



**Universidad**  
Zaragoza



Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas  
multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria  
previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados  
Intensivos

Association between bacteremia by multiresistant Gram-  
negative bacteria and previous intestinal and/or respiratory  
colonization in patients admitted to the Intensive Care Unit

TFG Grado de Medicina  
Autor: Juan Andrés Passarino Iglesias

Director: Antonio Rezusta López

Tutores: Antonio Tejada Artigas

Concepción López Gómez

## INDICE

1.- RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
2.- INTRODUCCIÓN.....	5
2.1.- Bacterias Gram Negativas: Patogenia.....	5
2.2.- Mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas e incidencia .....	6
2.3.- Epidemiología.....	8
2.4.- Factores de riesgo para adquisición de bacterias Gram negativas.....	9
2.5.- Bacteriemia nosocomial.....	9
2.6.- Translocación bacteriana y colonización previa .....	10
2.7.- Prevención .....	11
2.8.- Tratamiento .....	12
4.- MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
3.1.- Objetivos del estudio .....	14
3.2.- Diseño del estudio.....	14
3.3.- Población a estudio y criterios de inclusión.....	15
3.4.- Criterios de exclusión.....	15
3.5.- Muestra del estudio .....	15
3.6.- Variables.....	15
3.7.- Protocolo del estudio .....	17
3.8.- Análisis estadístico .....	19
3.9.- Limitaciones .....	19
3.10.- Aplicación y utilidad .....	20
3.11.- Aspectos éticos .....	20
4.- RESULTADOS .....	21
5.- DISCUSIÓN.....	31
6.- CONCLUSIONES .....	36
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	37
ANEXO I.- FIGURAS.....	45
ANEXO II.- TABLAS.....	49
ANEXO III.- AUTORIZACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA COMUNIDAD DE ARAGÓN .....	52

## **ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias

BGN: bacterias Gram-negativas

BGNMR: bacterias Gram-negativas multirresistentes

ECDC: Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades

SDD: descontaminación selectiva del tracto digestivo

SOD: descontaminación selectiva del tracto orofaríngeo

CVC: Catéter venoso central

SV: Sonda vesical

VMI: Ventilación mecánica invasiva

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva

HFVVC: Hemodiafiltración veno-venosa continua

NPT: Nutrición parenteral total

BAS: Broncoaspirado

BAS-noBF: Broncoaspirado no fibrobroncoscópico

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral

## **1.- RESUMEN**

**Introducción:** La colonización digestiva y respiratoria causada por bacterias Gram negativas (BGN), podría constituir un riesgo para desencadenar posteriores bacteriemias en pacientes ingresados en estado crítico. El objetivo de este trabajo es medir el grado de asociación entre bacteriemias nosocomiales adquiridas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la colonización del tracto digestivo y/o respiratoria previa por bacterias Gram negativas multirresistentes (BGNMR).

**Material y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo, en el que se analizaron 46 episodios de bacteriemia por BGNMR, en pacientes que ingresaron en la UCI del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017.

**Resultados:** Para la variable EPOC, el valor de p fue de 0,295, pero su odds ratio fue de 1,124 con IC=1,002-1,263. En cuanto a la inmunodepresión, el valor de p es 0,004, su odds ratio 0,778 con IC=0,549-1,103. Para traqueostomía, el valor de p es 0,013, su odds ratio es 1,8 con IC=1,344-2,411. Para drenaje pleural el valor de p fue de 0,188, su odds ratio 1,2 con IC=1,037-1,389. Para drenaje pericárdico, el valor de p fue de 0,295, su odds ratio 1,125 con IC=1,002-1,263. Para HFVVC, el valor de p fue de 0,035, su odds ratio 1,778 con IC=0,905-70,707. Para el tipo de ingreso, el valor de p fue de 0,263, su odds ratio 1,161 con IC=1,019-1,324.

El porcentaje de bacteriemias por BGNMR con colonización previa intestinal y/o respiratoria, en la UCI del HUMS entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017, fue de 77,80%.

**Conclusiones:** Existe un alto grado de colonización previa detectable en bacteriemias por BGNMR.

Se podrían resaltar como factores de riesgo demostrados de colonización previa, aunque con variable grado de asociación, el tipo de ingreso, la EPOC, la HFVVC, la realización de traqueostomía, la colocación de drenaje pleural y drenaje pericárdico. Como factor protector se podría mencionar la no inmunosupresión.

**Palabras clave:** bacteria multirresistente, bacteria Gram negativa, colonización intestinal, colonización respiratoria, factor de riesgo, bacteriemia, Unidad de Cuidados Intensivos.

## **ABSTRACT**

**Background:** Intestinal and respiratory colonization caused by Gram-negative bacteria could be a risk factor to trigger subsequent bacteraemia in critically ill patients. The objective of this study is to measure the degree of association between nosocomial bacteraemia acquired in the Intensive Care Unit (ICU) and the colonization of the digestive and/or previous respiratory tract by multi-resistant Gram-negative bacteria (MRGNB).

**Methods:** This is a retrospective observational descriptive study, in which 46 episodes of bacteraemia due to MRGNB were analysed in patients admitted to the ICU of the Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) between January 1, 2014 and December 31, 2017.

**Results:** For the EPOC variable, the p-value was 0.295, but its odds ratio was 1.124 with CI = 1.002-1.263. Regarding immunosuppression, the p-value is 0.004, its odds ratio 0.778 with CI = 0.549-1.103. For tracheostomy, the p-value is 0.013, its odds ratio is 1.8 with CI = 1.344-2.411. For pleural drainage the p-value was 0.188, its odds ratio 1.2 with CI = 1.037-1.389. For pericardial drainage, the p-value was 0.295, its odds ratio 1.125 with CI = 1.002-1.263. For CVVHF, the p-value was 0.035, its odds ratio was 1,778 with CI = 0.905-70.707. For the type of hospitable income, the p-value was 0.263, its odds ratio 1.161 with CI = 1.019-1.324.

The percentage of bacteraemia due to MRGNB with previous intestinal and / or respiratory colonization, in the ICU of the HUMS between January 1, 2014 and December 31, 2017, was 77.80%.

**Conclusions:** There is a high degree of detectable previous colonization in bacteraemia due to MRGNB.

It can be highlighted as the risk factors of previous colonization, although with a variable degree of association, the type of admission, COPD, CVVHF, tracheostomy, placement of pleural drainage and pericardial drainage. Like as protection factor, I could mention the non-immunosuppression status.

**Key words:** Multidrug-resistant bacteria, Gram-negative bacteria, Intestinal colonization, Respiratory colonization, Risk factor, Bacteraemia, Intensive Care Unit.

## 2.- INTRODUCCIÓN

### 2.1.- Bacterias Gram Negativas: Patogenia

En 1884, el microbiólogo danés Hans Christian Joachim Gram, presentaba una prueba bioquímica, la tinción de Gram, que constituiría un criterio efectivo de clasificación bacteriana, en el que la respuesta al colorante, refleja diferencias estructurales en la superficie celular bacteriana, dividiendo a la mayor parte de las bacterias en dos grupos principales: Gram positivas y Gram negativas (1).

Las paredes de las bacterias Gram negativas (ver figura 1) son más delgadas, menos compactas, y de composición química más compleja que las Gram positivas. Están formadas por una membrana externa unida a una fina capa de peptidoglucano mediante lipoproteínas. Dicha membrana es una bicapa de fosfolípidos en la que se pueden encontrar dos componentes exclusivos de las Gram negativas: las porinas (cuya principal función es permitir la entrada de compuestos hidrofílicos de bajo peso molecular) y el lipopolisacárido, que presenta actividad de endotoxina (dependiente sobre todo de la porción denominada lípido A). Entre la membrana plasmática y la membrana externa, se delimita un espacio virtual denominado espacio periplasmático (1).

Las enterobacterias son uno de los grupos de bacilos que más frecuentemente producen enfermedades, y si bien se han definido más de 50 géneros, en torno a 20-25 especies tienen importancia clínica. De este grupo, destacan *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (1).

*E. coli* es una de las causas más frecuentes de infección del torrente sanguíneo y la más frecuente de infección urinaria tanto en la comunidad como intrahospitalaria. Se asocia también con peritonitis espontánea y postquirúrgica y con infecciones de piel y tejidos blandos de etiología polimicrobiana. Causa meningitis neonatal y es uno de los agentes causales principales en las infecciones alimentarias en todo el mundo (2).

*K. pneumoniae* es un colonizador frecuente gastrointestinal, pero también es detectado en piel, orofaringe y vías aéreas superiores en pacientes hospitalizados. Está relacionado con infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos y/o hospitalizados con dispositivos invasivos. Los sitios de infección más frecuentes son el tracto urinario, respiratorio y las bacteriemias (3).

Dentro del grupo de los “no fermentadores”, podríamos destacar *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*, que tienen una extensa distribución en el suelo y el agua.

*P. aeruginosa*, si bien no forma parte de la flora del individuo sano, es el principal patógeno oportunista del grupo, es invasiva y toxigénica, produciendo infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Es un microorganismo muy significativo en los hospitales, gracias a que presenta una gran ubicuidad, es enormemente versátil y tiene tolerancia intrínseca a muchos

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

detergentes. Además tiene la capacidad de formar biopelículas que le permiten sobrevivir fácilmente en utensilios y superficies (1). Es causa frecuente de neumonía intrahospitalaria (incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica), bacteriemias e infección del tracto urinario. También suele estar presente de un modo relevante en unidades de quemados, donde la erradicación de las cepas colonizadoras es un desafío importante (2).

*S. maltophilia* son patógenos oportunistas que se presentan extensamente en la naturaleza y el equipamiento hospitalario. Son responsables de infecciones severas sobre todo en inmunodeprimidos y pacientes críticos (4).

*A. baumannii* es un patógeno etiológico de neumonías nosocomiales (particularmente neumonía asociada a ventilación mecánica), bacteriemias asociadas a catéter central, infecciones del tracto urinario e infecciones del foco quirúrgico (2).

La mayor parte de las BGN presentan lipopolisacáridos complejos (endotoxinas) en sus paredes celulares, que son liberados pasivamente durante la lisis bacteriana provocando diversos efectos fisiopatológicos (fiebre, leucopenia, hipoglucemia, etc). Muchas también segregan exotoxinas de importancia clínica (1).

### 2.2.- Mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas e incidencia

Las BGN disponen de diversos mecanismos de resistencia antibiótica (ver figura 2), que pueden llevar al fallo terapéutico. Se podrían resumir en cuatro grandes categorías (5,6):

- a) Modificación enzimática del antibiótico: las  $\beta$ -lactamasas crean cambios en la estructura del antibiótico, haciendo que pierda su funcionalidad.
- b) Bombas de expulsión: recuperan el antibiótico del espacio periplasmático y lo expulsan al exterior, evitando que llegue a su sitio de acción.
- c) Cambios en la permeabilidad de la membrana externa: cambios en la bicapa lipídica y fundamentalmente en las porinas, que impiden el paso del antibiótico al espacio periplasmático.
- d) Alteraciones del sitio de acción: cambios estructurales en el sitio de unión para interrumpir la función antibiótica.

En vista de las múltiples definiciones de resistencia bacteriana, un panel internacional de expertos las ha unificado de la siguiente manera (7):

- Bacteria multirresistente (MDR Multidrug-resistant): Resistente al menos a un agente, en tres o más familias antimicrobianas.
- Bacteria extremadamente resistente (XDR Extensively drug-resistant): Resistente al menos a un agente en todas las familias antimicrobianas, excepto una o dos.
- Bacteria panrrresistente (PDR Pandrug-resistant): Resistente a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas disponibles.

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En el Proyecto Resistencia Zero, realizado por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMYCYUC) y promovido por el Ministerio de Salud, se matiza que las bacterias multirresistentes, se definen como aquellos microorganismos, que son resistentes a tres o más familias de antimicrobianos, habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones producidas por dicho microorganismo, y que esta resistencia tenga relevancia clínica (suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de producir brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia) (8).

Esto supone un grave problema de salud pública ya que estos microorganismos pueden causar infecciones de extrema gravedad, lo que sumado a las dificultades para establecer un tratamiento empírico correcto, a la facilidad para la dispersión de la multirresistencia y a la ausencia de nuevos antibióticos activos frente a estos patógenos, genera un impacto importante a nivel global (3).

La SEMICYUC, elabora un informe anual desde hace 20 años a partir de un registro de datos multicéntricos, denominado ENVIN, que refleja la situación de las UCIs en nuestro país en cuanto a tasa de infecciones relacionadas con dispositivos invasivos para el tratamiento de soporte vital (neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia primaria, bacteriemia asociada a catéter, infección del tracto urinario asociada a catéter vesical), los microorganismos productores y su perfil de resistencias.

