Comparación en el comportamiento clínico de las infecciones epidémicas por *Pseudomonas aeruginosa* frente a situaciones endémicas en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Tesis doctoral presentada por

Dª. Llanos Lorente Aroca

para aspirar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía

Directores
Dr. D. Ricardo Bou Monterde
Dr. D. Antonio Guerrero Espejo

Parte de este trabajo ha sido presentado en:

-Bou R, Aguilar A, Perpiñan J, Ramos P, Peris M, Lorente L, Zúñiga A. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope. J Hosp Infect 2006; 64:129-135.

-Lorente L, Bou R, Aguilar A, Ramos P, Perpiñan J, Peris M, Zúñiga A, Porcel JM. Risk factors for death in an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a bronchoscope. International Congress of Infectious Diseases 2006; S146.

-Bou R, Lorente L, Aguilar A, Perpiñán J, Ramos P, Peris M, González D. Hospital economic impact of an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hosp Infect 2009; 71:138-142.

Dedico este trabajo a mis padres Fede y Mari, mis hermanas, Cecilia y Mª Dolores y a las pequeñas de la casa, Sofia y Marina.

Agradecimientos

A Ricardo Bou por darme la salida y hacer, al final, una bonita carrera. A Antonio Guerrero por apoyarlo incondicionalmente.

A los compañeros, que desinteresadamente, han contribuido a realizar este trabajo: Damian Gonzalez, Pilar Ramos y Angel Zúñiga.

A los compañeros que, sin contribuir explícitamente en el trabajo han puesto su grano de arena en ayudar a que se mantuviera vivo, como Angel Aguilar, Eduardo Rovira, Juan Antonio Avellana, Maria Sentandreu, Conso Merino, Pilar Palasí, etc…

A mis amigas y amigos que han conseguido inyectarme ganas de seguir adelante tantas veces.

A todos gracias, sobre todo, por la paciencia infinita conmigo.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN 17
1.1. Epidemiología de la IN en nuestro medio 17
1.2. Infecciones nosocomiales en UCI: situación global 18
1.2.1. IN en UCI en España 20
1.2.2. Prevalencia de IN en UCI en el Hospital de la Ribera 20
1.3. Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVM) 21
1.3.1. Fisiopatología de la NAVM 21
1.3.2. Factores de riesgo asociados a las NAVM 22
1.3.3. Etiología de NAVM en UCI 25
1.3.4. Morbimortalidad de la NAVM por *Pseudomonas aeruginosa* 25
1.4. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* 26
1.5. Escalas de gravedad 27
1.6. Características microbiológicas y patogenia de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* 28
1.6.1. Microbiología: características generales 28
1.6.2. Patrones de tipificación clonal 30
1.6.2.1. Fenotípicos 30
1.6.2.2. Genotípicos: técnicas moleculares utilizadas en la tipificación clonal 31
1.6.2.2.1. Electroforesis pulsante en gel agarosa (PFGE) 31
1.6.2.3. Técnicas de amplificación de ácidos nucléicos 32
1.6.2.3.1. PCR con iniciadores arbitrarios-RAPD 33
1.6.2.3.2. Secuenciación de ADN : multilocus sequence typing (MLST) 33
1.6.3. Patogenia 34
1.7. Brotes hospitalarios por *Pseudomonas aeruginosa* 36
1.7.1. Colonización 36
1.7.2. Factores de riesgo clínicos para la colonización 37
1.8. Cepas multirresistentes 38
1.8.1. Causa de multirresistencia en *P. aeruginosa* 39
1.9. Factores de riesgo para adquirir infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* 40
1.10. Brotes y pseudobrotes de IN por *Pseudomonas* en UCI 43
1.11. Brotes en UCI asociados a ténicas endoscópicas 44
1.11.1. Mantenimiento y cuidados de los endoscopios 45
1.11.2. Desinfección de endoscopios y su valoración 46
1.11.3. Normas del lavado y desinfección de endoscopios 48
1.11.4. Lavadoras automáticas en la desinfección endoscópica 48
1.12. Prevencion de brotes asociados a broncoscopios 50
1.13. Deficiencias asociadas a brotes vehiculizados por broncoscopios 51
1.14. Brotes por *Pseudomonas aeruginosa* asociados a broncoscopios 54
1.15. Pseudobrotes por *Pseudomonas aeruginosa* asociados a broncoscopios 55
1.16. Metodología en el estudio de brotes de infección nosocomial 58
1.16.1. Estudio caso- control 59
1.16.2. Estudio de cohortes 60
1.17. Costes de la IN 61
1.17.1. Importancia económica de la IN 61
1.17.2. Estudios de costes 62
1.17.3. Costes en España 65

1.18. Justificación 66

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO 69

2.1. Hipótesis 69
2.2. Objetivo principal 69
2.4. Objetivos secundarios 69

3. MATERIAL Y METODOS 73

3.1. Diseño del estudio 73
3.1.1. Ámbito de estudio 73
3.1.2. Periodo del estudio 73
3.1.3. Población a estudio 73
3.1.3.1. Definición de casos 73
3.1.3.1.1. Caso epidémico 73
3.1.3.1.2. Caso esporádico 74
3.1.3.1.3. No caso. 74
3.1.3.2. Selección de casos epidémicos 74
3.1.3.3. Selección de controles/no caso 74
3.1.3.4. Selección de casos esporádicos 75
3.2. Variables a estudio 75
3.2.1. Para estudio descriptivo 75
3.2.3. Para la comparación de la situación epidémica y la situación esporádica 78
3.4. Análisis 78
3.4.1. Estudio de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* epidémica en comparación con la esporádica 78
3.4.2. Para el estudio de los factores de riesgo asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo del brote 79
3.4.3. Para el cálculo de costes 79
3.5. Material del estudio 80
3.5.1. Toma de muestras 80
3.5.2. Estudio molecular 81

4. RESULTADOS 85

4.1. Características de la población estudiada 85
4.1.1. Población y entorno 85
4.1.2. Incidencia de infección nosocomial en HLR 86
4.1.4. Incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes 89
4.2. Comprobación de la existencia del brote por *Pseudomonas aeruginosa* en UCI 90
4.2.1. Personal implicado en desarrollar el proceso 91
4.2.2. Control del brote 91
4.3. Estudio ambiental del brote 92
4.3.1. Entorno UCI 92
4.3.2. Entorno Unidad de Endoscopias 93
4.4. Medidas empleadas para encontrar fuente infección 93
4.5. Identificación medidas de transmisión y técnicas de control empleadas 94
4.6. Identificación población susceptible 95
4.7. Control del brote 95
4.8. Resultados microbiológicos del brote epidémico 96
4.9. Estudio fenotípico 96

4.10. Estudio molecular 97
4.11. Análisis del brote. 98
4.11.1. Características de los casos 98
4.11.2. Factores de riesgo intrínsecos asociados a los casos 100
4.11.3. Factores de riesgo extrínsecos asociados a los casos 101
4.11.4. Otras infecciones entre los casos 102
4.11.5. Características de los no casos 102
4.11.6. Factores intrínsecos de los no casos 102
4.11.7. Factores extrínsecos asociados a los no casos 103
4.11.8. Otras infecciones entre los no casos 104
4.11.9. Análisis univariante de factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* 104
4.11.10. Análisis multivariante de factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* 106
4.11.11. Análisis de los factores asociados a la letalidad 108
4.11.12. Análisis estratificado y multivariante de letalidad 110
4.12. Análisis de costes 113
4.13. Costes entre población de casos 113
4.14. Costes de los no casos 114
4.15. Analisis univariante de costes 116
4.16. Análisis estratificado de costes 121
4.17. Análisis multivariante de costes 123
4.18. Análisis de prolongación de estancias 124
4.18.1. Análisis univariante. 124
4.18.2. Análisis multivariante. 126
4.19. Características de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* con carácter epidémico en comparación con las infecciones con carácter esporádico 127
4.19.1. Estudio de la letalidad 128

5. DISCUSIÓN 133

5.1. Epidemiología de la Infección Nosocomial en el Hospital de la Ribera 133
5.2. Metodología de estudio del brote 134
5.3. Análisis del brote 137
5.4. Factores de riesgo endógenos 139
5.4.1. Edad y sexo 139
5.4.2. Inmunodepresión. 139
5.4.3. Escalas de comorbilidad y mortalidad 140
5.4.4. Enfermedades subyacentes y comorbilidades 141
5.4.5. Motivo de ingreso por patologías 141
5.4.6. Estado nutricional 142
5.5. Factores de riesgo exógenos 142
5.5.1. Contactos con otro caso 142
5.5.2. Estancias. 143
5.5.3. Antibióticos previos 144
5.5.4. Procedimientos invasivos 145
5.5.4.1. Catéteres y sondas 145
5.5.4.2. Ventilación mecánica 146
5.5.4.3. Broncoscopio 146
5.6. Otros microorganismos 147
5.7. Estudios microbiológicos 147

5.8. Utilidad de diagnóstico molecular en un brote 148
5.9. Análisis de mortalidad 152
5.10. Análisis de la fuente de infección y comprobación hipótesis 154
5.11. Costes 155
5.12. Coste global por estancias 156
5.13. Comparación de las características de los casos epidémicos frente a los casos esporádicos 159

