infecciones MR.
- La mortalidad no es superior en aquellos pacientes con tratamiento empírico no adecuado.
- Los factores de riesgo previos, las comorbilidades y las alteraciones en la inmunidad no fueron un factor asociado al desarrollo de infecciones MR.
- Los pacientes con infección MR tienen un riesgo seis veces mayor de necesitar fármacos vasoactivos.
- Los pacientes con infecciones MR tienen una estancia hospitalaria y mortalidad mayor.
- El seguimiento con el protocolo de Resistencia Zero es útil para la detección de colonización por gérmenes MR y tratamiento precoz.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- El tamaño muestral sobre el que se ha realizado el estudio ha sido limitado.
- Acortamiento del periodo de recogida de datos en dos meses a consecuencia de la pandemia de Covid-19 lo cual ha influido directamente en el tamaño muestral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10): 165-193.
2. López-Pueyo M, Barcenilla-Gaite F, Garnacho-Montero J. Resistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva*. 2011; 35(1): 41-53.
3. Ramírez P, Nuvials X, Díaz E. Monográfico: antisepsia en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2018; 43(1): 1.
4. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Flora microbiana comensal y patógena en el ser humano. En: *Microbiología médica*. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. 73-76.
5. Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (S2): 5-31.
6. Palomar M, Álvarez F, Olaechea P, Gimeno R, Gracia M, Seijas I, et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en el Servicio de Medicina Intensiva (ENVIN 2018). Barcelona: SEMICYUC; 2018.
7. Albiol-Viñals P. Evaluación del proyecto de Resistencia Zero como predictor de colonización por bacterias multirresistentes al ingreso en UCI [Internet]. Alicante; 2015 [acceso de abril de 2020]. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/3338/1/ALBIOL%20VIÑALS%2C%20PALOMA.pdf>
8. Álvarez F, Palomar M, Olaechea P. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos: Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva*. 2007; 31(1): 6-17.

9. Fernández M, López F, González R, Rico V. Enfermedades infecciosas. Manual CTO de Medicina y Cirugía Madrid. 11ª edición. Madrid: CTO Editorial; 2019.
10. González J, Fonseca J, González J. Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios en la Unidad de Cuidados Intensivos. Rev Cub Med Int Emerg. 2014; 13(2): 143-152.
11. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo M. Infección nosocomial en las unidades de Cuidados Intensivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 ; 32(5): 320-327.
12. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(9): 614-624.
13. Fernández-Verdugo A, Fernández J, Escudero D, Forcelledo L, Telanti M, Garcia-Prieto E et al. Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente. Rev Esp Quimioter. 2017; 30(3): 201-206.
14. Barcenilla f, Jover A, Vallverdu M, Castellana D. Nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de las bacterias multirresistentes en Unidades de Cuidados Intensivos. Rev Esp Quimioter. 2008; 21(1): 9-13.
15. Escolá-Vergé L, Los-Arcos I, Almirante B. Nuevos antibióticos para el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes. Med Clin. 2020; 154(9): 351-357.
16. Pintado V. Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes. Rev Esp Quimioter. 2016; 29(1): 39-42.
17. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand J, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy Inappropriate initial antimicrobial therapy and its

effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med.* 2003; 115(7): 529-535.

18. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia J, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez J, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003; 31(12): 2742-2751.
19. Moreau A, Martín-Loeches I, Povoas P, Salluh J, Rodríguez A, Thille A et al. Impact of Immunosuppression on Incidence, Aetiology and Outcome of Ventilator-Associated Lower Respiratory Tract Infections. *Eur Respir J.* 2018; 51(3): 529-535.

# ANEXO 1

Informe Favorable Trabajos académicos



Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido y revisado la propuesta del Trabajo:

**Título: Infecciones multirresistentes en pacientes de UCI.**

**Alumna: Marta Larraga Lagunas**

**Tutora: Begoña Zalba Etayo**

2º. Considera que

- El proyecto no vulnera la legislación ni los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza el respeto a los principios éticos y legales, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC **considera adecuada** la realización del trabajo en estas condiciones.

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA  
- DNI  
038574568

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI  
038574568  
Fecha: 2020.01.20  
13:12:11 +0100'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