La situación de la resistencia bacteriana en nuestro país, ha quedado evidenciada en los informes ENVIN de los últimos años (8–13), en los que se observa que las tasas de resistencia de las principales BGN presentan una clara evolución ascendente (ver tablas 1 a 5) prácticamente para todos los antibióticos utilizados. Cabe señalar que esa tendencia a partir del año 2014 ha sido menos marcada, ya que, a partir de ese año, se puso en marcha el Proyecto Resistencia Zero. Este proyecto pretende que, mediante la instauración de una serie de medidas como la prescripción de antibióticos basada en la mejor evidencia científica, la detección temprana y la prevención de la colonización cruzada de patógenos multirresistentes y la eliminación de reservorios, se consiga reducir un 20% la incidencia acumulada de pacientes con infecciones por patógenos multirresistentes adquiridos en UCI.

La resistencia a Cefalosporinas de tercera generación, mediada principalmente por la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEEs), es un problema creciente en *E. coli* y *K. pneumoniae*. No obstante, la mayor amenaza actual es la creciente diseminación en nuestro país de las enterobacterias productoras de carbapenemasas, enzimas capaces de inactivar los carbapenems, el último escalón disponible para el tratamiento de muchas de las infecciones bacterianas (14). En tal sentido, son prometedores los resultados obtenidos de la recientemente aprobada combinación de ceftazidima-avibactam, que es activa frente a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KCP) y OXA-48, aunque la experiencia es todavía escasa y el riesgo de desarrollo de resistencias preocupante (6,15).

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En términos comparativos, en relación con el resto de países europeos, en nuestro país las tasas de resistencia se encuentran en un nivel medio, siendo más bajas en general que las de países de Europa del Este, fundamentalmente Rumanía y Bulgaria, y países del Mediterráneo como Italia y Grecia (que presentan las tasas de resistencia más altas del continente), pero más altas que los países nórdicos, que son los menos afectados (2).

Para aislamientos de *E. coli* con resistencia combinada (ver figura 3), los datos de España son ligeramente mejores que los de Italia, Grecia, Eslovaquia y Hungría; similares a los de Polonia y Rumanía; y peores con respecto al resto de países de la Unión Europea (2).

Para aislamientos de *K. pneumoniae*. con resistencia combinada (ver figura 4), observamos que España se sitúa nuevamente en un nivel intermedio, con mejores resultados que Europa del Este, Italia y Grecia; con niveles similares a Francia y Portugal; pero todavía por encima de los países nórdicos (2).

Para aislamientos de *P. aeruginosa* con resistencia combinada (ver figura 5), los niveles se homogenizan un poco más, pero nuestro país sigue manteniendo un nivel intermedio, similar al de los países del entorno, y nuevamente por debajo de los nórdicos (2).

### 2.3.- Epidemiología

Puesto que el desarrollo de resistencias a los antibióticos supone un problema sanitario importante, el Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus agencias, han identificado la necesidad de establecer medidas para valorar y afrontar el problema de forma conjunta (14), motivo por el que actualmente los organismos multirresistentes son objeto de vigilancia y seguimiento a nivel nacional y europeo.

En el informe ENVIN del año 2016, queda reflejada la enorme trascendencia de las BGN (ver tabla 6), capaces de desarrollar resistencias frente a casi todos los antibióticos, que destacan sobre el resto de microorganismos con un 59,36% de los aislamientos resistentes (8). Este dato duplica al obtenido por los Gram positivos, que a finales del siglo XX eran los causantes de los principales problemas de resistencia (14).

En el mismo informe (8), se evidencia que los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* (ver tabla 7) con una importante diferencia sobre el resto.

Asimismo, el ECDC, responsable de llevar a cabo la labor de vigilancia a nivel europeo, ofrece resultados similares para el año 2016 (16) en toda la Unión Europea (ver tablas 8 a 10), especialmente en los episodios relacionados con neumonías e infecciones urinarias adquiridas en la UCI. En este último informe, destaca en primer lugar *P. aeruginosa* como principal agente implicado en episodios de neumonía adquirida en la UCI, *Klebsiella* spp como principal agente

productor de bacteriemias adquiridas en la UCI y *E. coli* como organismo más frecuente en infecciones del tracto urinario.

#### 2.4.- Factores de riesgo para adquisición de bacterias Gram negativas

Los factores de riesgo descritos para la adquisición de BGN son múltiples, ya que intervienen diferentes factores de confusión que deben ser tenidos en cuenta, especialmente en lo referente al organismo causal de la infección y al foco de la misma.

En términos generales, tendremos en cuenta los establecidos en el ENVIN (8). Así, destacan los factores de riesgo intrínsecos (antecedentes personales (17,18) como diabetes, enfermedad renal, enfermedad hepática, etc; el motivo y urgencia del ingreso; la procedencia del paciente; la unidad de destino; el haber recibido antibioterapia previa (19); el haber sido intervenido quirúrgicamente de forma previa (17,19,20), al ingreso o durante la estancia; el haber ingresado previamente en el hospital y/o en UCI (19); el tiempo de ingreso (19)) y los factores de riesgo extrínseco, que incluyen diversas maniobras invasivas de tratamiento y monitorización (17,18,20–22) [catéter venoso central (CVC), sonda vesical (SV), sonda nasogástrica (SN), drenajes, traqueostomía, ventilación mecánica invasiva (VMI), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC), nutrición parenteral total (NPT)]. Pero fundamentalmente, ha de ser tenida en cuenta la instauración de antibioterapia precoz y correctamente dirigida (17,22–28).

En cuanto al desarrollo de bacteriemia específicamente por BGNMR, han sido descritos como factores significativos el uso de antibióticos en los 12 meses previos (29,30), el ingreso en UCI (31), el número de sitios de colonización adicional (31), la inserción de catéter urinario como fuente de infección (29,30), la inserción de catéter venoso central y la alimentación enteral (30), los procedimientos abdominales invasivos (31), la diabetes mellitus (29), la quimioterapia y/o radioterapia (31) y la hospitalización por un período de tiempo superior a las 72 horas antes del inicio de la bacteriemia (29).

En la misma línea, la infección por BGNMR se asocia con una mayor mortalidad intra hospitalaria entre los enfermos crónicos y pacientes quirúrgicos, pero la diversidad y heterogeneidad de los resultados que evalúan los factores predictores es muy significativa (32). Recientemente se han descrito como predictores importantes de supervivencia en esta población el control de la fuente de infección, la estancia en UCI previa, la ventilación mecánica, el uso de vasopresores y la elección correcta de antibioterapia empírica precoz y dirigida tardía (33).

#### 2.5.- Bacteriemia nosocomial

Ya a principios de los años setenta, los estudios epidemiológicos demostraban que más del 50% de las bacteriemias por gérmenes Gram negativos eran causadas por cepas adquiridas en el hospital, que colonizaban el tubo digestivo y causaban infección específicamente en ciertos lugares, especialmente en la faringe, pulmones, colon y periné (34).

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Los pacientes ingresados en la UCI tienen un riesgo más elevado de desarrollar bacteriemias, y son una población crítica para la adquisición y transmisión de bacterias multirresistentes (35).

Las infecciones más comunes y significativas clínicamente observadas en la UCI son la bacteriemia asociada a catéter, la neumonía asociada a ventilación mecánica e infecciones del tracto urinario relacionadas con catéter vesical (36).

La definición de bacteriemia utilizada es la proporcionada por Calandra y Cohen (37) en su revisión de la del ECDC, en la que se establece, que una bacteriemia primaria es aquella que no presenta foco conocido o que el organismo cultivado no está relacionado con una infección en otro sitio (incluido catéter intravascular); y una bacteriemia secundaria es aquella en la que el organismo cultivado a partir de sangre, está relacionado con una infección con el mismo microorganismo, pero en otro sitio.

La bacteriemia es considerada como nosocomial, cuando los hemocultivos resultan positivos al menos 48 horas tras el ingreso hospitalario (23,24,38).

De los pacientes que permanecen un período de tiempo superior a 2 días en la UCI, al menos un 20% (36) desarrollan una infección nosocomial. Subsecuentemente, los pacientes con infección nosocomial permanecen significativamente más tiempo en la UCI, por lo tanto, también consumen más recursos, obtienen peores resultados que los pacientes no infectados y las tasas de mortalidad hospitalaria casi se duplican (31,36,39).

### 2.6.- Translocación bacteriana y colonización previa

Las complicaciones infecciosas sistémicas en pacientes quirúrgicos y en estado crítico, con origen en el tracto respiratorio y digestivo, han sido un tema de estudio recurrente en las últimas décadas. Teóricamente, la colonización por un patógeno es un requisito previo para la enfermedad invasiva posterior (40).

En enfermos críticos, la colonización del tracto respiratorio y gastrointestinal se suele producir dentro de las 48-72 horas posteriores al ingreso (41), seguida de forma variable por enfermedad invasiva.

Aunque la colonización previa por BGN se ha considerado con frecuencia una fuente importante de bacteriemia adquirida en la UCI (7,8), aún hoy, se tienden a infradiagnosticar y a subestimar los datos, con un impacto poco clarificado, pero probablemente adverso sobre la evolución de los procesos tanto en cuanto a resultados como en cuanto a costes añadidos (35,36,39,45).

La controversia del tema, radica en que la fisiopatología involucrada no se comprende por completo, la evaluación clínica de la función intestinal es difícil, los signos radiológicos son generalmente inespecíficos y no existe un criterio universalmente aceptado para definir fallo intestinal en pacientes de UCI (46), lo que acarrea una falta de acuerdo sobre el impacto clínico

y pronóstico de la translocación bacteriana una vez que ha ocurrido, y a una indefinición sobre el efecto y el beneficio que se puede conseguir con la prevención y/o el tratamiento de la misma.

Entre los posibles mecanismos fisiopatológicos que conducen a la bacteriemia (ver figura 6), destacan la translocación directa de bacterias del intestino al torrente sanguíneo (translocación sistémica) y la transmisión indirecta a través de los ganglios linfáticos mesentéricos (translocación linfática), lo que podría verse facilitado por una permeabilidad intestinal alterada que modifica la función de barrera y posibles factores modificadores de la microbiota relacionados con enfermedades críticas, como la hipoperfusión intestinal, las hormonas de estrés circulante, la inmunosupresión, la desnutrición, los antibióticos, los vasoconstrictores, los inhibidores de la bomba de protones y la morfina (42,46,47). La alteración de la pared intestinal estaría mediada entonces, fundamentalmente por tres factores: la hipoxia celular; la lesión tisular inducida por mediadores (como radicales libres de oxígeno, NO, citocinas, etcétera) y por el efecto tóxico de algunas bacterias sobre la luz intestinal (48). El resultado final, es la aparición de episodios de isquemia y reperfusión y modificaciones en los flujos en diferentes zonas intestinales.

La relación entre bacteriemia y colonización previa, queda claramente evidenciada en los estudios realizados por Blot et al en el 2005 (23), por Depuydt et al en 2006 (24) y por Papadomichelakis et al en 2008 (40) en los que se ha concluido que un 74,5%, un 61% y un 86% respectivamente de las bacteriemias por BGNMR, estarían precedidas de colonización previa por el mismo agente BGNMR. Mediante la vigilancia epidemiológica activa, se consigue la detección de portadores, separación de portadores y no portadores y la activación de precauciones con respecto a los contactos, pero fundamentalmente, dicha información proporciona la posibilidad de establecer un tratamiento antibiótico empírico precoz (especialmente < 24 horas) mejor dirigido, que obtendría mejores resultados de morbimortalidad y evitaría el sobreuso de antibioterapia de amplio espectro y el desarrollo de nuevas resistencias (31).

## 2.7.- Prevención

Son así, tan numerosas y variadas las estrategias terapéuticas utilizadas para controlar la translocación bacteriana (tanto a nivel experimental como clínico), que van desde controlar la enfermedad de base (dietas, aporte de IgA e IgG, probióticos), administración de oxígeno hiperbárico, neutralización de las endotoxinas con péptidos neutralizadores (polimixina), administración de anticuerpos monoclonales frente al ICAM-I, activación de los receptores tipo Toll, control de la hipertensión intra abdominal, hasta la más aceptada en muchas UCIs, que es la descontaminación selectiva del tracto digestivo (SDD) y orofaríngeo (SOD) (48).

Se ha puesto de manifiesto, con grado variable de aceptación, que estas técnicas contribuyen a disminuir la incidencia de bacteriemias adquiridas y neumonías en la UCI (49–62), teniendo en cuenta el tipo de paciente y la resistencia bacteriana en la zona.

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En el Proyecto Resistencia Zero, se recomienda realizar una búsqueda activa de la presencia de bacterias multirresistentes en todos los pacientes en el momento de ingreso en la UCI, y por lo menos, una vez a la semana a lo largo de toda su estancia. Para ello, se deben realizar cultivos de vigilancia activa de diferentes localizaciones, así como muestras clínicas obtenidas de mucosas y heridas, de forma programada, en pacientes con o sin infecciones. Estas medidas permiten identificar de forma precoz la presencia de bacterias multirresistentes, establecer alertas sobre brotes epidémicos y valorar el impacto de las medidas de intervención.