6. CONCLUSIONES 163

7. ANEXO TABLAS 167

8. BIBLIOGRAFIA 187

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Resumen de la patogenia de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* 30
Tabla 2 Pseudobrotes hospitalarios vehiculizados por broncoscopios. 53
Tabla 3 Resumen de brotes y pseudobrotes intrahospitalarios por *Pseudomonas aeruginosa*. .. 57
Tabla 4.Incidencia de IN por *P. aeruginosa* durante el brote 91
Tabla 5 Muestras recogidas con cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* 96
Tabla 6 Resumen casos brote IN *Pseudomonas aeruginosa.* 99
Tabla 7 Tipo cirugía previa en casos 100
Tabla 8 Tipo enfermedad de base en casos 101
Tabla 9 Antibióticos recibidos previamene a desarrollar la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. 101
Tabla 10 Tipo enfermedad de base entre controles 103
Tabla 11Factores de riesgo para bacteriemia o infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* 105
Tabla 12 Análisis estratificado de factores de riesgo para bacteriemia o infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* entre Julio y Octubre 2003. 107
Tabla 13 Factores de riesgo en análisis multivariante para infección respiratoria o bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* 108
Tabla 14 Características de los casos y asociación con respecto a evolución a corto plazo. 109
Tabla 15 Asociación entre la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la mortalidad. Análisis estratificado. 111
Tabla 16 Asociación entre la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la mortalidad. 112
Tabla 17 Gasto total y por microcostes en euros en casos y controles 115
Tabla 18 Evolución y costes de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (uci) con infección por *Pseudomonas aeruginosa* durante el brote 117
Tabla 19 Factores asociados con el coste total de los 67 pacientes. Análisis univariante 118
Tabla 20 Análisis estratificado para factores implicados en el incremento del coste total entre los 67 pacientes. 122
Tabla 21 Factores implicados en el incremento del coste total en análisis de regresión múltiple lineal 123
Tabla 22 Predicción del coste asociado a los casos durante el brote 124
Tabla 23 Factores asociados a la estancia en UCI de los 67 pacientes implicados. Análisis univariante 125
Tabla 24 Asociación independiente entre infección por *Pseudomonas aeruginosa* y estancia en UCI utilizando el análisis de regresión múltipe lineal 126
Tabla 25 Factores asociados a *Pseudomonas aeurigiosa* con comportamieto epidémico. 127
Tabla 26 Factores asociados a *Pseudomonas aeruginosa* con carácter epidémico. Análisis multivariante. 128
Tabla 27 Factores asociados a letalidad atribuible a infección por *Pseudomonas aeruginosa*.. 130
Tabla 28 Resumen de estudios epidemiológicos sobre brotes intrahospitalarios por *Pseudomonas aeruginosa* 135
Tabla 29 Gérmenes más frecuentes por orden de prevalencia en 2003 167
Tabla 30 Antibióticos más prevalentes durante 2003. 167
Tabla 31 Infecciones nosocomiales en UCI 2003 según localización y gérmenes responsables 168
Tabla 32 Distribución de las tasas de infecciones asociadas a dispositivos invasivos en la UCI durante 2003 169
Tabla 33 Otras infecciones entre los casos 170
Tabla 34 Otras infecciones entre controles. 171
Tabla 35 Características de multirresistencia y estudio molecular de los casos. 172

Tabla 36 Numero pruebas diagnosticas realizadas 173
Tabla 37 Precios pruebas diagnosticas 175
Tabla 38 Precios fármacos por unidad 176
Tabla 39 Pruebas extraidas para cada pacientes de Servicios Centrales 178

Figura 1 Esquema de un fibrobroncoscopio……...45
Figura 2 Imagen de UCI Hospital La Ribera…….. 85
Figura 3 Plano de la Unidad de Cuidados Intensivos…….. 86
Figura 4 Evolución de la densidad de incidencia global……. 86
Figura 5 Evolución de la incidencia de neumonías asociadas a sondaje urinario……. 87
Figura 6 Evolución de la incidencia debacteremias asociadas a catéter venoso central……. 87
Figura 7 Evolución de la incidencia de neumonías asociadas a ventilación mecánica…… 87
Figura 8 Evolución de la incidencia acumulada de neumonías asociadas a ventilación mecánica…… 88
Figura 9 Evolución de la densidad de incidencia global…….. 88
Figura 10 Incidencia de microorganismos de importancia epidemiológica por 100.000 pacientes-día…… 89
Figura 11 Curva epidemiológica……. 90
Figura 12 Sala broncoscopios previamente al brote…… 92
Figura 13 Sala broncoscopios con mejoras realizadas…….. 93
Figura 14 Maletin donde se guardaba el broncoscopio tras limpieza……. 94
Figura 15, Figura 16 Pilas donde se limpiaba el broncoscopio tras su utilización…… 95
Figura 17 Electroforesis de las muestras con diferenciación según características moleculares. 97
Figura 18 Diferencias entre coste total en grupo de casos frente a no casos……. 119
Figura 19 Comparativa entre grupos por estancia……...119
Figura 20 Comparativa entre grupos según índice de severidad……. 120
Figura 21 Comparación de los costes totales según diagnóstico principal de los casos y los no casos……120
Figura 22, Figura 23. Probabilidad de supervivencia según tipo de caso (epidémico vs esporádico) y tipo de infección por P. aeruginosa……129

Anexo 1 Protocolo limpieza broncoscopio Olympus ® 2004:..... 180

Anexo 2 Criterios definitorios de los CDC..... 181

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Pese a los buenos niveles de control conseguidos, las infecciones nosocomiales (IN) siguen constituyendo un problema sanitario por diferentes motivos: el aumento de pacientes susceptibles de desarrollar infecciones, la aparición progresiva de microorganismos resistentes a antibióticos, al aumento de complejidad de las intervenciones realizadas y la repercusión social que conlleva.

La proporción de infecciones nosocomiales prevenibles en situaciones reales de trabajo no está clara, pero recientes trabajos demuestran que el potencial es muy grande, considerando posible reducir entre el 10 y el 70% de todas las IN aunque dependiendo de muchas variables (lugar, tipos de infección, tasas basales). Una cifra de prevalencia hospitalaria que se estimaría correcta podría ser del 20%, siendo las bacteriemias por cateter la infección sobre la que sería más fácil actuar (Harbarth et al., 2003).

Las autoridades responsables del plan de salud de la Generalitat de Cataluña del año 1991, ya incluyeron en sus objetivos materias relacionadas con la prevención de la IN, pretendiendo reducir las tasas de infección en unos porcentajes determinados. En términos generales la prevalencia de IN se redujo del 10,4% al 8,1% en el año 2000, mientras que la tasa de incidencia del 9,2 al 7%. En las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) no se consiguió reducirlas, pero posiblemente se debió a un incremento en la gravedad de los pacientes ingresados así como del número de procedimientos asistenciales realizados sobre ellos (Vaque et al., 2000).

1.1. Epidemiología de la IN en nuestro medio

En los Estados Unidos (EEUU) y Europa, la incidencia de IN global se encuentra entre el 5-10%. La prevalencia de la infección varía según el área del hospital, como en el caso de las UCI donde las infecciones pueden llegar a afectar al 50% de los ingresados, a consecuencia de las largas estancias y las técnicas invasivas que se utilizan. En EEUU los enfermos hospitalizados en UCI son menos del 10% y sin embargo sufren más del 20% de las IN. Esto supone una prevalencia media de 24,2 casos por cada 100 enfermos, siendo una cifra superior a la descritas en el estudio europeo de prevalencia de infección hospitalaria en UCI (EPIC) del año 1996, con una media de 20,6 casos por cada 100 enfermos (Spencer ,1996).

En los últimos 10 años, mediante los datos recogidos por el Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE), un 11-12% del total de las IN se producen en las UCI. En este mismo estudio EPINE, durante los años 90-99, sobre un total de 484.013, pacientes se identificaron 40.550 infecciones nosocomiales, lo que suponía una prevalencia del 8,38% (EPINE, 1999).

Los cuatro grandes grupos de infección nosocomial lo constituyen globalmente, por orden de frecuencia, las infecciones urinarias, seguidas por las infecciones quirúrgicas, respiratorias y en último lugar por las bacteriemias.

Los microorganismos más frecuentes en el cómputo total de IN en España por orden de frecuencia fueron: *Escherichia coli* (16,4%), *Staphylococcus* coagulasa negativos (13,3%), *Staphylococcus aureus* (11,6), *Pseudomonas aeruginosa* (10,5%), *Enterococcus spp* (9,1%), *Candida albicans* (3,9%), *Proteus mirabillis* (3,5%), *Enterobacter spp* (3%) y *Klebsiella pneumoniae* (2%). Esta distribución varía en función del lugar de la infección desarrollada. Así mientras en las infecciones urinarias y quirúrgicas *E coli* fue el microorganismo aislado con más frecuencia, en el grupo de infecciones respiratorias (las 3ª en frecuencia) el primer microorganismo aislado fue *Pseudomonas aeruginosa* (20,7%), seguida por *S aureus* (16%), *Acinetobacter spp* (7%), *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* coagulasa negativos y *Candida albicans* un 5%. En el conjunto de la IN, los Bacilos Gram Negativos (BGN) no fermentadores serían los segundos en frecuencia por detrás de las enterobacterias, siendo *Pseudomonas aeruginosa* el principal de este grupo con un porcentaje del 10,5% (Asensio et al., 2002).