Sin embargo, hay una falta de evidencia bibliográfica sobre su rentabilidad, los lugares de muestreo más adecuados, su frecuencia; y finalmente sobre su efecto sobre la adecuación de la terapia antimicrobiana y la supervivencia (23).

### 2.8.- Tratamiento

Está claro que la correcta elección de la antibioterapia empírica, sobre todo en unidades de críticos y donde el tiempo es determinante, no es una tarea sencilla. El correcto diagnóstico primario, las largas estancias hospitalarias, las terapias antimicrobianas previas y el aumento asociado de la resistencia a los antibióticos, dificultan la predicción correcta del patógeno causal y la elección inicial de los agentes correctos para pacientes con patología severa y compleja y con un amplio conjunto de comorbilidades (23).

Se considera un tratamiento como empírico, si se administran los antimicrobianos antes de que estén disponibles los resultados de la prueba de susceptibilidad (generalmente, 48 a 72 h después de que se realizaran los hemocultivos) y se consideran como tratamiento definitivo a partir de entonces (63). Así, la terapia empírica inadecuada, se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia (63). Pero no solo influye en los resultados la adecuación del mismo, sino también la precocidad de la instauración. En el caso de las infecciones causadas por patógenos resistentes a los antibióticos, el tratamiento apropiado a menudo se retrasa más de 48 horas, lo que también ha sido asociado con un peor resultado clínico (64). De esa forma, todos los esfuerzos clínicos dirigidos a reducir la instauración de tratamiento antimicrobiano inadecuado podrían mejorar los resultados en pacientes críticos.

En el ámbito hospitalario, la cobertura antibiótica de amplio espectro suele ser eficiente, pero debido a la variabilidad en los patrones de resistencia de algunas bacterias, incluso los antibióticos de amplio espectro podrían no dar cobertura a todos los patógenos potencialmente causantes. La clave estaría en encontrar el equilibrio entre una correcta antibioterapia dirigida y la no generación de resistencias. Anticipar la posible etiología microbiana de la infección posterior, a partir de cultivos de vigilancia previa más frecuentes, podría ser la clave para optimizar la tasa de terapia empírica apropiada (40).

El tratamiento de la bacteriemia, además de requerir antibióticos urgentes y apropiados que cubran los organismos más probables, necesita una buena atención de apoyo, un control cuidadoso de los pacientes y el control de la fuente de infección (65).

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Las pautas de tratamiento se dividen según el paciente presente o no sepsis o shock séptico (ver figura 7).

- Pacientes con sepsis/shock séptico: habrá que valorar los siguientes factores.
  - Paciente inmucomprometido
  - Exposición a atención médica en los últimos 6 meses
  - Infección por *P. aeruginosa* en los últimos 3-6 meses
  - Resistencia de Gram negativos superior al 20%

Si cumple alguno de ellos, se requerirá la combinación de dos agentes antipseudomonas. En el caso de no cumplir ninguno, bastará con un agente de amplio espectro con actividad antipseudomónica.

- Pacientes sin sepsis/shock séptico: habrá que valorar los siguientes factores.
  - Paciente inmucomprometido
  - Exposición a atención médica en los últimos 6 meses
  - Infección por *P. aeruginosa* en los últimos 3-6 meses

Si cumple alguno de ellos, bastará con un agente de amplio espectro con actividad antipseudomónica. Si no cumple ninguno, bastará con un agente de amplio espectro no antipseudomónico (65).

#### **4.- MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **3.1.- Objetivos del estudio**

###### **Objetivo principal**

Determinar la asociación entre bacteriemias nosocomiales adquiridas en la UCI por BGNMR y la colonización previa del tracto digestivo y/o respiratorio.

###### **Objetivos secundarios**

- Conocer la prevalencia e incidencia de pacientes con bacteriemia, que habían sido previamente colonizados por BGNMR al ingreso y durante su estancia en UCI.
- Conocer la mortalidad y estancias, tanto en UCI como hospitalaria, de pacientes con bacteriemia por BGNMR.
- Estudiar el origen de la bacteriemia producida por BGNMR, en relación al sitio de infección.
- Conocer factores de riesgo para colonización o infección por BGNMR.
- Conocer la asociación entre la colonización con BGNMR detectada por triple frotis y la posterior colonización del tracto respiratorio detectada por BAS.

##### **3.2.- Diseño del estudio**

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo, en el que se analizan todos los episodios de bacteriemia por BGNMR, en pacientes que ingresaron en la UCI del HUMS entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017.

El HUMS es un hospital terciario con aproximadamente 1300 camas de hospitalización y 28 quirófanos. La UCI dispone de 46 boxes individuales divididos en cuatro Unidades: Traumatología (12 boxes), Polivalente (12 boxes), Postoperatorio Cardíaco (10 boxes) y Coronaria (12 boxes). Los enfermos se distribuyen primariamente según la disponibilidad de camas de cada Unidad, excepto para cirugía cardíaca, en la que ingresan sólo en su unidad de referencia.

La importancia relativa entre las bacteriemias adquiridas en la UCI y la colonización del tracto digestivo y/o respiratorio previas, se cuantifica determinando las asociaciones entre:

- a) La bacteriemia adquirida en UCI y la colonización previa detectada por triple frotis y/o aspirado bronquial con BGNMR.
- b) Asociación de la aparición de bacteriemia con otros factores de riesgo clínico derivados de las características del paciente (edad, género y antecedentes personales) y del proceso clínico (motivo de ingreso, tipo de ingreso, procedencia, UCI de destino,

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

antibioterapia previa al ingreso en UCI, tratamiento antibiótico precoz en UCI, cirugía previa, cirugía urgente, ingresos previos en el hospital, ingresos previos en UCI).

- c) Valoración de las consecuencias del padecimiento de bacteriemia por BGNMR en términos de estancia en UCI y mortalidad, comparada con la estancia media y la mortalidad media.

### 3.3.- Población a estudio y criterios de inclusión

Pacientes que ingresaron consecutivamente en la UCI del HUMS entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017, que presentaron bacteriemias por BGNMR.

### 3.4.- Criterios de exclusión

- Pacientes ingresados en la UCI del HUMS que no presentaron bacteriemia por BGNMR.
- Pacientes ingresados en la UCI del HUMS fuera del período de tiempo establecido.

### 3.5.- Muestra del estudio

Se estudiaron 46 casos de pacientes con bacteriemia nosocomial por BGNMR. Con ello, se estudiará toda la población disponible para el período de tiempo a estudio. Estos episodios corresponden a todos los episodios bacteriémicos por BGNMR en la población a estudio.

### 3.6.- Variables

Principales:

- Bacteriemia nosocomial adquirida en la UCI por BGNMR
- Infección nosocomial adquirida en la UCI por BGNMR asociada a bacteriemia secundaria
- Colonización del tracto digestivo y/o respiratorio por BGNMR detectada por triple frotis
- Colonización respiratoria por BGNMR (en pacientes intubados) detectada por broncoaspirado no fibrobroncoscópico (BAS-noBF)

Secundarias(8):

- Información demográfica de los pacientes:
  - o Edad
  - o Sexo
- Factores de riesgo intrínsecos:

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

- Antecedentes: HTA, enfermedad cardíaca, EPOC, diabetes, tabaquismo, neoplasia sólida, insuficiencia renal crónica, enolismo, deterioro cognitivo, trasplante de órgano sólido, neoplasia hematológica, ADVP, VHC, enfermedad hepática, inmunosupresión.
- Motivo de ingreso: traumatismo; cirugía general; cirugía cardíaca; patología médica; otros
- Tipo de ingreso: programado; urgente
- Procedencia: comunidad-urgencias; otro hospital; planta de hospitalización propia
- UCI de destino: traumatología; polivalente; cirugía cardíaca; coronaria
- Fecha ingreso en hospital
- Fecha ingreso en UCI
- Antibioterapia previa al ingreso en UCI (7 días previos)
- Tratamiento antibiótico previo en UCI (últimas 48 horas)
- Cirugía previa (30 días previos al ingreso)
- Cirugía urgente: al ingreso; durante la estancia en UCI
- Ingresos previos en el hospital (<1 año)
- Ingresos previos en UCI (<1 año)
- Factores de riesgo extrínseco:
  - Inserciones previas:
    - Catéter venoso central (CVC)
    - Sonda vesical (SV)
    - Sonda nasogástrica (SNG)
    - Drenaje pleural, torácico o pericárdico
    - Traqueostomía

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

- Ventilación mecánica invasiva (VMI)
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)
- Hemodiafiltración veno-venosa continua (HFVVC)
- Nutrición parenteral total (NPT)
- Variables referentes a infecciones:
  - Infección urinaria: cierta; probable
  - Neumonía nosocomial
  - Infección relacionada con catéter venoso central
  - Infección intraabdominal
  - Otras infecciones / No foco conocido
  - Colonización por GNBMR: al ingreso en UCI / durante la estancia en UCI
- Variables microbiológicas
  - Microorganismo colonizador
  - Microorganismo bacteriemia
- Variables de resultado
  - Mortalidad en UCI
  - Mortalidad hospitalaria (< 30 días)
  - Días de estancia en UCI
  - Días de estancia en el hospital

### 3.7.- Protocolo del estudio

Los datos necesarios para el estudio de cada uno de los pacientes, las muestras microbiológicas, analíticas sanguíneas, el número de ingresos y estancia en UCI en períodos previos, se obtuvieron de los informes de Alta Médica y de la historia clínica electrónica del paciente. El

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

seguimiento hospitalario y el alta de UCI, también se verificó consultando la historia clínica electrónica, exceptuando 1 caso de traslado desde otro centro fuera de la red SALUD, en los que no fue posible disponer de esa información.

Las bacteriemias por BGNMR fueron consideradas como nosocomiales cuando se constató en sangre la presencia de BGNMR, mediante al menos un cultivo positivo, tras 48 horas del ingreso en UCI; y su inicio fue considerado como tal, el mismo día del cultivo positivo (23,24).

Las muestras de vigilancia epidemiológica se realizaron al ingreso del paciente en la UCI y luego, periódicamente una vez por semana (según protocolo del servicio), para detectar la presencia de colonizaciones adquiridas en la UCI por bacterias resistentes, existiendo la posibilidad de cultivos adicionales según criterios clínicos. Se define colonización previa, como la presencia del mismo patógeno, detectada al menos 48 horas antes del inicio de la bacteriemia.

Las muestras respiratorias, se obtuvieron mediante broncoaspirado traqueal a ciegas, en los pacientes intubados.

La muestra del frotis epidemiológico se obtuvo mediante triple muestra (nasal, faríngea y perianal o rectal).

Todas las muestras procedentes de los frotis epidemiológicos se sembraron, acorde con el procedimiento estándar, en placas de Columbia CNA Agar (OXOIDTM), Brilliance CRE medium (OXOIDTM), Brilliance ESBL (OXOIDTM), y Brilliance MRSA2 (OXOIDTM). Estos tres últimos medios son cromogénicos para la detección de microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas, enterobacterias resistentes a carbapenems y *S. aureus* resistentes a meticilina.

Los datos sobre las bacteriemias nosocomiales producidas por BGNMR durante ese periodo, fueron facilitados por el Servicio de Microbiología del HUMS. Se han considerado como multirresistentes los organismos que cumplen criterios (8).

La asignación de la fuente de infección, es decir, infección urinaria, neumonía nosocomial, infección del CVC, infección intraabdominal o foco no conocido, fue realizada en consenso por el personal facultativo responsable de los pacientes durante su ingreso en UCI, teniendo en cuenta factores clínicos y microbiológicos.

La principal variable de respuesta utilizada en el análisis fue el estado vital (mortalidad o supervivencia) en UCI y a los 30 días de estancia hospitalaria posteriores.

Actualmente, no se aplica ningún protocolo de antibioterapia ni de descontaminación selectiva en la UCI del HUMS, quedando a criterio del facultativo la indicación del tratamiento, teniendo en cuenta la patología subyacente, la duración de la hospitalización, el estado de colonización, el presunto foco infeccioso y el estado hemodinámico del paciente. No obstante, se revisa diariamente la necesidad y adecuación del mismo, y se mantienen reuniones multidisciplinarias periódicas con el Servicio de Microbiología, Medicina Preventiva y Farmacia, a tales efectos.

### 3.8.- Análisis estadístico

El procesamiento de los datos se efectuó mediante el programa IBM SPSS Statistics v22.

Estudio descriptivo:

- De las variables de los enfermos con hemocultivos positivos a BGNMR

Estadística inferencial / Contraste de hipótesis:

- Factores de riesgo (colonización previa por BGNMR entre ellos) en pacientes con bacteriemia nosocomial por BGNMR
- Factores de riesgo en pacientes con colonización por triple frotis y/o respiratoria

### 3.9.- Limitaciones

Las propias de los estudios retrospectivos observacionales, sobre todo en relación a que los datos no fueron obtenidos específicamente para el estudio en cuestión, sino como parte de un informe de Alta Médica.

El seguimiento previo o posterior al ingreso en UCI, no se pudo llevar a cabo cuando el paciente provenía o fue derivado a otro centro asistencial ajeno a la red SALUD. Asimismo, si la atención hospitalaria habitual del paciente se ha llevado a cabo en otro hospital, no se pueden comprobar dichos ingresos previos.

El protocolo de vigilancia epidemiológica semanal y la realización de hemocultivos en las diferentes infecciones intra-UCI estuvo en relación con el criterio clínico del médico responsable del paciente en ese momento, lo que podría arrojar datos limitados de anticipación etiológica.

La realización de vigilancia epidemiológica solo se llevó a cabo una vez por semana, lo que podría mermar la sensibilidad en la detección de bacterias colonizadoras antes de desarrollarse bacteriemias relacionadas.

Aun considerando el tratamiento antibiótico prescrito y el tiempo de instauración del mismo como factores de riesgo importantes, no se han podido obtener datos acerca de los mismos. Tampoco se han podido obtener datos de escalas de severidad de la enfermedad (como APACHE II), por no encontrarse disponible la información en la mayoría de los casos.

A pesar de que la identificación de las infecciones se basa en criterios microbiológicos y clínicos con un equipo multidisciplinar, podría carecer en determinadas circunstancias de la suficiente validez en términos de sensibilidad y especificidad. Podríamos tener el mismo problema, derivado de la sensibilidad del método de cultivo utilizado, en aquellos casos en los que hubo administración previa de antibióticos.

La colonización respiratoria solo se valora en pacientes intubados, únicos en los que se puede extraer BAS-noBF.

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La mortalidad y la estancia en UCI, y posteriormente en el hospital, se conocen en términos brutos, sin poder especificar qué proporción corresponde a esta infección y cual a la comorbilidad asociada de su proceso de base.

Debido a las limitaciones informáticas, no se pueden comparar los datos de pacientes colonizados que desarrollaron bacteriemia con los colonizados que no desarrollaron bacteriemia, así como tampoco los que desarrollaron bacteriemias por BGN no multirresistentes, ya que esto requeriría mucho tiempo manual, que sobrepasa ampliamente el disponible para el proyecto.

### 3.10.- Aplicación y utilidad

Queda por valorar en estudios más amplios, la influencia de otros factores implicados en estas relaciones.

Determinando el grado de asociación entre la aparición de bacteriemia adquirida en la UCI y la colonización intestinal y/o respiratoria, se abre una posible vía de investigación para determinar si el conocimiento precoz de dicha colonización permitiría optimizar la prescripción de tratamiento antibiótico dirigido de forma temprana y/o el desescalado del mismo, identificando como diana al organismo colonizador.

Asimismo, permitiría valorar si la frecuencia y tipo de vigilancia epidemiológica es suficiente para predecir colonización, y por tanto eficiente a la hora de implementar tratamiento empírico.

Además, se abre otra vía de investigación acerca de la utilidad de la descontaminación selectiva del tracto orofaríngeo y digestivo, que podría mejorar los resultados clínicos y reducir los gastos asociados a esta patología.

### 3.11.- Aspectos éticos

Este estudio no ha implicado ningún riesgo para el paciente, ya que se ha basado en el tratamiento estadístico de datos clínicos y muestras históricas. Por el mismo motivo, no se elaboró un documento específico de información a los pacientes.

El tratamiento de los datos personales se realizó de forma codificada, de modo que no se incluyeron datos identificativos del paciente en la base de datos del estudio y que nadie, salvo el investigador principal y el tutor responsable de la UCI, ha podido acceder a la identidad del participante.

La realización del estudio no ha interferido en modo alguno con las tareas asistenciales del centro, ni ha supuesto un uso de los recursos de forma diferente a la habitual.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón en su reunión del día 28 de marzo de 2018, acta 06/2018 (ver Anexo III).

#### 4.- RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017, fueron diagnosticados un total de 46 episodios de bacteriemia causados por BGNMR, en pacientes ingresados en la UCI. De ellos, 1 paciente fue excluido del estudio por posible error identificativo de la muestra.

Tabla 11.- Distribución de los enfermos según edad: La media de edades fue de  $56,88 \pm 15,13$  años. La mediana fue de 60 años.

Edad	N	%
< 30	2	4%
31 - 40	7	16%
41 - 50	9	20%
51 - 60	6	13%
61 - 70	10	22%
71 - 80	10	22%
81 - 90	1	2%

Tabla 12.- Distribución de los enfermos según el sexo:

Sexo	N	%
Hombre	34	76%
Mujer	11	24%

Tabla 13.- Distribución de los enfermos según UCI de ingreso:

UCI de Ingreso	N	%
UCI traumatológica	17	35%
UCI polivalente	14	29%
UCI coronaria	12	25%
UCI cardiaca	5	10%

Tabla 14.- Distribución de enfermos según tipo de ingreso:

Tipo de ingreso	N	%
Urgente	40	89%
Programado	5	11%

Tabla 15.- Distribución de los enfermos según el motivo de ingreso:

Motivo de ingreso	N	%
Patología Médica	34	76%
Cirugía General	4	9%
Cirugía Cardiaca	2	4%
Quemados	3	7%
Traumatismo	2	4%

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 16.- Distribución de los enfermos según procedencia:

Procedencia	N	%
Comunidad / urgencias	20	44%
Otro hospital	10	22%
Planta de hospitalización propia	9	20%
Quirófano	6	13%

Tabla 17.- Distribución de los pacientes según hubiesen requerido ingreso hospitalario en los 12 meses anteriores al ingreso en UCI:

Ingresos hospitalarios previos	N	%
No	22	49%
Si	23	51%

Tabla 18.- Distribución de los pacientes según hubiesen requerido ingreso en UCI en los 30 días anteriores al ingreso en UCI:

Ingreso en UCI previo	N	%
No	37	82%
Si	8	18%

Tabla 19.- Distribución de los pacientes según hubiesen recibido antibioterapia en los 30 días anteriores al ingreso en UCI:

Antibioterapia previa a UCI (30 días)	N	%
No	25	56%
Si	20	44%

Tabla 20.- Distribución de pacientes según hubiesen sido sometidos a cirugía en los 30 días previos al ingreso en UCI:

Cirugía previa a UCI	N	%
No	41	91%
Si	4	9%

Tabla 21.- Distribución de pacientes según hubiesen requerido cirugía en el período de ingreso en UCI:

Cirugía	N	%
No	34	76%
Al ingreso	6	13%
Durante la estancia en UCI	5	11%

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 22.- Frecuencias de comorbilidades previas:

Patología	N	%
HTA	19	42%
Enfermedad cardíaca	15	33%
Insuficiencia Renal crónica	11	24%
Tabaco	10	22%
Neoplasia sólida	6	13%
Neoplasia hematológica	5	11%
Enolismo	4	9%
EPOC	4	8%
Diabetes	4	8%
Trasplante de órgano sólido	3	7%
Enfermedad Hepática	2	4%
Imunodepresión	2	4%
Deterioro cognitivo	1	2%
ADPV	1	2%
VHC	1	2%

Tabla 23.- Frecuencias de factores de riesgo extrínsecos:

Factor	N	%
VMI	39	87%
CVC	38	84%
SV	32	71%
VMNI	30	67%
HFVVC	19	42%
Traqueostomía	16	36%
NPT	9	20%
Drenaje pleural	6	13%
SNG	4	9%
Drenaje pericárdico	4	9%
Otros	4	9%
Drenaje torácico	2	4%

La media de la estancia hospitalaria de los enfermos estudiados fue de  $59,93 \pm 51,64$  días. La mediana fue de 47 días. Destacar la pérdida de 1 dato, ya que el paciente provenía de otro centro hospitalario y no había constancia del tiempo de estancia en el mismo.

La media de la estancia en UCI de los enfermos estudiados fue de  $37,24 \pm 36,69$  días. La mediana fue de 24 días. Este dato claramente contrasta con la media de estancia general de todos los pacientes de UCI, con valor para el período de tiempo estudiado de  $6,84 \pm 0,14$  días.

Tabla 24.- Mortalidad en UCI:

Exitus UCI	N	%
No	25	56%
Si	20	44%

La mortalidad intra-UCI de nuestros pacientes, fue del 44%, mientras que la de todos los pacientes de la UCI para el mismo período fue del 13,38%.

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 25.- Mortalidad intrahospitalaria: en los 30 días posteriores al alta en UCI (habiendo excluido los exitus intra UCI).

Exitus hospitalario	N	%
No	23	92%
Si	2	8%

Tabla 26.- Localización de la infección que dio origen a la bacteriemia:

Localización	N	%
Neumonía nosocomial	20	44%
Infección CVC	9	20%
Infección urinaria cierta	8	18%
Otras infecciones	5	11%
Foco no conocido	4	9%
Infección urinaria probable	3	7%
Infección intraabdominal	2	4%

Tabla 27.- Microorganismos causales de bacteriemia. En uno de los casos, el paciente presentó bacteriemia por dos microorganismos al mismo tiempo.

Microorganismo bacteriemia	N	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	20	43%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	8	17%
<i>Escherichia coli</i> BLEE	7	15%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	3	7%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex BLEE	3	7%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> no sensible a carbapenémicos	2	4%

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 28.- Microorganismos detectados como colonizadores, por tipo de detección de la colonización. Se considera colonización respiratoria a la detectada mediante BAS-noBF, pero se ha de tener en cuenta que la vigilancia digestiva es realizada mediante triple frotis (nasal, faríngea y perianal o rectal). En 4 de los casos, se detectó colonización previa por más de un microorganismo. Se han detectado 2 casos de colonización en orina por *E. coli BLEE*.

Microorganismo colonizador	Colonización detectada por triple frotis	%	Colonización respiratoria	%	Total	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	14	38%	7	41%	21	39%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	4	11%	2	12%	6	11%
<i>Escherichia coli</i> BLEE	5	14%	1	6%	5	9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	4	11%	3	18%	7	13%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5%	1	6%	3	6%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	5%	2	12%	4	7%
<i>Enterobacter cloacae</i> complex BLEE	2	5%	1	6%	3	6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> no sensible a carbapenémicos	1	3%		0%	1	2%
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> ESBL	1	3%		0%	1	2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	3%		0%	1	2%
<i>Escherichia coli</i>	1	3%		0%	1	2%
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>100%</b>	<b>17</b>	<b>100%</b>	<b>54</b>	<b>100%</b>

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 29.- Análisis de significación estadística de factores de riesgo intrínseco (comorbilidades) para la colonización, mediante Test de Chi Cuadrado y Odds Ratio.

Patología	p	Odd ratio 95%		FACTOR DE RIESGO
Hipertensión arterial	0,174	0,571	17,181	No
Enfermedad cardíaca	0,429	0,123	2,450	No
Insuficiencia Renal crónica	0,862	0,204	6,668	No
Tabaco	0,370	0,292	24,345	No
Neoplasia sólida	0,826	0,132	12,658	No
Neoplasia hematológica	0,236	0,045	2,273	No
Enolismo	0,793	0,067	7,948	No
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	0,295	1,002	1,263	El odds ratio indica que es un factor de riesgo, pero por muy poco. El odds ratio es 1,124
Diabetes	0,469	0,978	1,146	No
Trasplante de órgano sólido	0,370	0,989	1,204	No
Enfermedad Hepática	0,469	0,978	1,146	No
Inmunodepresión	0,004	0,549	1,103	El test de Chi Cuadrado indica que hay relación entre ambas variables, pero el odds ratio indica que la inmunodepresión no es un factor de riesgo. El odds ratio es 0,778 lo que indica que no tener inmunodepresión es un factor de protección.
Deterioro cognitivo	0,613	0,973	1,087	No
Adicto a drogas por vía parenteral	0,613	0,973	1,087	No
Hepatitis C	0,613	0,973	1,087	No

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 30.- Análisis de significación estadística del resto de factores de riesgo intrínseco para la colonización, mediante Test de Chi Cuadrado y Odds Ratio.

Factor	p	Odd ratio 95%		FACTOR DE RIESGO
Motivo ingreso	0,457	No se puede calcular		No
Tipo ingreso	0,236	1,019	1,324	Está en el límite. Según el valor de p no hay relación, pero el odds ratio dice que sí por muy poco. Tiene un odds ratio de 1,161
Procedencia	0,077	No se puede calcular		No
UCI destino	0,154	No se puede calcular		No
Antibioticoterapia previa a UCI	1	0,230	4,349	No
Cirugía previa	0,793	0,067	7,948	No
Cirugía urgente	0,382	No se puede calcular		No
Ingresos previos hospitalarios	0,297	0,97	2,071	No
Ingreso previo UCI	0,697	0,116	4,232	No

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 31.- Análisis de significación estadística de factores de riesgo extrínseco para la colonización, mediante Test de Chi Cuadrado y Odds Ratio.