1.2. Infecciones nosocomiales en UCI: situación global

Un 50% del total son las relacionadas con el tracto respiratorio, constituyendo la neumonía la primera causa (20-28%). Considerando que las UCI son los lugares donde más se desarrollan infecciones nosocomiales, es fácil entender que en nuestro medio la principal causa de IN sea la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) llegando a constituir el 80% de las neumonías nosocomiales, y a ello se debe la prescripción de mas del 50% de los antibióticos en UCI (Rello et al., 2003).

En un estudio hecho sobre pacientes que desarrollaron NAVM en 3 hospitales americanos se observó que el 79% eran originadas por un solo microorganismo, mientras que en un 17% no hallaban microorganismo causal. La mayoría eran neumonías precoces, es decir, se desarrollaban durante los 5 primeros días. En conjunto, el agente etiológico más frecuente fue *Staphylococcus aureus*, aunque si diferenciamos entre grupos meticilín sensible (SAMS) o meticilín resistente (SAMR), es *P. aeruginosa* la primera causa de NAVM (Babcock et al., 2003).

El estudio Helics, (estudio Europeo que recogió más de 270.000 pacientes ingresados en UCI de 8 países diferentes), analizó los datos de infección nosocomial entre los años 1999 y 2004. La media de estancia en UCI fue de 9 días y una media del 47% de los pacientes estuvo intubada e ingresada durante más de 48 h. El 6,8% de los pacientes de estas características desarrollaron al menos un episodio de neumonía, considerando siempre que apareciese al menos a partir del 3er día de su ingreso. Las infecciones urinarias alcanzaban al 4,5%, y las bacteriemias afectaban al 3,1%. También fue mayor el porcentaje de infecciones conforme aumentaba la estancia, con un retraso medio hasta la aparición de la infección de 10,4 días (Helics, 2005).

Los microorganismos causantes de las NAVM fueron, según el mismo estudio Helics, por grupos, los gram negativos no enterobacteriaceos (31,8%), seguidos de los cocos gram positivos (28,7%) y en tercer lugar de los gram negativos enterobacteriaceos (27,4%). Más alejados se encontrarían los hongos y parásitos con un 10%. Si los desglosamos por microorganismos, encontramos que el causante de neumonías en UCI con más frecuencia es *Pseudomonas aeruginosa* siendo el origen del 17,9% de los casos, seguido de *Staphylococcus aureus* con el 16,2%. El resto de microorganismos quedan muy alejados.

Si subdividimos las neumonías en aquellas acaecidas en la primera semana de ingreso, *Staphylococcus aureus* supera a *Pseudomonas aeruginosa* (18.8% frente al 14%) pero a partir de los 7 días (tardías) *P. aeruginosa* alcanza el primer lugar, llegando a ser el 23% de las neumonías mas allá de los 14 días. Mientras que en el caso de *S aureus* tardíos, el 52% de las cepas son multirresistentes, las cepas de *P aeruginosa* multirresistentes sólo suponen el 29%. En el análisis de resultados de la Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales, también se demuestra una tendencia al alza de las infecciones de invasivos en UCI por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a quinolonas (Rosenthal et al., 2008) .

1.2.1. IN en UCI en España

En el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN) de 2002 sobre datos de incidencia de IN recogidos de UCI de toda España, se analizan datos epidemiológicos sobre 6.868 pacientes ingresados durante dicho año. Un 9,96% presentó al menos algún tipo de infección nosocomial durante el ingreso. Por localizaciones la infección más frecuente fue la neumonía asociada a VM con un 43,7 % de los casos, seguida por infecciones urinarias y bacteriemias asociadas a catéteres. Así la incidencia de NAVM fue del 6,48% en el cómputo global de IN. El microorganismo aislado con más frecuencia entre las NAVM fue *Pseudomonas aeruginosa* en un 13,43% de los casos, con una incidencia en las NAVM del 15,9%, de las cuales al menos un 38% tenían resistencia a algún antibiótico específico. En las NAVM precoces, *Pseudomonas aeruginosa* es superada por *Staphylococcus aureus*, pero a partir de los 7 días de ingreso pasa a ser la más frecuente. En las bacteriemias secundarias también es la infección respiratoria el principal origen, siendo la causada por *P. aeruginosa* la segunda en frecuencia (por detrás de *E coli*), aunque en este caso no son *P. aeruginosa* con patrón de multirresistencia (PAMR) las más frecuentes sino las sensibles (ENVIN, 2002).

Durante el año 2003 la incidencia de IN en UCI en nuestro país fue del 12,7%, correspondiendo un 49% a NAMV, un 23,8% a infección urinaria asociada a sondaje vesical y 27,3% a bacteriemias (primarias y por catéter). La etiología de la NAVM fue polimicrobiana en un 20% de los casos, siendo los microorganismos aislados con más frecuencia y por orden *Pseudomonas aeruginosa* (21,4%), *Staphylococcus aureus* meticilín sensible (13,4%) y *Acinetobacter baumannii* (8,4%). Las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* oscilaron entre el 11,2% para amikacina y el 28% para ceftazidima. La mortalidad fue del 11,9 % siendo predominante entre pacientes con patología médica y entre los que desarrollaron NAVM (30%) (Álvarez-Lerma et al., 2007).

1.2.2. Prevalencia de IN en UCI en el Hospital de la Ribera

En el estudio de prevalencia durante el año 2003, los pacientes ingresados en UCI, suponían un 8.55% del total de ingresados en el hospital. La infección nosocomial (IN) afectó a un total del 20% de los pacientes ingresados en UCI en dicho momento. Las IN más frecuentes en el hospital fueron por orden de prevalencia: quirúrgica 30% (8/20), urinaria 10% (2/20), neumonía 10% (2/20), otras infecciones respiratorias 10% (2/20), bacteriemias 10% (2/20) y otras 20%

(2/20). En la UCI las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias (60%) y las bacteriemias (20%). Sin embargo, del total de la IN hospitalaria, las infecciones respiratorias fueron el 20% del global mientras que las bacteriemias y las urinarias supusieron conjuntamente el 40%.

La estancia hospitalaria media de los pacientes que desarrollaron IN en este periodo frente a los que no lo hicieron fue de 18.25 (DE-desviación estándar-9.81) días y 10.70 (DE 14.90) respectivamente. La edad de los pacientes que desarrollaron IN no era menor de los 20 años, siendo un 70,58% mayor de 50 años. Las infecciones respiratorias se acumulaban en población mayor de 70 años, mientras que las bacteriemias afectaban a un grupo algo menor.

Los microorganismos más prevalentes están recogidos en la Tabla 29 (ver Anexo), siendo *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* los más frecuentes. La prevalencia del uso de antimicrobianos en UCI fue del 55%. Los antimicrobianos más utilizados en toda el área de hospitalización, en pacientes con IN, según datos de prevalencia fueron vancomicina y amoxiclavulanico (Tabla 30 Anexo).

1.3. Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVM)

Tras la descripción de los datos publicados sobre IN en UCI se observa que la NAVM es, junto con las bacteriemias asociadas a dispositivos endovasculares, la IN más frecuente. Además constituyen la etiología responsable de más de la mitad de la prescripción antibiótica en las UCI.

1.3.1. Fisiopatología de la NAVM

Este tipo de infección es el resultado de la invasión por parte de microorganismos, de la vía respiratoria baja, estéril en condiciones normales. Ésto puede ocurrir por defectos en los sistemas defensivos del huésped, aportación de inóculos excesivos o por cambios en la virulencia de un patógeno determinado.

Los sistemas defensivos que protegen el pulmón de las infecciones incluyen, desde barreras anatómicas como la glotis y laringe, el reflejo tusígeno o las secreciones traqueobronquiales, hasta las células ciliadas, así como la inmunidad humoral y celular (Davies et al., 2009).

La intubación no sólo compromete la barrera natural entre la orofaringe y la traquea sino que facilita la entrada de bacterias en el pulmón al acumular secreciones contaminadas y licuadas alrededor del tubo. Además la posición supina favorece este aspirado. En las neumonías, la incidencia varía mucho en relación al porcentaje de pacientes intubados. Así, según Rello et al. (2003), cuando menos de un 30% de los pacientes están intubados, la tasa media de neumonía es del 3%, mientras que si el número de pacientes con sistemas de intubación orotraqueal (IOT) supera el 60%, la tasa asciende al 11%. En el 89% de las neumonías se identifica un proceso invasivo de la vía aérea previo al desarrollo de la misma. En pacientes previamente sanos también predominan bacterias procedentes de la flora bucal.

Otras posibles fuentes de infección pueden proceder de macroaspiraciones de material gástrico, aspiraciones traqueales, uso de broncoscopios o manipulaciones con material contaminado, incluso con aerosoleterapia. También pueden proceder de los senos paranasales, placa dental y el área subglótica entre las cuerdas vocales y el balón del tubo endotraqueal. No hay que olvidar la posibilidad de introducir patógenos por parte del personal sanitario al vehiculizar microorganismos en procedimientos como el lavado, cuidados orales, aspiraciones traqueales, nutrición por sondas y manipulación de las tubuladuras.

Lo que parece quedar claro es que, previamente a desarrollarse una infección pulmonar, es necesaria una colonización previa de las vías más inmediatas. Unos estudios avalan el hecho de que previamente se coloniza la vía respiratoria superior, (aunque una minoría de pacientes con colonización traqueobronquial desarrollan NAVM), mientras que otros apoyan la zona gastropulmonar como reservorio.

1.3.2. Factores de riesgo asociados a las NAVM

Existen diversas situaciones que se han correlacionado con un incremento o con protección frente a las NAVM.