Factor	p	Odd ratio 95%		FACTOR DE RIESGO
Ventilación mecánica invasiva	0,380	0,347	15,041	No
Catéter venoso central	0,100	0,707	22,616	No
Sonda vesical	0,742	0,272	6,224	No
Ventilación mecánica no invasiva	0,114	0,723	14,617	No
Hemofiltración veno-venosa continua	0,035	0,905	70,707	Está en el límite. Por el valor de p hay relación, pero el odds ratio dice que no es un factor de riesgo.
Traqueostomía	0,013	1,344	2,411	Es un factor de riesgo con valor 1,8. Es decir tener traqueostomía multiplica por 1,80 la probabilidad de colonización.
Nutrición parenteral total	0,456	0,248	21,096	No
Drenaje pleural	0,188	1,037	1,389	Está en el límite. Según el valor de p no hay relación, pero el odds ratio dice que sí por muy poco. Tiene un odds ratio de 1,2.
Sonda naso-gástrica	0,793	0,067	7,948	No
Drenaje pericárdico	0,295	1,002	1,263	Está en el límite. Según el valor de p no hay relación, pero el odds ratio dice que sí por muy poco. Tiene un odds ratio de 1,125.
Drenaje torácico	0,469	0,978	1,146	No

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 32.- Bacteriemias con y sin colonización previa (tenemos en cuenta solo la primera colonización de cada paciente, sin discernir si fue detectada por triple frotis o por BAS-noBF). En 10 casos, no se detectó colonización previa (en 1 de estos, se detectó colonización posterior a la bacteriemia). Esto se explica por la frecuencia del protocolo de vigilancia epidemiológica ya mencionado. En los restantes 28 casos, la colonización fue detectada al menos 48 horas antes del inicio de la bacteriemia.

	<b>Detectada al menos 48 horas antes del inicio de bacteriemia</b>	<b>%</b>	<b>Detectada con &lt; de 48 horas antes del inicio de bacteriemia</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Bacteriemias sin colonización</b>	-	-	-	-	10	22,2%
<b>Bacteriemias con colonización</b>	28	62,2%	7	15,6%	35	77,8%

El porcentaje de bacteriemias con colonización detectada fue de 77,8%. En 7 casos, la bacteriemia no fue detectada en las primeras 48 horas tras el ingreso en UCI, pero si tras el ingreso hospitalario inicial, por lo que podemos considerarla como nosocomial, pero no intra-UCI.

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 33.- Datos desagregados de todas las colonizaciones por tipo de vigilancia epidemiológica.

Nos encontramos que de todas las colonizaciones previas detectadas por triple frotis (N=33, 66%), un 84,8% de ellas se detectaron al menos 48 horas antes del inicio de la bacteriemia y un 15,2% con menos de 48 horas antes del inicio de la bacteriemia. En cuanto a las colonizaciones previas detectadas por BAS-noBF (N=17, 34%), un 70,6% de ellas se detectaron al menos 48 horas antes del inicio de la bacteriemia y un 29,4% con menos de 48 horas antes del inicio de la bacteriemia. Teniendo en cuenta ambos métodos de vigilancia epidemiológica, un 80% de las colonizaciones se detectaron al menos 48 horas antes del inicio de la bacteriemia.

	<b>Detectada al menos 48 horas antes del inicio de bacteriemia</b>	<b>%</b>	<b>Detectada con &lt; de 48 horas antes del inicio de bacteriemia</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Colonizaciones previas detectadas por triple frotis</b>	28	84,8%	5	15,2%	33	66%
<b>Colonizaciones previas detectadas por BAS-noBF</b>	12	70,6%	5	29,4%	17	34%
<b>Total</b>	40	80%	10	20%	50	100%

## **5.- DISCUSIÓN**

De los datos obtenidos, se puede extraer que los pacientes que presentaron bacteriemia en la UCI, tenían con más frecuencia edades medias (30-60 años), asemejándose significativamente a los datos presentados en el ENVIN 2016 (8) y en el estudio realizado por Depuydt et al (24), así como también son similares sus medias ( $56,88 \pm 15,13$  vs  $63,35 \pm 4,54$  vs  $61 \pm 11,5$ , respectivamente) (8,24), a pesar de que nuestra muestra fue de 46 pacientes, la del ENVIN de 23770 y la de Depuydt de 128.

Los pacientes que sufrieron bacteriemia fueron en una gran proporción hombres (76%), resultado que también coincide con el obtenido en el ENVIN (64,36% (8)) y con Depuydt (64% (24)).

La Unidad de ingreso que más frecuentemente presentó bacteriemias fue la UCI Traumatología (35%), lo que no tiene relevancia estadística, y se explica ya que los pacientes se distribuyen en las diferentes unidades según la disponibilidad de camas al momento de ingreso, y no por su diagnóstico ni gravedad.

La mayoría de los ingresos fueron urgentes (89%) y por patologías médicas (76% vs 45,43% en el ENVIN (8)). Este dato se puede haber visto distorsionado por la gran variabilidad de patología que incluye esta categoría.

La procedencia más frecuente fue la comunidad/urgencias (44% vs 53,31% en el ENVIN (8)), seguido en ambos informes por las unidades de hospitalización.

Casi la mitad de los pacientes (44%) habían sido tratados con antibioterapia en los 30 días previos a su ingreso en UCI, frente al 21,14% presentado en el ENVIN (8). Este dato es quizás, el que más puede haberse visto distorsionado por el carácter retrospectivo del estudio, ya que no es un dato que se exponga con claridad en los informes de alta médica.

Tan solo un 9% (vs 32,85% en el ENVIN (8)) de los pacientes habían requerido cirugía en los 30 días previos al ingreso en UCI, mientras que un 13% la requirieron al ingreso y un 11% (vs 10,30% en el ENVIN (8)) durante la estancia.

De todas estas variables, ninguna, excepto el tipo de ingreso urgente, ha demostrado asociación con colonización previa. Y en la variable tipo de ingreso, aunque el valor de p no demuestra asociación, tiene un odds ratio que dice que si hay relación.

En cuanto a las comorbilidades previas, las más frecuentes fueron HTA (42%) y enfermedad cardíaca (33%), dos patologías que no fueron analizadas en el ENVIN. Las más frecuentes en dicho informe, fueron diabetes (24,71% vs 8% en nuestro informe) y neoplasia sólida (16,02% vs 13% en nuestro informe (8)). Algunas patologías pueden no haber sido reflejadas en los informes, lo que explicaría las importantes diferencias en algunas patologías. Por ejemplo, no parece razonable que en nuestros pacientes la prevalencia de diabetes sea menor que en la población general (8% vs 13,8% en la población general (66)). Para todas las variables, dado que los

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

valores de  $p$  son  $>0,05$ , no se puede rechazar  $H_0$  (no existe relación entre patología previa y colonización) ni aceptar  $H_1$  (existe relación entre patología previa y colonización). Excepto para la variable EPOC, que si bien no presenta un valor de  $p < 0,05$ , su odds ratio indica de forma débil que es un factor de riesgo. En cuanto a la inmunodepresión, en la que el valor de  $p$  es  $< 0,05$ , por lo que rechazamos  $H_0$ , es decir, existe relación estadísticamente significativa entre las variables, podemos afirmar que el no estar inmunodeprimido, es un factor de protección. Sin embargo, al calcular el odds ratio, obtenemos 0,778 con IC=0,549-1,103, lo que traduce que no es estadísticamente significativo.

Si valoramos los factores de riesgo extrínsecos, se observa que los más frecuentes fueron la VMI (87% vs 42,42% en el ENVIN), el CVC (84% vs 63,87% en el ENVIN) y la SV (71% vs 76,41% en el ENVIN) (8). Esto concuerda, en general, con los procedimientos más frecuentemente utilizados en UCI, y las diferencias en las frecuencias de los procedimientos, podría deberse a la mayor gravedad de los pacientes que presentan bacteriemia por BGNMR. Sin embargo, no se demuestra asociación con la colonización previa, para ninguno de estos tres factores. Si se ha demostrado claramente para la variable traqueostomía, tanto mediante Chi Cuadrado como mediante odds ratio. Si atendemos al valor de  $p$  para HFVVC, se establece que existe relación, pero el odds ratio indica que no hay relación. Al contrario, para el drenaje pleural y el drenaje pericárdico, el valor de  $p$  no demuestra asociación, pero el odds ratio sí.

La infección que con más frecuencia dio origen a la bacteriemia, fue sin dudas la neumonía nosocomial (44%), seguido de infección de CVC (20%) y de infección urinaria (18%). Sin embargo, en el ENVIN se demostró como infección más frecuente, la relacionada con sonda uretral (31,87%), seguida de la relacionada con ventilación mecánica (29,97%) (8). En ambos estudios, se detectó un porcentaje similar de casos sin foco conocido (8% vs 10,42% en el ENVIN) (8).

El agente más frecuentemente detectado como microorganismo colonizador, tanto por triple frotis (38%), como por BAS-noBF (41%), fue *P. aeruginosa XDR* (39%). En otros estudios, las BGNMR más frecuentes fueron *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp y *Klebsiella* spp (24,40).

En cuanto a las variables de resultado, se observa que la estancia hospitalaria presenta una media de 59,93 días, con una desviación estándar amplísima, fruto de que hay patologías que requieren períodos de hospitalización muy largos (por ejemplo, quemados) y otros que acaban en exitus en breves períodos de tiempo. No tiene mucho sentido comparar este dato con la media hospitalaria, ya que aumenta aún más la variabilidad interservicio.

La media de estancia en UCI, supera ampliamente a la media de estancia en UCI general (37,24 vs 6,84 días). La media de estancia en UCI de los enfermos estudiados en el ENVIN fue de 7,74 días (8). Las medias de la bibliografía de referencia fueron de 11 (24) y 7 días (40). Como ya se ha descrito, en la literatura (31,36,39) se establece que las bacteriemias por BGNMR se asocian a mayor morbilidad, lo que sería uno de los factores que alargan la estancia en UCI.

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

De igual modo, los exitus intra UCI con respecto a los datos del ENVIN, se cuadriplican (44% vs 9,76% en el ENVIN (8)). Esto se debe posiblemente, a que estos pacientes son en general los que más problemas añadidos presentan, pero además podría suponer que los pacientes con bacteriemia por BGNMR suelen ser pacientes con peor evolución y, por lo tanto, mayor gasto añadido (31,36,39). Así, vemos que en otros estudios realizados con bacteriemias causadas por BGNMR la mortalidad también alcanza el 42% (23). Nuestro estudio no pretendía demostrar si existía o no un efecto significativo sobre la mortalidad en la UCI, ya que obviamente no estaba diseñado para eso, por lo que sería interesante desarrollar más este punto en futuras investigaciones. En dos de los estudios de referencia, tampoco se observaron diferencias en la mortalidad en la UCI, en cuanto a la predicción de patógenos por colonización previa o la recepción de una terapia empírica adecuada (23,40), pero en el presentado por Depuydt et al (24), si se evidencia dicha diferencia en la predicción del patógeno, aunque no para la instauración de la temprana terapia empírica (contradicción que aducen al breve lapso de tiempo establecido para la terapia adecuada en el estudio).

Teniendo en cuenta que el porcentaje de bacteriemias con colonización previa detectada fue de 77,8%, podemos afirmar que la vigilancia epidemiológica mostró concordancia significativa con los patógenos infecciosos detectados y exhibió una alta sensibilidad como prueba diagnóstica. Este hecho también implica que, probablemente, sea una herramienta fundamental en la instauración de antibioticoterapia empírica correctamente dirigida, y mejore los datos de morbimortalidad de los pacientes ingresados en UCI. Si bien no fue posible disponer de los datos correspondientes a la antibioticoterapia instaurada para nuestro estudio, en estudios similares la colonización previa permitió un 74% (23), 71% (24) y 86-91% (40) de adecuación del tratamiento empírico, mientras que el fallo en la predicción de patógenos por colonización resultó en solo un 55% (23), 45% (24) y un 40-50% (40) de adecuación del tratamiento. Además, los citados estudios muestran que la predicción de patógenos por parte de los cultivos de vigilancia, disminuyen el retraso en el tiempo de la cobertura antimicrobiana adecuada, ya que más pacientes fueron tratados adecuadamente dentro de las primeras 24 h después de la bacteriemia (23,24,40), y se sugiere que existe una ventana terapéutica entre las 24-48 hs que determinaría la obtención de resultados más favorables, tendiéndose incluso a hablar de terapia empírica precoz en períodos de horas (24).