- Cirugía: los pacientes sometidos a cirugía presentan mayor riesgo relativo de sufrir NAVM que los pacientes con patología médica exclusivamente. Dentro de éstos habitualmente se implican los sometidos a cirugía digestiva alta, cardiotorácica y con traumatismo de cabeza y cuello (Tobin et al., 2006).

- Antibioticoterapia previa: la administración de antibióticos durante el ingreso hospitalario incrementa el riesgo de desarrollar NAVM. Aunque en los primeros días parece ser un factor protector de las NAVM precoces, conforme se supera la primera semana se incrementa el riesgo (Tobin et al., 2006).

- Profilaxis de las úlceras de stres: los pacientes que reciben profilaxis con sustancias que no modifican el pH gástrico como el sucralfato, a diferencia de los antiácidos o antiH2, disminuyen la colonización bacteriana gástrica y consecuentemente el riesgo de NAVM. Aunque esta relación es incierta, comparativamente con aquellos que no reciben ningún tipo de profilaxis, el riesgo de NAVM es posiblemente mayor (Tobin et al., 2006).

- Intubación: La existencia de una vía aérea artificial incrementa en 21 veces el riesgo de desarrollar una neumonía. Existen muchas vías por las que pueden diseminarse los gérmenes y reproducirse en parénquima pulmonar (inhalación, hematógena) pero es la aspiración la que más influye, dado que los tubos endotraqueales mantienen las cuerdas vocales abiertas. Por ello, todo lo que contribuya a reducir la cantidad aspirada, así como los mecanismos biofísicos que influyen en ésta (presión del balón, colocación en vía aérea izquierda), reducirán el riesgo. En un estudio se sugiere que incluso la cobertura de plata de los tubos endotraqueales retrasa el inicio y reduce la magnitud de la colonización pulmonar por *Pseudomonas spp* (Rello et al, 2003). Pese a esto *Pseudomonas spp* es el único microorganismo capaz de colonizar el tracto respiratorio inferior sin colonizar previamente orofaringe (Rumbak, 2005).

  La existencia de un tubo endotraqueal por si mismo evita las defensas, causa traumatismo local e inflamación, y aumenta la posibilidad de aspiración de patógenos nosocomiales desde la orofaringe. También el tipo de tubuladura influye en el tipo de aspiraciones. El uso de balones de bajo volumen y alta presión reducen la tasa de aspiraciones al 56% mientras que el uso de balones de alto volumen y baja presión la reducen al 20%. La película de secreciones que se forma alrededor del balón hace que sea muy importante mantener la presión peribalón para evitarla. La reintubación también es un factor implicado, ya que puede desarrollar una disfunción subglótica o que afecte a pacientes con niveles de conciencia deprimidos durante días. La realización de traqueostomía precoz es controvertida como medida que evite NAVM (Tobin et al., 2006).

- Nutrición enteral: la mayoría de pacientes ventilados llevan sondas nasogástricas con el objetivo de evacuar el contenido gástrico y secreciones enterales, prevenir la distensión gástrica y/o proveer de nutrientes al paciente. Estas sondas no son un riesgo potencial de NAVM pero aumentan la colonización orofaríngea, favorecen el estancamiento de las secreciones y aumentan el reflujo. La alimentación enteral precoz es favorable para la recuperación del paciente crítico pero puede incrementar el riesgo de colonización gástrica, el reflujo gastroesofágico, la aspiración y neumonía. En general la localización yeyunal disminuye el riesgo de aspiración, aunque también la aumenta la mala colocación del tubo o el deterioro del nivel de conciencia. La posición en supino con una sonda nasogástrica incrementa el riesgo de aspirado de contenido gástrico en la vía aérea, lo que se puede mejorar con elevación de la cabeza del paciente (Tobin et al., 2006).

- Equipo de ventilación: Los ventiladores con humidificación favorecen la acumulación de condensados en los tubos, en relación con la diferencia de temperatura entre la interfase gas-inspiratoria y la temperatura ambiental. Procedimientos tan simples como girar al paciente o elevar el cabezal pueden provocar el inóculo de este condensado en el árbol traqueobronquial. Calentar la tubuladura disminuye la formación del condensado, pero resulta caro. Los dispositivos con válvulas unidireccionales por los que se puede aspirar el condensado son la vía más sencilla de solucionar este problema. También es útil el uso de intercambiadores de humedad caliente. No existe ventaja aparente en cambiar frecuentemente los circuitos, aunque es recomendado por los CDC (Centers for Disease Control) (Tobin et al., 2006).

- Sinusitis: puede estar implicada en un mayor riesgo de colonización bacteriana en procedimientos de intubación nasotraqueal y siempre que exista una causa infecciosa de la sinusitis, pero este aspecto no está confirmado (Tobin et al., 2006).

- Transporte intrahospitalario: la movilización intrahospitalaria de pacientes ventilados puede incrementar el riesgo de NAVM según algunos estudios (Tobin et al., 2006).

Las estrategias preventivas incluyen desde medidas generales, como el lavado de manos o el uso de guantes, hasta otras más específicas como aspiración continua de secreciones o incrementar el uso de la ventilación mecánica no invasiva. Se ha pensado en muchas ocasiones en realizar cambios continuos de los equipos de ventilación, pero esto puede llevar a aumentar el riesgo de neumonías al manipular el tubo endotraqueal y el ventilador, movilizando todo el condensado. Tampoco utilizar intercambiadores de calor y humedad son muy útiles porque pueden empeorar el proceso de "weaning", incluso se ha intentado disminuir las cifras de neumonía con descontaminación intestinal selectiva sin que se haya evidenciado un claro beneficio (Vincent, 2004), (Guardiola et al. 2001).

1.3.3. Etiología de NAVM en UCI

Ya se han comentado algunos datos sobre los microorganismos relacionados con las NAVM en las páginas anteriores al comentar los estudios europeos y españoles sobre incidencia de IN en UCI. Así podríamos resumir que en el grupo de NAVM el microorganismo aislado con más frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* (17,9%). En la primera semana de ingreso predomina *Staphylococcus aureus* sobre *P. aeruginosa* (18.8% frente al 14%), pero mientras que a partir de los 7 días (tardías) lo hace *P. aeruginosa*, alcanzando el 23% en las neumonías mas allá de los 14 días (Helics, 2005).

También los datos del ENVIN coinciden en que el microorganismo aislado con más frecuencia en casos de NAVM fue *Pseudomonas aeruginosa*, de las cuales al menos un 38% tenían resistencia a algún antibiótico (ENVIN, 2003).

1.3.4. Morbimortalidad de la NAVM por *Pseudomonas aeruginosa*

La letalidad de las NAVM puede oscilar entre el 20 y el 70% (Hugonnet et al., 2004).

El riesgo de muerte puede llegar a duplicarse y la estancia se prolonga una media de 5 a 10 días, dependiendo, en gran medida, del microorganismo que produce la infección y las enfermedades subyacentes, llegando a tener tasas de mortalidad del 25-50% en casos de bacteriemia por *P. aeruginosa* y 7-27% en neumonías (Álvarez-Lerma et al, 2001).

Al analizar los factores de riesgo para neumonías nosocomiales, en un centro donde la mortalidad por neumonía nosocomial alcanzaba el 48%, se detectó un peor pronóstico para aquellas desarrolladas en UCI, así como para las que no se trataron inicialmente con el antibiótico adecuado (Lee et al., 2005).

En un estudio prospectivo español en UCI, la mortalidad de NAVM, por detrás de las infecciones causadas por *Aspergillus*, fue la ocasionada por *Pseudomonas aeruginosa* con un 55% de los casos (Valles et al., 2003).

En el contexto de un brote, la mortalidad de la NAVM puede llegar a ser del 77% (Buckholm et al., 2003). Esta letalidad puede estar influida tanto por los días de intubación, el tipo de patología de base (más frecuente en quirúrgicos) y la administración previa de antibióticos.

Aunque la supervivencia de estos pacientes está determinada sobre todo por la gravedad de las patologías subyacentes, existen ciertos subgrupos en los que puede existir un incremento del riesgo de mortalidad como en aquellas producidas por *Staphylococcus aureus* Meticilin Resistentes (MRSA) y por *Pseudomonas aeruginosa*. Los factores de riesgo a tener en cuenta son fundamentalmente aquellos presentes en el momento de la intubación.

1.4. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa puede ser responsable en UCI Del 8% de las bacteriemias. En el momento actual las infecciones bacteriémicas por *Pseudomonas aeruginosa* afectan a pacientes con enfermedades graves de diferentes tipos, no sólo neutropénicos, como era el patrón habitual hace años.

En un estudio realizado en nuestro país, se analizaron los factores de riesgo implicados en desarrollar bacteriemias por *P. aeruginosa* con respecto a otros microorganismos. Era mas usual cuando existieron focos respiratorios de infección, se utilizaron previamente antibióticos y catéteres arteriales, así como cuando existieron estancias prolongadas previas al ingreso en UCI, siendo los factores relacionados con la mortalidad, el origen en foco respiratorio y la existencia de shock séptico previo. En dicho estudio, la mortalidad de pacientes con bacteriemia por

Pseudomonas aeruginosa fue del 50,6% frente al 38,6% de otros microorganismos (Álvarez Lerma et al., 2001).

La mortalidad secundaria a bacteriemia por *P. aeruginosa* oscila entre el 18 y 78% con una mortalidad atribuible del 34-48%, aunque dada la severidad de las enfermedades subyacentes es difícil de distinguir si la mortalidad atribuible es debido a la bacteriemia o a la misma patología concomitante. En un estudio de 53 pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, con una incidencia de 2,4 bacteriemias por 1000 ingresos, se detectó una mayor mortalidad entre los casos con esta infección pero no se pudo determinar que la elevada mortalidad fuera atribuible únicamente a la infección, puesto que también existían diferencias en cuanto a las escalas de gravedad de estos pacientes (Blot et al, 2002).

1.5. Escalas de gravedad

Ante la gravedad de los pacientes que ingresan en UCI, se han establecido multitud de sistemas de evaluación que permiten estratificar el riesgo de mortalidad del ingreso. Una de las escalas más utilizadas es la APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (Knaus et al, 1985). Es un sistema de clasificación de severidad que usa una tabla puntuable basada en valores iniciales de 12 mediciones fisiológicas de rutina, edad y estado de salud previo. Es un arma válida para predecir mortalidad en la UCI, tomando como base el día de su ingreso, ayudando así a los investigadores a comparar efectos y eficacia de las medidas terapéuticas empleadas (Knaus et al.,1985). Este sistema precisa de multitud de datos que sólo son tenidos en cuenta en el momento del ingreso. En comparación con otras escalas similares (SAPS, Acute Physiologic Score) no ha demostrado mejores resultados (Schellongowski et al., 2003).

Charlson et al. (1987) desarrollaron una escala para evaluar el pronóstico de los pacientes basado en las comorbilidades, y que posteriormente se ajustó por edad, sin tener en cuenta datos ni variables fisiológicas en el momento del ingreso. Es por tanto, un método simple y rápido para estimar el riesgo de muerte en base a las enfermedades asociadas.

En muchas ocasiones se han hecho análisis que comparen diferentes tipos de escalas pronósticas, pero no es frecuente encontrar este tipo de estudios focalizados en infecciones desarrolladas en UCI (Depuydt et al., 2008), (Marra et al., 2005). Lesens et al.(2003), observaron

buenos resultados con el índice de Charlson como medida para pronosticar mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus.* También Seong Young et al. (2007) determinan la escala Charlson como factor independiente de supervivencia en pacientes con infiltrados pulmonares asociados a ventilación mecánica.

1.6. Características microbiológicas y patogenia de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

1.6.1. Microbiología: características generales

Se trata de un microorganismo aerobio gram negativo que pertence a la familia pseudomonadaceae. *Pseudomonas aeruginosa* es baciliforme y puede hallarse aislada, apareada o formando cadenas cortas. Es móvil y posee un flagelo monotricopolar. Produce pigmentos fluorescentes difusibles, como pioverdina y piocianina. Este último posee un color azul o verde en ph neutro o alcalino y a él debe el nombre de aeruginosa. Lo poseen más de la mitad de todos los aislamientos clínicos. Es un microorganismo aerobio obligado, salvo en la presencia de nitratos, y se desarrolla de forma óptima a 37ºC y 42ºC, pero no a 4ºC. Tiene requerimientos nutricionales versátiles. La transferencia genética tiene lugar por transducción y conjugación, y el contenido de guanina y citosina en su ADN es de aproximadamente 67 mmol%. La identificación en el laboratorio es sencilla puesto que se desarrolla fácilmente en amplia variedad de medios y los requisitos necesarios para su identificación son escasos. No fermenta los carbohidratos, oxida ciertos azucares como glucosa y xilosa, y es positivo para la indofenol-oxidasa, el citrato de simmons y la L-arginina-deshidrolasa. Produce gas a partir de nitrato y se desarrolla en un caldo de infusión de corazón-cerebro a 42ºC. Es negativo para la L-lisina y L-ornitina descarboxilasas y no produce sulfuro de hidrógeno ni residuo negro en el agar hierro de kligler. Estas características permiten reconocer a *Pseudomonas aeruginosa* por métodos automatizados, pero no siempre permiten diferenciarla de otras especies de *Pseudomonas*.

La distribución de *Pseudomonas aeruginosa* es cosmopolita y puede aislarse del suelo, agua, plantas y los animales, incluido el ser humano. En raros casos también es patógena para plantas y animales. Los escasos requerimientos nutricionales de *Pseudomonas aeruginosa* a que le permiten desarrollarse, p ej, en agua destilada, junto con la tolerancia a una amplia diversidad de condiciones físicas, contribuyen al alto grado de supervivencia ecológica y, en última instancia a la acción patógena oportunista ejercida por estos microorganismos.

Pseudomonas aeruginosa refleja la predilección por un ambiente húmedo. Esta preferencia es puesta de manifiesto por su hábitat natural, donde se vincula estrechamente con el suelo y el agua, y su identificación en las plantas guarda relación con el nivel de humedad. En el cuerpo humano, por tanto, coloniza las áreas húmedas, axilas, periné y oídos. La humedad también es un factor esencial para el mantenimiento de los reservorios hospitalarios, los cuales residen en equipos respiratorios, soluciones de limpieza, procesadores de alimentos y vegetales.

La enfermedad humana por *P. aeruginosa* también se asocia con reservorios húmedos extrahospitalarios, tales como piscinas, jacuzzis, bañeras y soluciones para lentes de contacto. A veces forma parte integral de la flora humana normal. La prevalencia de colonización en personas sanas fuera del hospital o a su ingreso en éste es relativamente reducida. Los índices de colonización específicos para las diversas localizaciones corporales son los siguientes: piel 0 a 2 %, mucosa nasal de 0 a 3.3%, fauces de 0 a 6.6%, y heces 2.6 a 24%. Por el contrario, el ingreso hospitalario puede asociarse con índices de presencia elevados, sobre todo en la piel de pacientes con quemaduras graves, en el tracto respiratorio inferior de pacientes asistidos con ventilación mecánica, en el tracto gastrointestinal de pacientes tratados con quimioterapia por una enfermedad neoplásica y, virtualmente, en cualquier sitio en pacientes tratados con antibióticos. En estos casos, los índices de colonización pueden superar el 50% y la colonización a menudo presagia una infección invasiva.

Si bien la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* con frecuencia precede a una infección franca, la fuente del microorganismo y el modo de transmisión preciso de la infección a menudo se desconocen. Se sospecha que las cepas endémicas podrían adquirirse a partir de reservorios potenciales tales como vegetales mal cocidos, lavaderos de hospitales e incluso las flores de las salas de los pacientes. Algunos brotes epidémicos adquiridos en hospitales fueron atribuidos con mayor certeza a reservorios específicos tales como equipos respiratorios, endoscopios, marcapasos transvenosos, colchones antiescaras contaminados, antisépticos, yesos ortopédicos, equipos de aspiración quirúrgicos, fórmulas neonatales contaminadas y tinas de fisioterapia e hidroterapia. Se sospecha la posibilidad de transmisión interpersonal de *P. aeruginosa* por el contacto con las manos del personal intrahospitalario u otros fomites, aunque esta vía es difícil de demostrar (Mandell et al., 2000). En el área hospitalaria son múltiples las localizaciones y vías de transmisión descritas (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de la patogenia de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Síndromes clínicos	Septicemia, neumonía (NAVM), infecciones crónicas en pacientes con inmunodepresión, infecciones urinarias, infecciones cutáneas y de partes blandas, quemados, foliculitis, endocarditis, infecciones SNC, oculares, articulares.
Transmisión	Contacto directo con el agua, aerosoles, aspiración de agua e inhalación de aerosoles acuosos, transferencia indirecta desde superficies húmedas a través de las manos de trabajadores.
Fuentes ambientales	Agua potable del grifo, agua destilada, soluciones antisépticas contaminadas con agua del grifo, cubetas, bañeras de hidroterapia, bañeras, balnearios, baños, bañeras litotricia, agua de diálisis, jarrones de flores, endoscopios.
Población de riesgo	Pacientes de UCI, transplantados, neutropénicos, quemados, pacientes en hidroterapia, neoplasias malignas, fibrosis quística, pluripatológicos, diálisis.

1.6.2. Patrones de tipificación clonal

Debido a la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en el ámbito hospitalario, la investigación epidemiológica se ve facilitada por el uso de marcadores que permiten establecer diferencias entre las cepas. Esta información es muy útil, sobre todo en los brotes epidémicos causados por cepas multirresistentes, porque permite determinar el número de cepas circulantes, identificar la fuente de contaminación o reservorio y los vehículos de transmisión, evaluar la eficacia de las medidas de control dirigidas a evitar la diseminación de cepas y diferenciar entre infección y recidiva.

Los métodos de tipificación se clasifican en dos grandes grupos: fenotípicos y genotípicos. Los métodos fenotípicos (características fisiológicas o bioquímicas) son menos reproducibles y poseen menor poder de discriminación que los genotípicos (estudio del Ácido Desoxirribonucleíco-ADN).