Así, la vigilancia epidemiológica, tiene múltiples potenciales aplicaciones en la UCI. Se puede utilizar para detectar pacientes recién ingresados con colonización por patógenos resistentes, lo que indica la necesidad de medidas de aislamiento. También puede ayudar en la detección temprana y el seguimiento de epidemias. Finalmente, puede proporcionar información sobre los mecanismos de resistencia a los medicamentos en la UCI, ya sea debido a la diseminación horizontal entre los pacientes o debido al aumento de la presión antibiótica y al desarrollo de resistencias de novo en pacientes individuales (40).

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Ya que no disponemos de datos de pacientes que no hubieran desarrollado bacteriemia para realizar contraste de hipótesis, podemos comprobar si la proporción de colonización total detectada en nuestro estudio (77,8%), coincide con la literatura mediante un contraste de hipótesis de proporciones. Siendo:

$H_0$ : la proporción de la población de la que proviene la muestra no coincide con la indicada en la literatura.

$H_1$ : la proporción de la población de la que proviene la muestra coincide con la indicada en la literatura.

Prueba T de Student: Estudio de Blot et al (23): 74,5%. El valor de p es 0,604 (es  $>0,05$ ) por lo que no podemos rechazar que  $H_0$  sea cierta, y aceptamos  $H_1$ .

Prueba T de Student: Estudio de Depuydt et al (24): 61%. El valor de p es 0,010 (es  $<0,05$ ) por lo que podemos rechazar que  $H_0$  sea cierta, es decir, existe evidencia estadísticamente significativa de que la proporción detectada en nuestra muestra no coincide con la de este estudio.

Prueba T de Student: Estudio de Papadomichelakis et al (40): 86%. El valor de p es 0,196 (es  $>0,05$ ) por lo que no podemos rechazar que  $H_0$  sea cierta, y aceptamos  $H_1$ .

Así, se puede afirmar que los datos obtenidos en nuestra población, coinciden al menos con dos de los estudios de referencia al respecto, los realizados por Blot et al (23) y Papadomichelakis et al(40).

La mayoría de las colonizaciones fueron detectadas al menos 48 horas antes de la bacteriemia, concretamente un 84,8% de las detectadas por triple frotis, y un 70,6% de las detectadas por BAS-noBF. En similares estudios, ambos sitios también parecían ser igualmente importantes para la predicción de patógenos (66-69% para colonización respiratoria frente a 58-70% para colonización gastrointestinal (40)).

El intervalo de tiempo entre la colonización y la infección posterior es variable, pero en un número significativo de casos es menor a una semana, lo que sugiere que la vigilancia más de una vez a la semana aumentaría la precisión diagnóstica (40). Siendo el dato de detección obtenido muy aceptable, cabría pensar que no sea necesario incrementar la frecuencia de la vigilancia epidemiológica, pero para dilucidar su pertinencia, sería interesante realizar un estudio coste-beneficio. Como referencia, en la literatura encontramos frecuencias de vigilancia de tres veces por semana (23,24) y dos veces por semana (40). En tal sentido, en cuanto a la detección exclusivamente mediante BAS-noBF, se obtuvo un 36,9% (26,08% de detección al menos 48 horas antes de la bacteriemia y 18,86% de detección con menos de 48 horas antes de la bacteriemia). Este dato es inferior al 66% ofrecido por Depuydt et al (24), y muy importante,

## Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

considerando que en dicho estudio la frecuencia de vigilancia epidemiológica fue de tres veces a la semana.

Si atendemos a la relación entre detección por triple frotis y por BAS-noBF, un 11,11% fueron detectadas al mismo tiempo (generalmente al momento de ingreso del paciente en UCI, en el que se realiza vigilancia epidemiológica inicial), un 13,33% de las bacteriemias sufrieron colonización que en primera instancia se detectó por triple frotis, y que posteriormente presentó colonización por BAS-noBF. Al contrario, un 8,88% de las bacteriemias, presentaron primariamente una colonización detectada por BAS-noBF y posteriormente por triple frotis. En el estudio realizado por Frencken et al (42), concluyen que en un 26% de los casos, existió colonización respiratoria y gastrointestinal concomitante. En nuestro estudio, el 33,33% de los casos presentó ambas colonizaciones.

Se podría añadir, que en 2 casos (4,44%) en los que no se había evidenciado colonización previa mediante vigilancia epidemiológica de rutina y en 5 en los que sí (11,11%), se detectó la presencia de microorganismo colonizador mediante urocultivos ordenados por el facultativo que asistió el caso. En el estudio realizado por Tschudin-Sutter et al (67), se describe el hallazgo de que la orina fue el único sitio de cribado positivo en el 24.1% de los pacientes, lo que proporciona una sólida evidencia de que las muestras de orina deben incluirse en un régimen de cribado estandarizado.

## **6.- CONCLUSIONES**

El porcentaje de bacteriemias por BGNMR con colonización previa intestinal y/o respiratoria, en la UCI del HUMS entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2017, fue de 77,80%.

Los datos de estancia media en UCI en nuestra población son casi 6 veces superiores a la media general de estancia en UCI. Los datos de mortalidad intra-UCI, son 4 veces superiores a los de la población general en UCI. Esto implica que los pacientes con bacteriemia por BGNMR suelen ser pacientes con peor evolución, mayor morbimortalidad y, por lo tanto, mayor gasto añadido.

Se podría resaltar como factores de riesgo demostrados de colonización previa, aunque con variable grado de asociación, el ingreso en UCI de forma urgente, la EPOC, la HFVVC, la traqueostomía, el drenaje pleural y el drenaje pericárdico.

Como factor protector se podría mencionar el no estar inmunodeprimido.

El microorganismo más frecuentemente aislado en nuestro estudio fue *P. aeruginosa* XDR.

La infección que con más frecuencia dio origen a la bacteriemia fue la neumonía nosocomial.

Tanto la vigilancia epidemiológica mediante triple frotis, como mediante BAS-noBF, tienen una alta capacidad de detección de colonización previa con el protocolo de una toma por semana.

## 7.- BIBLIOGRAFÍA

1. JAWETZ MYA. Microbiología médica. 25a. edici. Hill MGIE, editor. 2009.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [Internet]. Ecdc. 2014. 1-211 p. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
3. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, Cosgrove S, Goossens H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2013; 2:31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237856>
4. Chen X, Wu W, He J, Yang L, Zheng G, Zhao Y, et al. Retrospective analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: clinical features, risk factors and therapeutic choices. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2017; 10(8):12268–76. Available from: [www.ijcem.com](http://www.ijcem.com)
5. Tafur D, Villegas V. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infectio*. 2008;12(3):217–26.
6. Alberto Fica C. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2014;25(3):432–44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864014700604>
7. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance Background Emergence of resistance to multiple antimicrobial agents in pathogenic bac. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012; 18:268–81. Available from: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61632-3/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61632-3/pdf)
8. Vigilancia EDELA, Prevencion ALA. Envin-Helics Y Resistencia Zero. ¿Otro Objetivo Cumplido? 2016; Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2016.pdf>
9. Vigilancia EDELA, Prevencion ALA. Envin helics. Envin-Helics [Internet]. 2012;91. Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2012.pdf>
10. Vigilancia EDELA, Prevencion ALA. Envin helics. 2011; Available from:

- <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2011.pdf>
11. Vigilancia EDELA, Prevencion ALA. Envin helics. 2010; Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2010.pdf>
  12. Vigilancia EDELA, Prevencion ALA. Envin-Helics. Envin-Helics [Internet]. 2015;100. Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2015.pdf>
  13. Vigilancia EDELA, Prevencion ALA. Envin helics. 2013; Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2013.pdf>
  14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. Plan Nac Resist Antibióticos [Internet]. 2014;34. Available from: <http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/home.htm>
  15. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2018;31(2):e00079-17. Available from: <http://cmr.asm.org/lookup/doi/10.1128/CMR.00079-17>
  16. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. 2016;(May):22–5. Available from: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-HCAI\\_ICU\\_3\\_0.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-HCAI_ICU_3_0.pdf)<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>
  17. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Goh EYY, Li J, Tambyah PA. Risk factors for infection/colonization caused by resistant Gram negative bacilli in critically ill patients (An observational study of 1633 critically ill patients). Prev Med (Baltim) [Internet]. 2013;57(SUPPL):S70–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmed.2012.12.003>
  18. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. Crit Care Med [Internet]. 2003 Apr; 31(4):1035–41. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-200304000-00007>
  19. Akıncı E, Çolpan A, Bodur H, Balaban N, Erbay A. Risk factors for ICU-acquired imipenem-resistant Gram-negative bacterial infections. J Hosp Infect [Internet]. 2005 Apr; 59(4):317–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15749320>

20. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: A nationwide study. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(11):874–9.
21. Ortega B, Groeneveld ABJ, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2004 Oct 2; 25(10):825–31. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700080322/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700080322/type/journal_article)
22. Surasarang K, Narksawat K, Danchaivijitr S, Siripanichgon K, Sujirarat D, Rongrungrueng Y, et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infection. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 2007 Aug; 90(8):1633–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926995>
23. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, Waele J De, Hoste E, et al. Colonization Status and Appropriate Antibiotic Therapy for Nosocomial Bacteremia Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria in an Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2005 Jun 21;26(6):575–9. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00198460/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00198460/type/journal_article)
24. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, Claeys G, Verschraegen G, Vandewoude K, et al. Outcome in bacteremia associated with nosocomial pneumonia and the impact of pathogen prediction by tracheal surveillance cultures. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1773–81.
25. Anunnatsiri S, Tonsawan P. Risk factors and clinical outcomes of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia at a university hospital in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* [Internet]. 2011 May; 42(3):693–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21706949>
26. Demirdag K, Hosoglu S. Epidemiology and risk factors for ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case control study. *J Infect Dev Ctries* 2010; 2010;4(11):717–22.
27. Jeon M-H, Choi S-H, Kwak YG, Chung J-W, Lee S-O, Jeong J-Y, et al. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2008 Dec; 62(4):402–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18993012>
28. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Risk Factors for Antimicrobial Resistance and Influence of Resistance on Mortality in Patients with

- Bloodstream Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2005 Mar; 11(1):68–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770098>
29. Swati Patolia, Getahun Abate, Nirav Patel SP and SF. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacilli bacteremia. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2018; 5(1):11–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/2049936117727497>
  30. Kalluru S, Eggers S, Barker A, Shirley D, Sethi AK, Sengupta S, et al. Risk factors for infection with multidrug-resistant organisms in Haryana, India. *Am J Infect Control* [Internet]. 2017 Nov; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655317310015>
  31. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: A prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):1357–62.
  32. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: The study, the patient, the bug or the drug? *J Infect* [Internet]. 2013;66(5):401–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.028>
  33. Jarrell AS, Kruer RM, Berescu LD, Pronovost PJ, Trivedi JB. Factors associated with in-hospital mortality among critically ill surgical patients with multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Crit Care* [Internet]. 2018;43:321–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.10.035>
  34. Schimpff SC. Gram-negative bacteremia. *Support Care Cancer* [Internet]. 1993 Jan; 1(1):5–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8143100>
  35. Folgari L, Tersigni C, Hsia Y, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M, et al. The relationship between Gram-negative colonization and bloodstream infections in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;24(3):251–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.008>
  36. Burillo A, Bouza E. Use of rapid diagnostic techniques in ICU patients with infections. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1–12.
  37. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Jul;

- 33(7):1538–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16003060>
38. Cobo Martínez F, Manchado Mañas P. Bacteriemia nosocomial: Epidemiología y situación actual de resistencias a antimicrobianos. *Rev Clin Esp.* 2005;205(3):108–12.
  39. Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, Bauer P, Metnitz B, Metnitz PGH. Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Sep 8; 36(9):1597–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20614212>
  40. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* [Internet]. 2008 Dec 19; 34(12):2169–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712349>
  41. Galois-Guibal L, Soubirou JL, Desjeux G, Dusseau JY, Eve O, Escarment J, et al. Screening for multidrug-resistant bacteria as a predictive test for subsequent onset of nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Nov 21; 27(11):1233–41. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00196874/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X00196874/type/journal_article)
  42. Frencken JF, Wittekamp BHJ, Plantinga NL, Spitoni C, van de Groep K, Cremer OL, et al. Associations Between Enteral Colonization With Gram-Negative Bacteria and Intensive Care Unit–Acquired Infections and Colonization of the Respiratory Tract. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Sep 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29186403>
  43. Donskey CJ. The Role of the Intestinal Tract as a Reservoir and Source for Transmission of Nosocomial Pathogens. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jul 15; 39(2):219–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307031>
  44. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR. Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Sep 15; 41(6):848–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107985>
  45. Olaechea PM, Palomar M, Álvarez-Lerma F, Otal JJ, Insausti J, López-Pueyo MJ. Morbidity and mortality associated with primary and catheter-related bloodstream infections in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2013;26(1):21–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546458>
  46. Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, Pneumatikos I. Gut failure in critical care: Old