1.6.2.1. Fenotípicos

Los marcadores fenotípicos son utilizados con mayor frecuencia, aunque también los menos precisos con fines de diferenciación. Los constituyen el antibiograma y las propiedades bioquímicas determinadas mediante el perfil analítico (IPA). Además *Pseudomonas aeruginosa* puede ser tipificada de acuerdo con la producción de piocina y los patrones de susceptibilidad a

los bacteriófagos. Un método de tipificación más específico consiste en la serotipificación (inmunotipificación) de acuerdo con la heterogeneidad imunoquímica de los polisacáridos de la membrana externa. Dos esquemas de inmunotipificación utilizados con frecuencia son el sistema de Fisher-Devlin-Gnabasic, el cual abarca 7 tipos, y el sistema de tipificación antigénica internacional (IATS) el cual abarca 20 tipos distintos. Puede utilizarse antisuero de conejo o anticuerpos monoclonales específicos para los distintos tipos en una prueba de aglutinación en portaobjeto con la finalidad de identificar los distintos inmunotipos. Los datos de inmunotipificación permitieron investigar numerosas epidemias de origen común e identificar diversos reservorios de la infección. Casi dos tercios de estos brotes epidémicos, tanto intrahospitalarios como extrahospitalarios, se relacionan con el serotipo IATS II (Esquema Internacional de Tipificación Antigénica), el cual representa sólo el 8% de los aislamientos endémicos.

1.6.2.2. Genotípicos: técnicas moleculares utilizadas en la tipificación clonal

Es probable que las herramientas epidemiológicas más sensibles y específicas disponibles en la actualidad sean las sondas de ADN (ácido desoxirribonucléico), las cuales poseen una capacidad discriminativa superior a la de los métodos de tipificación convencionales.

La electroforesis en gel de campo pulsante es la técnica estándar de referencia para tipificar la mayoría de bacterias, hongos y parásitos, debido a que posee un elevado poder de discriminación y una excelente reproducibilidad. Tiene el incoveniente de que es muy laboriosa y consume mucho tiempo (el protocolo normal requiere más de 4 días entre la obtención y análisis de los resultados), por lo que su uso como técnica habitual en el laboratorio es muy poco práctico. Actualmente con la mejora en las técnicas de amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la electroforesis en gel cada día se emplea con menor frecuencia. Además el equipo para este tipo de electroforesis es muy caro y sólo sirve para un uso concreto, mientras que los termocicladores y el secuenciador tienen un uso mucho más amplio.

1.6.2.2.1. Electroforesis pulsante en gel agarosa (PFGE)

Los sistemas de tipificación molecular comprenden una gran variedad de técnicas que tienen como objeto comparar la composición de los ácidos nucleicos de dos o más microorganismos. De este modo, se puede reconocer la relación entre aislamientos vinculados

epidemiológicamente y, por tanto, derivados recientes de un microorganismo precursor común. Deben ser técnicas capaces de diferenciar aislamientos no relacionados, con independencia de su pertenencia a la misma especie microbiológica o taxonómica.

Dentro de los diferentes métodos moleculares de tipificación epidemiológica la macrorrestricción de ADN cromosómico es una de las más utilizadas. Presenta gran versatilidad y permite conocer el origen de diferentes aislamientos en situaciones epidémicas con tiempo y espacio definido.

Para una especie bacteriana concreta se pueden encontrar enzimas de resticción de baja frecuencia de corte, es decir, enzimas cuyo lugar de corte se encuentran raramente a lo largo del ADN. Esto permite la separación del ADN en fragmentos de gran tamaño, que no pueden separarse por técnicas de electroforesis convencional. Las técnicas en las que la orientación del campo eléctrico cambie periódicamente son las electroforesis en campo pulsado de gel de agarosa (PFGE- pulsed-field gel electrophoresis).

Las ventajas de esta técnica son su reproducibilidad inter- e intra-ensayo, un alto índice de discriminación y la capacidad de proporcionar información para diferentes organismos. Pero hay que tener en cuenta que estas técnicas son costosas, complejas de realizar y requieren personal entrenado. Así la elección de la técnica dependerá de cada laboratorio.

1.6.2.3. Técnicas de amplificación de ácidos nucléicos

En los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas moleculares de tipificación basadas en la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) que han supuesto un importante avance en el estudio de las enfermedades infecciosas. La PCR que utiliza cebadores arbitrarios (AP-PCR) y la PCR que utiliza cebadores que hibridan con secuencias de ADN repetidas (rep-PCR) son las técnicas de PCR más utilizadas para tipificar bacterias y hongos. Estas técnicas son sencillas de realizar, rápidas y poseen un elevado poder de discriminación. La mayoría de las técnicas de tipificación basadas en la PCR son menos laboriosas, más rápidas y más fáciles de realizar que la electroforesis en campo pulsante, pero suelen ser menos reproducibles y discriminativas que estas últimas, dependiendo de la especie estudiada y de la técnica de PCR empleada. Se fundamentan en la amplificación de genes o secuencias de ADN polimórficas y la separación electroforética de los productos de amplificación. Se pueden utilizar conjuntamente con otros métodos moleculares, como la restricción enzimática, la hibridación con sondas específicas o la

secuenciación de ácidos nucléicos. Poseen un elevado poder de discriminación, son menos laboriosas, más rápidas y más flexibles que la PFGE, y permiten trabajar con un mayor número de muestras. Son útiles para diferenciar grupos de cepas no relacionadas clonalmente, pero son menos discriminativas para diferenciar subtipos entre cepas relacionadas clonalmente.

1.6.2.3.1. PCR con iniciadores arbitrarios-RAPD

Se utilizan uno o varios cebadores con secuencias de nucleótidos aleatorias y de corta longitud (8-12 nucleótidos) que hibridan con regiones inespecíficas del genoma en condiciones de baja astringencia. Sus ventajas son la rapidez, flexibilidad, fácil interpretación, y relativamente bajo coste. Existen diversos estudios que indican que la RAPD posee una baja reproducibilidad (sobre todo cuando se comparan patrones de bandas entre laboratorios diferentes), por lo que se recomienda que esta técnica se valide y optimice en cada laboratorio. La baja reproducibilidad se debe a que es muy sensible a pequeñas variaciones metodológicas, como el procedimiento de extracción del ADN, tipo de termociclador, etc…En general, tiene un poder discriminatorio inferior al de la PFGE, aunque puede incrementarse con la utilización de varios cebadores. Se ha utilizado en diversos estudios para tipificar bacterias (*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii*, *Legionela pneumophila*) y hongos (*Aspergilus fumigatus* y C*ándida albicans* (Fernández Cuenca, 2004; Coll et al., 2005).

1.6.2.3.2. Secuenciación de ADN : multilocus sequence typing (MLST)

Es una técnica desarrollada y diseñada para identificar clones y/o líneas clonales, fundamentalmente en poblaciones bacterianas. Es un marcador molecular en epidemiología global o a largo plazo (identificación de grupos poblacionales con independencia de pequeñas variaciones que puedan surgir geográfica y/o temporalmente), aunque ha sido ocasionalmente utilizado para dar respuesta a interrogantes planteados en epidemiología local o a corto plazo (caracterización de brotes, diferenciación de recidivas, reinfecciones o fallos terapéuticos, etc…).

El método está basado en el principio desarrollado en el análisis de isoenzimas en el que se estudia la movilidad electroforética de un número concreto (entre 10 y 15) de enzimas metabólicos en geles de almidón o poliacrilamida. Las variaciones observadas en dichas movilidades se corresponden con variaciones en el locus o gen codificante de cada enzima.

Cada variante es definida como “variante alélica” y los diferentes alelos de cada uno de los genes conforman el perfil alélico que a su vez define el perfil electroforético. Esta medición “indirecta” del polimorfismo genético se convierte en una medición directa en MLST, donde el análisis se basa en la secuencia del ADN de fragmentos internos de genes “housekeeping” que codifican enzimas metabólicos. El hecho de utilizar enzimas metabólicos no sometidos a presión selectiva, permite detectar variaciones neutras que definen líneas clonales relativamente estables.

1.6.3. Patogenia

Pseudomonas aeruginosa es un microorganismo de aislamiento frecuente, responsable de infecciones nosocomiales especialmente en pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos. Se distribuye ampliamente por el ambiente y frecuentemente se recupera de medios acuosos. Está provista de factores que le confieren virulencia y le facilitan el anclaje a las células huésped, la invasión tisular y la enfermedad sistémica. Es intrínsecamente resistente a muchos antibióticos, particularmente a betalctámicos. Recientes avances en el conocimiento de la biología molecular de este microorganismo han permitido hallazgos importantes en su capacidad de formar biofilms, que facilita la adherencia celular y persistencia en el huésped.

Se trata de un microorganismo aeróbico, gram negativo aislado por primera vez por Gessard en 1882 en cultivos de heridas que adquirían una coloración verde azulada. En la tinción de Gram aparece como bastoncillos delgados aislados o formando parejas o cadenas cortas. En condiciones aeróbicas forma grandes colonias oxidasa-positivas y producen piocianina, un pigmento verde soluble en agua, que proporciona un color verde al medio de cultivo y un olor similar a la uva. Algunas cepas mucoides de *P. aeruginosa* de pacientes con fibrosis quística no producen dicho pigmento.

Causa infección invasiva fundamentalmente en pacientes con defectos en el sistema defensivo. En el paciente inmunocompetente, sólo ocurre cuando hay una discontinuidad en la piel o membranas mucosas, a través de catéteres venosos, urinarios o tubos endotraqueales.

La patogenia de la infección se puede dividir en tres etapas: adhesión y colonización, invasión local y diseminación provocando infección sistémica. La bacteria está dotada de diversos factores que le confieren virulencia y promueven la colonización, infección o ambas. Los pili,

fimbrias y exopolisacáridos mucoides favorecen la adherencia a las células epiteliales. Además, el exoenzima S, que aparece en la superficie celular, también interviene en la adhesión al epitelio respiratorio. Los pili permiten la unión del organismo a los tejidos dañados como las células epiteliales respiratorias en fumadores o ancianos. Las cepas mucoides son ricas en alginato, siendo responsable de su patogenicidad por tres vías: 1) el material mucoide capsular-like sirve como barrera directa contra las células fagocíticas y previene la opsonización, 2) actúa como molécula inmunomoduladora y 3) interviene en la construcción del biofilm (Rodríguez-Martinez, 2008).

Pseudomonas aeruginosa es un ejemplo clásico de organismos que construyen biofilm. Se desarrollan preferentemente en las superficies de anclaje, como los tubos endotraqueales, o sobre tejidos muertos (pulmón, hueso). Constituye un medio de protección para crecer y sobrevivir en medios hostiles. Los biofilms producidos por *P. aeruginosa* los desarrollan comunidades de bacterias que individualmente producen una matriz de polisacáridos con resistencia inherente a antimicrobianos. Las infecciones crónicas a menudo están producidas por bacterias con estas características.

Las proteasas extracelulares son otro de los factores de virulencia implicados en la capacidad invasiva. Hay cinco diferentes que inhiben la función de neutrófilos, monocitos, células natural-killer y células T, e inactivan complemento e inmunoglobulinas. Las dos principales son la elastasa y la proteasa alcalina. Facilitan las infecciones necrotizantes y tienen la capacidad de inactivar el interferón gamma-humano y el TNF (factor de necrosis tumoral). La elastasa promueve la hemorragia intraalveolar al solubilizar el tejido pulmonar que contiene elastina, y dregadar la laminita y la elastina vascular. Otros factores de virulencia incluyen citotoxinas, hemolisinas, exotoxina A, lipopolisacáridos y procianina. La citotoxina es una proteína que inhibe la función leucocitaria polimorfonuclear y es tóxica para la mayoría de células eucariotas. Hay dos hemolisinas: fosfolipasa C y el ramnolípido. La fosfolipasa C media el daño tisular y destruye el surfactante, mientras que el ramnolípido inhibe el movimiento ciliar, estimula la secreción mucosa y afecta a los sistemas de transporte iónico en el epitelio. Estas hemolisinas trabajan juntas para destruir la lecitina y lípidos. La exotoxina A y lipopolisacaridos (endotoxina) son dos productos bacterianos que se correlacionan con la infección sistémica. Inhiben la síntesis de proteínas de las células progenitoras causando dermonecrosis. La piocianina suprime a otras bacterias, interrumpe la actividad ciliar y causa daño oxidativo a tejidos, principalmente el pulmón (Quinn, 2003).

1.7. Brotes hospitalarios por *Pseudomonas aeruginosa*

Un brote de IN es aquella situación en que la incidencia de pacientes con una infección es superior a lo esperado en un periodo de tiempo y espacio determinado.

Los brotes de infecciones nosocomiales son situaciones inesperadas, relacionadas con la alteración o modificación de los mecanismos de control, normas y procedimientos de cuidados en los pacientes hospitalizados. Los objetivos que se plantean al iniciar el estudio de un brote son varios: detectar reservorios o vías de transmisión de infecciones dentro del hospital, evaluar la eficacia de las medidas de control previas al brote, mostrar información nueva o diferente acerca de un determinado tipo de infección, y proponer nuevos métodos para la prevención de infecciones. Los pasos que se deben seguir para facilitar el estudio del brote pueden iniciarse con la notificación de la presencia del brote, corroborar que existe, planear el estudio, organizar el programa de estudio, dirigir la recolección de información, coordinar y analizar la información, controlar el avance de la infección y presentar un informe final (Navarrete et al.,2003).

1.7.1. Colonización

Existen dos vías de contaminación que pueden generar infección, la vía endógena (microorganismos procedentes de otros órganos del propio paciente) o exógena, procedentes de otro paciente colonizado o infectado. Ésta última estaría provocada por la vehiculización del microorganismo a través un tercero (cruzada) o por contacto persona-persona. Cada vez parece predominar la opinión de que el origen de las cepas que colonizan los reservorios humanos son predominantemente endógenas (Crnich et al., 2005).

En un estudio sobre 269 pacientes ingresados en UCI, se detectaron cultivos positivos para *P. aeruginosa* en el momento del ingreso en un 17% (endógenos), mientras que un 70% se convirtieron en portadores o infectados a lo largo del mismo (contaminación exógena), desarrollando algún tipo de infección sólo el 8%. Esto indicaría el alto índice de portadores exógenos que existían, y por ello la dificultad de evitar la colonización cruzada con medidas de barrera, pero a su vez, con poca capacidad infectiva. También se evidenció la mejor respuesta a antibióticos de aquellas cepas adquiridas en UCI que las procedentes de colonización endógena (Thuong et al., 2003).

En otro análisis de 1600 aislamientos microbiológicos de *Pseudomonas aeruginosa*, se evidenció cómo las cepas que causaban colonización más frecuentes eran ambientales (exógenas), pero las que provocaban NAVM eran de origen endógeno fundamentalmente, lo que ponía en duda las medidas de prevención establecidas (Valles et al., 2003).

En un estudio sobre 200 pacientes ingresados en una UCI quirúrgica con más de 48h de estancia, se observó colonización por *Pseudomonas aeruginosa* de las secreciones traqueales en un 23% de los pacientes. Sin embargo de los 13 pacientes que desarrollaron NAVM por *P. aeruginosa* sólo 8 de ellos (61%), presentaban colonización de secreciones previamente al desarrollo de la neumonía. Tampoco existía correlación entre los patrones de las cepas infectantes y las aisladas en la colonización, lo cual quiere decir que la colonización endógena (cepas rectales) no está relacionada con las cepas infectantes, que probablemente sean transmitidas por contacto entre personal, con deficientes medidas asépticas. La tasa de colonización adquirida en UCI fue de 10,36 por 1000 días de VM, con un riesgo instantáneo de colonización a lo largo del tiempo de 0,32% en la primera semana y 1,56% en la segunda (Talon et al., 1998).

Algunas de las áreas que pueden estar contaminadas son las superficies de los diferentes equipos de limpieza (solución detergente, trapos y mochos). Aunque es difícil discernir si la contaminación de estos elementos es directamente la responsable de la infección, o sirven de vehículos de los gérmenes procedentes de pacientes infectados que a su vez han contaminado a equipos sanitarios (Weber et al., 2001). Otro brote que también detectó fuentes exógenas de contaminación fue el de Petignat et al. (2006), en Suiza, en el que se aisló una cepa similar a las que crecieron en las muestras respiratorias, procedente de una fuente de agua caliente. Una vez que está se limpió las tasas de colonización volvieron a niveles previos.

1.7.2. Factores de riesgo clínicos para la colonización

Entre algunos de los factores de riesgo identificados como favorecedores de la colonización por *P. aeruginosa* se han considerado, la estancia prolongada, el uso de cefalosporinas de tercera generación, el metronidazol, el alcoholismo y la existencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (Talon et al., 1998).

El estudio de Bergmans et al. (1998) indicaba que los pacientes colonizados en el momento de su ingreso tienen estancias previas mayores en UCI, necesitan con mayor frecuencia IOT y ésta es más duradera. El estudio molecular demostró escasas similitudes en los patrones de las cepas que provocaron neumonía entre los colonizados. Un 25% de los pacientes adquirieron la cepa posteriormente a su ingreso y un 34% desarrollaron neumonía, pero sólo dos de las cepas coincidieron con los patrones de colonización de otros pacientes, o sea sólo un 25% de las NAVM por *Pseudomonas aeruginosa* procedían de la colonización cruzada de otros pacientes.

Valles et al. (2003), analizó los niveles de colonización por *P. aeruginosa* en pacientes ingresados en UCI. Concluyó que el 50% se colonizaron durante su estancia, y de éstos sólo un 30% lo hacen sobre las vías respiratorias (que además eran policlonales). La mayoría de las muestras colonizadas fueron de origen digestivo, que a su vez coincidieron con las aisladas de muestras ambientales como las procedentes de agua del grifo (o sea su origen fue exógeno). Sin embargo las muestras respiratorias eran policlonales. Las causantes de NAVM (11%) fueron en un 50% exógenas y 50% endógenas.

En resumen, la mayoría de cepas relacionadas con colonización procedía de muestras ambientales, pero muy poco asociadas a infección. Un 70% de las cepas que causan colonización gástrica o respiratoria procedieron de agua del grifo, pero de las causantes de infección respiratoria la mitad eran endógenas.

En un estudio sobre cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresitentes, las tasas de colonización no diferían según el patrón de resistencia antibiótica. Basándose en el estudio molecular se determinó que un 64% de las cepas se habían transmitido por colonización cruzada, mientras que el 36% eran de origen endógeno (Ortega et al.,2004).

1.8. Cepas multirresistentes

Las resistencias antibióticas de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* se han incrementado a lo largo de los últimos 10 años, por encima de las de cualquier microorganismo gram negativo, con un descenso paralelo de la sensibilidad de los antibióticos más específicos frente a ella.

1.8.1. Causa de multirresistencia en *P. aeruginosa*

A raiz del estudio SENTRY (2001) se detectó que el 13.3% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en los Estados Unidos eran resistentes a ciprofloxacino. Esto se incrementaba en la subpoblación responsable de infecciones respiratorias, hasta el 16.6%. Incluso se detectó un incremento en las cepas resistentes a las nuevas quinolonas.