- school versus new school. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):307–20.
47. Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, Falkowski NR, Erb-Downward JR, Standiford TJ, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol* [Internet]. 2016 Jul 18; 1(10):16113. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5076472/pdf/nihms824095.pdf>
  48. García De Lorenzo Y Mateos A, Acosta Escribano J, Rodríguez Montes JA. Importancia clínica de la translocación bacteriana. *Nutr Hosp*. 2007;22(SUPPL. 2):50–5.
  49. Krueger WA, Heininger A, Unertl KE. Selektive darm-dekontamination in der intensivmedizin: Grundlagen und aktuelle bewertung. *Anaesthesist*. 2003;52(2):142–52.
  50. Vergnano S. Decolonization and decontamination: what's their role in infection control? *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun;28(3):207–14. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201506000-00003>
  51. Damjanovic V, Silvestri L, Taylor N, Van Saene HKF, Piacente N. Oropharyngeal without intestinal decontamination does not make sense. *J Hosp Infect* [Internet]. 2014;86(4):277–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2013.11.011>
  52. de Smet AMGA, Bonten MJM, Kluytmans JAJW. For whom should we use selective decontamination of the digestive tract? *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2012;25(2):211–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201204000-00015>
  53. Noteboom Y, Ong DSY, Oostdijk EA, Schultz MJ, de Jonge E, Purmer I, et al. Antibiotic-Induced Within-Host Resistance Development of Gram-Negative Bacteria in Patients Receiving Selective Decontamination or Standard Care. *Crit Care Med* [Internet]. 2015;43(12):2582–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201512000-00008>
  54. Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN, de Jonge E, Camus C, Krueger WA, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: Individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.019>
  55. De Smet AMGA, Hopmans TEM, Minderhoud ALC, Blok HEM, Gossink-Franssen A,

- Bernards AT, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx: Hospital acquired infections after discharge from the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2009;35(9):1609–13.
56. Mol M, Van Kan HJM, Schultz MJ, De Jonge E. Systemic tobramycin concentrations during selective decontamination of the digestive tract in intensive care unit patients on continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):903–6.
57. Price R, MacLennan G, Glen J, SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Mar 31; 348:g2197. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687313>
58. Buelow E, Gonzalez TB, Versluis D, Oostdijk EAN, Ogilvie LA, van Mourik MSM, et al. Effects of selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014 Aug 1; 69(8):2215–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24710024>
59. Bos LD, Stips C, Schouten LR, van Vught LA, Wiewel MA, Wieske L, et al. Selective decontamination of the digestive tract halves the prevalence of ventilator-associated pneumonia compared to selective oral decontamination. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Oct 11; 43(10):1535–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497272>
60. Miranda DR, Citerio G, Perner A, Dimopoulos G, Torres A, Hoes A, et al. Use of selective digestive tract decontamination in european intensive cares: The ifs and whys. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(7):734–42.
61. Buelow E, Bello González T d. j., Fuentes S, de Steenhuijsen Piters WAA, Lahti L, Bayjanov JR, et al. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome* [Internet]. 2017;5(1):88. Available from: <http://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0309-z>
62. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH, SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2013 Apr; 13(4):328–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352693>
63. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, De Cueto M, García M V., et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

- bloodstream infections: A propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(1):472–8.
64. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* [Internet]. 1999 Feb; 115(2):462–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10027448>
65. Rebekah Moehring DJA. Gram-negative bacillary bacteremia in adults - UpToDate [Internet]. 2018. Available from: [https://www-uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults?search=bacteriemia+treatment&sectionRank=2&usage\\_type=default&anchor=H13&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display\\_rank=1#H13](https://www-uptodate-com.ar-bvhums.a17.csinet.es/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults?search=bacteriemia+treatment&sectionRank=2&usage_type=default&anchor=H13&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H13)
66. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A, et al. Evaluation of health-related quality of life according to carbohydrate metabolism status: A Spanish population-based study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol.* 2012;2012:1–7.
67. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Strandén A, Widmer AF. Sites of Colonization with Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: The Rationale for Screening. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2012 Nov 2; 33(11):1170–1. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700042053/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0195941700042053/type/journal_article)
68. Vigilancia EDELA, Prevencion ALA. Envin helics. 2014; Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe ENVIN-UCI 2014.pdf>

**ANEXO I.- FIGURAS**

Figura 1.- Representación molecular de la envoltura de una bacteria Gram negativa (1).

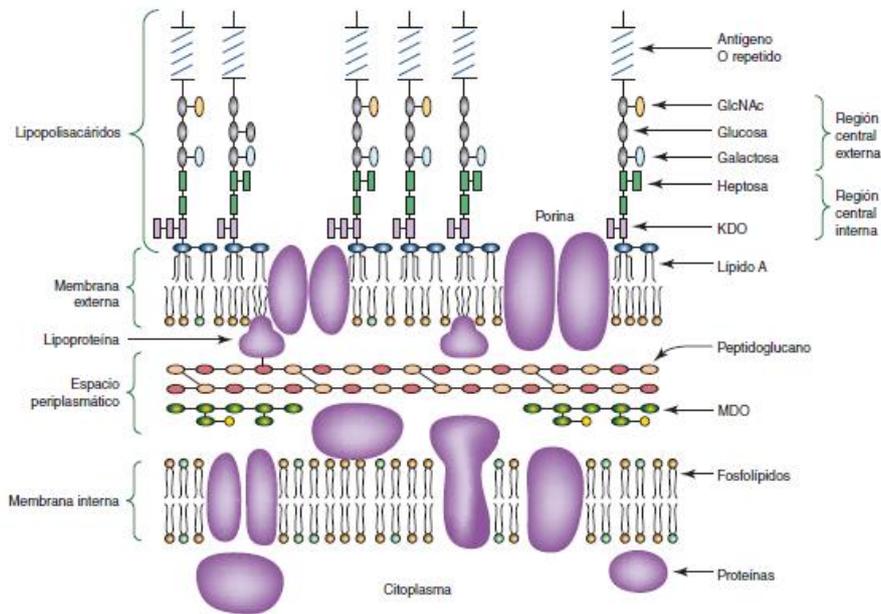
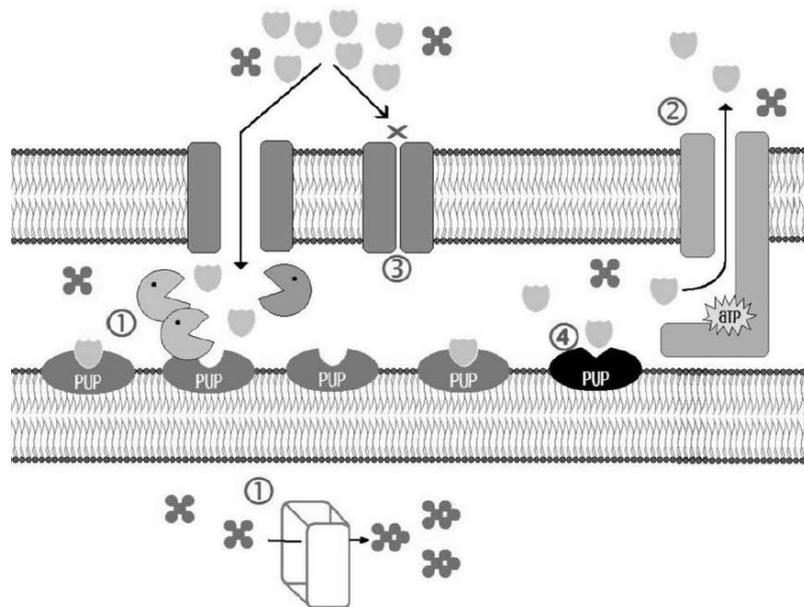


Figura 2.- Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos. 1. Enzimas modificadoras. 2. Bombas de expulsión. 3. Cierre de porinas. 4. Alteración del sitio de acción (5).



Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Figura 3.- *E. coli*. Porcentaje de aislamientos con resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, por países, países de la UE / EEE, 2013 (2).

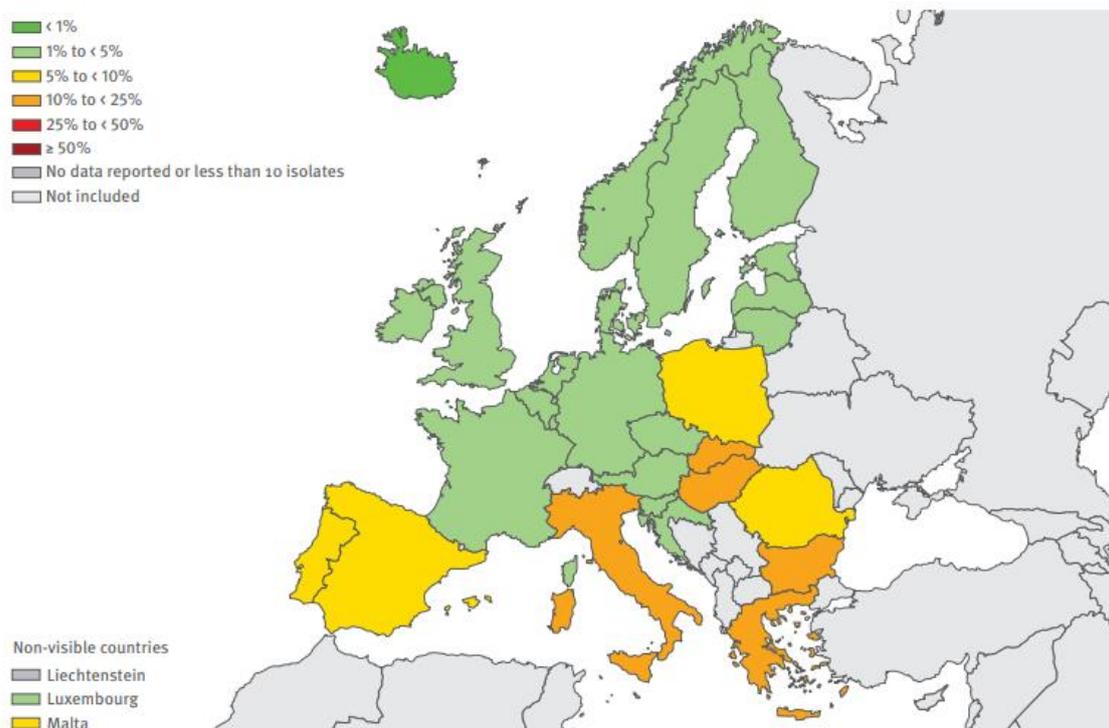
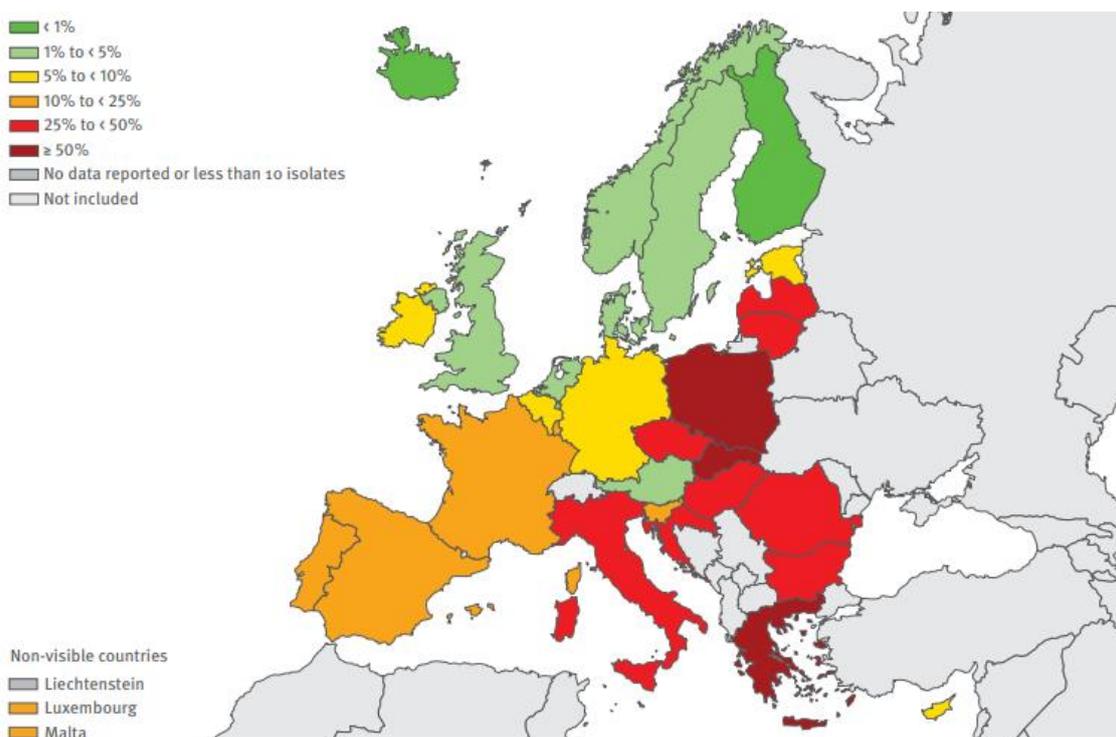


Figura 4.- *K. pneumoniae*. Porcentaje de aislamientos con resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, por países, países de la UE / EEE, 2013 (2).



Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Figura 5.- *P. aeruginosa*. Porcentaje de aislamientos con resistencia combinada a tres o más grupos de antibióticos (piperacilina + tazobactam, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenems), por países, países de la UE / EEE, 2013 (2).

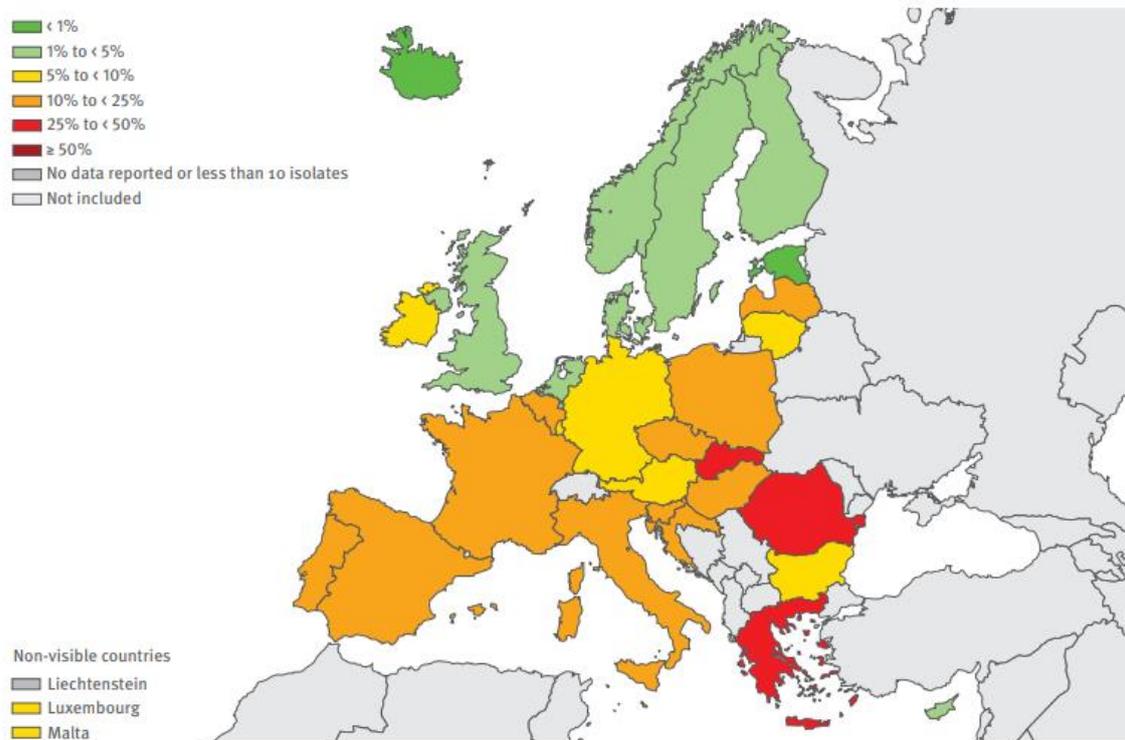
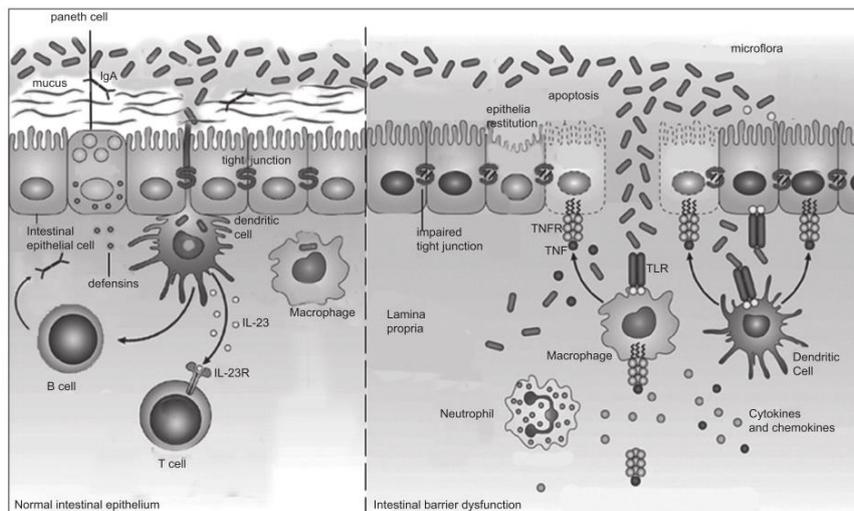


Figura 6.- Modificaciones que ocurren cuando la barrera intestinal normal se deteriora en la sepsis, la isquemia y otras afecciones dañinas: los enterocitos sufren apoptosis, las uniones estrechas se rompen y los microorganismos penetran en la pared intestinal. Estos son absorbidos por los fagocitos, se activan los receptores inmunitarios innatos, se liberan quimiocinas y citoquinas proinflamatorias, se atraen las células inmunitarias innatas y adaptativas al sitio y se propaga más la respuesta inmune (46).



Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Figura 7.- Algoritmo para la selección de tratamiento empírico de bacteriemia causada por bacterias Gram negativas (65).



**ANEXO II.- TABLAS**

Tabla 1.- Porcentaje de resistencias de *P. aeruginosa* en UCIs españolas (8–13,68).

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Amikacina</b>	12,26	15,59	20,26	19,9	18,27	17,16	17,90
<b>Cefepime</b>	34,62	34,87	35,86	40	39,50	38,73	37,16
<b>Ceftazidima</b>	31,87	29,50	30,65	38,4	32,85	36,81	39,13
<b>Ciprofloxacino</b>	32,97	36,55	41,30	39,6	52,55	32,30	35,48
<b>Colistina</b>	1,85	2,34	4,48	5,3	5,49	0,82	4,38
<b>Imipenem- Cilastina</b>	45,03	41,08	43,71	47,10	51,20	38,62	46,11
<b>Levofloxacino</b>	38,89	41,23	42,73	42	58,75	37,86	34,17
<b>Meropenem</b>	38,52	35,26	35,51	43,4	49,09	38,19	46,45
<b>Piperacilina- Tazobactam</b>	26,92	21,58	28,89	39,5	33,59	40,00	40,22

Tabla 2.- Porcentaje de resistencias de *S. maltophilia* en UCIs españolas (7–12).

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Amikacina</b>	83,33	80,00	71,43	69,2	90,00	92,31	90
<b>Cefepime</b>	80,00	88,24	71,43	70,0	91,67	90,91	91,67
<b>Ceftazidima</b>	70,83	67,74	58,33	73,3	77,78	85,71	90,48
<b>Ciprofloxacino</b>	64,71	52,94	70,00	54,5	56,25	63,64	58,33
<b>Colistina (Colimicina)</b>	31,25	41,67	37,50	44,4	6,06	71,43	36,36
<b>Cotrimoxazol</b>	12,50	0,00	5,26	11,1	27,27	4,55	0
<b>Levofloxacino</b>	53,33	17,39	20,00	16,7	0	18,75	13,04
<b>Tigeciclina</b>	33,33	15,38	0	40,0	-	11,11	11,11

Tabla 3.- Porcentaje de resistencias de *A. baumannii* en UCIs españolas (8,9,12,13,68).

	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Amikacina</b>	63,64	61,8	78,85	70,83	76,67
<b>Ampicilina-Sulbactam</b>	48,48	71,4	60,00	60,00	95,45
<b>Colistina (Colimicina)</b>	9,52	5,9	1,85	8,00	21,74
<b>Imipenem-Cilastatina</b>	66,67	76,2	85,25	68,75	87,50
<b>Tobramicina</b>	56,10	65,8	76,47	57,69	73,33

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 4.- Porcentaje de resistencias de *E. coli* en UCIs españolas (8–13,68).

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Amikacina</b>	6,48	2,75	4,44	5,7	5,5	9,76	5,71
<b>Amoxicilina-Clavulánico</b>	41,32	34,76	35,23	37,2	33,77	32,95	32,46
<b>Aztreonam</b>	9,62	14,29	32,08	6,4	13,56	21,21	21,05
<b>Cefepime</b>	20,45	18,68	25,00	7,6	14,58	13,83	21,59
<b>Cefotaxima (Ceftriaxona)</b>	18,01	20,56	16,57	17,9	16,52	17,16	13,33
<b>Ceftazidima</b>	22,11	20,48	23,16	16,2	15,71	19,35	19,51
<b>Ciprofloxacino</b>	37,06	42,02	37,70	39,0	32,61	31,11	24,87
<b>Gentamicina</b>	20,38	11,04	19,59	15,6	15,42	17,33	14,20
<b>Imipenem-Cilastatina</b>	0,85	0,85	1,79	0	0	0,89	2,15
<b>Levofloxacino</b>	45,00	28,89	27,59	30,0	22,64	22,92	13,16
<b>Meropenem</b>	1,35	4,29	1,67	0	0	1,56	0
<b>Piperacilina-Tazobactam</b>	19,27	18,63	14,00	12,2	14,84	13,54	15,56

Tabla 5.- Porcentaje de resistencias de *K. pneumoniae* en UCIs españolas (8,9,12,13,68).

	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Amikacina</b>	16,39	13,1	19,44	15,15	19,32
<b>Amoxicilina-Clavulánico</b>	57,73	53,8	44,29	49,57	62,12
<b>Aztreonam</b>	39,39	33,3	34,78	41,38	47,50
<b>Cefepime</b>	48,39	35,0	40,82	48,61	54,84
<b>Cefotaxima (Ceftriaxona)</b>	51,55	39,8	37,68	50,88	50,75
<b>Ceftazidima</b>	50,77	37,1	39,77	55,07	49,41
<b>Ciprofloxacino</b>	50,52	43,5	46,48	49,14	56,30
<b>Gentamicina</b>	34,18	33,3	22,48	35,56	33,33
<b>Imipenem-Cilastatina</b>	15,66	9,2	5,31	9,30	19,42
<b>Levofloxacino</b>	61,90	19,2	39,39	64,29	54,35
<b>Meropenem</b>	12,82	2,7	7,46	14,29	29,51
<b>Piperacilina-Tazobactam</b>	42,86	35,3	34,69	46,27	49,50

Tabla 6.- Porcentaje de microorganismos resistentes por grupo de gérmenes (8).

Grupo de Gérmenes	%
<b>Gram negativos</b>	59,36
<b>Gram positivos</b>	29,06
<b>Hongos</b>	10,66
<b>Otros</b>	0,91

Tabla 7.- Microorganismos aislados en las principales infecciones en UCI (excluidas bacteriemias secundarias a otros focos) (8).

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Microorganismo Gram negativo	%
<i>Escherichia coli</i>	23,77
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21,80
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16,54
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,70
<i>Serratia marcescens</i>	4,60
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,49
<i>Proteus mirabilis</i>	4,38
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3,94

Tabla 8: Porcentajes de los microorganismos Gram negativos más frecuentes en episodios de neumonía adquirida en la UCI, por país, UE / EEE, 2014 (16).

Microorganismo	España	Total Unión Europea
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,5	18,8
<i>Klebsiella spp</i>	15,9	14,1
<i>Escherichia coli</i>	14,6	13,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,7	4,9

Tabla 9: Porcentajes de los microorganismos Gram negativos más frecuentes en bacteriemias adquiridas en la UCI, por país, UE / EEE, 2014 (16).

Microorganismo	España	Total Unión Europea
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,7	8
<i>Klebsiella spp</i>	10,3	10,3
<i>Escherichia coli</i>	7,6	9,2
<i>Enterobacter spp</i>	6	6,7
<i>Acinetobacter spp</i>	5,4	2,5

Tabla 10: Porcentajes de los microorganismos más frecuentes en infección del tracto urinario en la UCI, por país, UE / EEE, 2014 (16).

Microorganismo	España	Total Unión Europea
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16,1	12,7
<i>Klebsiella spp</i>	12,3	11,9
<i>Escherichia coli</i>	29,7	31,4
<i>Acinetobacter spp</i>	1,7	1,6

Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

**ANEXO III.- AUTORIZACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA COMUNIDAD DE ARAGÓN**



**Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. P18/060

28 de marzo de 2018

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

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 26/03/2018, Acta Nº 06/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Asociación entre bacteriemias por bacterias Gram-negativas multirresistentes y la colonización intestinal y/o respiratoria previa, en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos**

**Alumno: Juan Andrés Passarino Iglesias**

**Directores: Antonio Rezusta López y Antonio Tejada Artigas**

**Versión protocolo: Versión 26/03/2018**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por  
GONZALEZ HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B  
Fecha: 2018.04.03 09:55:56  
+02'00'

María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)