El patrón de antibióticos que demostraban menores tasas de resistencias in vitro correspondían a la piperacilina-tazobactam (inhibidor de pared celular) y aminoglucósidos (inhibidor de la síntesis proteica). Se detectó la coincidencia entre la introducción de las cefalosporinas de 3ª generación y el aumento de estas resistencias (Jones, 2001). Del mismo modo según el NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) en 2001, el 27,3% de las cepas de *P. aeruginosa* de UCI son resistentes a fluorquinolonas (incremento del 55% en las tasas de resistencia comparado con el 99) y el 17.7% eran resistentes a imipenem. Con respecto no solo a *Pseudomonas aeruginosa*, se ha observado una relación entre la susceptibilidad a floruquinolonas y otros agentes como piperacilina-tazobactam, ceftazidima y tobramicina. Del proyecto ICARE (Intensive Care Antimicrobial Epidemiology, 2002) se extrae que se ha producido un incremento en las cepas resistentes a ciprofloxacino entre los años 1996 y 1998, tanto en UCI como de otros servicios hospitalarios (NNIS, 2001).

Una de las razones a que se atribuye el incremento en la resistencia de los bacilos gram negativos (BGN) es la exposición a determinados antibióticos. Mientras la actividad de muchos antibióticos descendió un 6%, la susceptibilidad de cepas de gram negativos a ciprofloxacino descendió del 86% al 76% entre el 1994 y el 2000, lo que se correlaciona con el incremento en más de 2.5 veces en el uso de fluoroquinolonas en esos años (Neuhauser et al., 2003).

Como ya hemos reseñado previamente, *Pseudomonas aeruginosa* es intrínsecamente resistente a muchos antibióticos. Los agentes con mejor actividad (> 75%) son carbapenems, piperacilina, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacino, amikacina y tobramicina. Entre los carbapenems, el meropenem tiene mejor actividad que el imipenem. En los EEUU los datos de resistencia in vitro detectados en el estudio SENTRY fueron los siguientes: meropenem 4.2%, imipenem 12.5%, ceftazidima 15.6%, ciprofloxacino 16%, piperacilina 21%, tobramicina 26% y gentamicina 30%. Las tasas más bajas de susceptibilidad de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* se encuentran en sudamérica, seguida de Asia-pacífico (ambas para betalactámicos) y en tercer lugar Europa

(fluorquinolonas). Globalmente la amikacina es el antibiótico al que presenta mejor susceptibilidad, entre el 69.5-97.8% (Gales et. al, 2001)

Todo ello ha originado la aparición de cepas multirresistentes, con una prevalencia ya en los EEUU del 16% del total, mostrando resistencia a tres o más de los antibióticos del bloque antipseudomonas (amikacina, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem y piperacilina-tazobactam) con un 1% de cepas resistentes a todo (Livermore, 2002).

Dada la multitud de sistemas de resistencias de *Pseudomonas aeruginosa*, es difícil establecer los mecanismos de resistencia subyacentes de una cepa concreta sólo por el patrón fenotípico, seria necesario estudiar las bases moleculares de los mecanismos implicados. Además, de todos los mecanismos intrínsecos que hemos comentado, existen una serie de factores que predisponen al desarrollo de resistencias. El principal es la presión selectiva al exponer las cepas a antibióticos concretos. Otros factores serían la estancia en UCI u hospitales con mucho volumen de ingresos, cepas de origen mayoritariamente respiratorias y la realización de transplantes de órganos. Los factores asociados a la resistencia a fluorquinolonas incluyen monoterapia en neumonías, estancia en UCI, uso previo de las propias fluorquinolonas, existencia de fibrosis quística e infecciones localizadas en lugares de difícil acceso.

Las cepas multirresistentes pueden aparecer por la combinación de sistemas como las bombas expulsoras, generación de impermeabilidad y producción de enzimas inhibidoras. Los plásmidos codificadores de potentes betalactamasas junto con los enzimas modificadores de aminoglucósidos se han diseminado en algunas zonas. La aparición de cepas multirresistentes asociadas a la existencia de plásmidos e integrinas es impredecible, ya que dependen de la capacidad de movilización del ADN al azar. Con raras excepciones, las cepas multirresistentes son susceptibles a polimixinas. Para mejorar la situación, se están investigando nuevos agentes antipseudomónicos, nuevos inhibidores de las bombas expulsoras de fluorquinolonas y betalactámicos, y nuevos inhibidores de inhibidores de metalobetalactamasas (Clark et al., 2003).

1.9. Factores de riesgo para adquirir infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*

En los años 60 con la introducción de la quimioterapia y por tanto de la aparición de pacientes neutropénicos, *P. aeruginosa* alcanza un importante papel al convertirse en el principal patógeno

de este grupo de pacientes, llegando a tener tasas de mortalidad de hasta el 100% (Bouza et al., 2003). Pese a las mejoras terapéuticas, entre los pacientes altamente inmunodeprimidos como los de las unidades oncohematológicas, sigue existiendo una mayor predisposición para ser colonizados e infectados por gérmenes oportunistas. Por ello seguimos teniendo noticias de brotes de infección por microorganismos como *Acinetobacter baumannii* en unidades de quemados, o como el brote descrito en un hospital alemán, donde se estudiaron 6 casos de infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* en una unidad de hematología en pacientes neutropénicos. Éste escaso número de enfermos supuso un incremento en las tasas de densidad de incidencia del 29 al 62 (infecciones por cada 1000 días de riesgo) (Engelhar et al., 2002; Simor et al., 2002).

Se han aportado datos sobre los factores que pueden predisponer, a pacientes sin una situación clara de inmunosupresión, a ser colonizados por gérmenes oportunistas. Se ha observado que la ventilación asistida durante mas de 6.5 días está relacionada con infección por *Pseudomonas aeruginosa* en el contexto de un brote, y que existe una asociación entre la SAPS 2 (Severity Acute Physiologic Score) y la ventilación prolongada, con una mayor mortalidad (Bulkholm et al., 2002).

También se ha publicado la relación entre la realización de la traqueostomia precoz y la colonización por *Acinetobacter baumannii* (Mah et al., 2001).

Defez et al. (2004) analizaron en un estudio hospitalario no limitado a UCI, pacientes con colonización por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (PAMR) frente a dos tipos de grupos, aquellos sin IN y aquellos con IN. El grupo de infectados fueron de mayor edad, tuvieron peor índice pronóstico, procedían de otras unidades de cuidados intensivos, recibieron mayor numero de antibióticos previamente y estuvieron asociados significativamente a mayor número de procesos invasivos (sondaje vesical, ventilación mecánica, sonda nasogástrica, vías venosas centrales y traqueostomías). Frente a otras infecciones, el grupo de *P. aeruginosa* no multirresistentes, también tuvieron estancias mayores, procedían de otras unidades, se les administraron más quinolonas, y se sometieron a menos intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, en el grupo sin multirresitencia hubo más infecciones polimicrobianas .

En un análisis para determinar los factores de riesgo que podrían llevar a generar cepas multirresistentes, se detectó que entre las cepas multirresitentes era más característico proceder

de pacientes más ancianos, haber estado ingresados en UCI, padecer EPOC o bronquiectasias, tener índices de gravedad APACHE II más elevados, someterse a VM, tener infecciones polimicrobianas y recibir quinolonas o imipenem/meropenem en los 15 dias previos al aislamiento del microorganismo. Del mismo modo la mortalidad era mayor entre los que padecieron infecciones por cepas multirresistentes que el resto. Se detectó como factor predictivo de mejoría clínica el presentar cepas que virasen su perfil de sensibilidad. Esto demuestra que la emergencia de cepas resistentes presupone peores resultados clínicos y se debe intensificar los sistemas de detección precoz de estas cepas (Cao et al., 2004).

Un estudio sobre cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (sin similaridades moleculares), determinó entre las características clínicas de los pacientes de los que se aislaron, una edad media de 63 años, ser varones, índice de Charlson medio de 3, y tener mucha comorbilidad, siendo la patología mas frecuente la Diabetes Mellitus. Un 86% estaban infectados activamente y en el 72% se aisló *Pseudomonas aeruginosa* con patrón previamente no multirresistente. Recibieron algún antibiótico no aminoglicósidos en el 88% de los casos, y 9 de ellos más de uno (Harris et al.,1999).

En el análisis de Ortega et al. (2004), (18 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes frente a 35 sensibles de pacientes ingresados en UCI), los factores de riesgo que se determinaron fueron la existencia de sinusitis maxilar, no haber sido sometido a cirugía, la presencia de catéteres venosos centrales prolongados, uso prolongado de antibióticos (eritromicina), score de lesión pulmonar elevados, estancias prolongadas y VM prolongada. Las cepas multirresistentes requirieron más muestras y técnicas más invasivas para conseguir su crecimiento en cultivos.

Un estudio publicado recientemente, analiza los factores de riesgo para la aparición de *P. aeruginosa* multirresistentes en un hospital de Tel-Aviv. En él, un 60% de los afectados fueron hombres. Se identificaron 12 clones diferentes de *P. aeruginosa*, procediendo la mayoría de las cepas de pacientes que habían estado en UCI o habían estado en contactos con éstos. La mayoría de las cepas procedían de heridas infectadas, seguidas de muestras respiratorias y urinarias. Sólo se aislaron en sangre como única muestra el 8,5%. Un 16% presentaron la bacteria en las primeras 48h tras el ingreso pero eran pacientes que procedían de otros hospitales o habían estado ingresados en los 2 meses previos. Entre las enfermedades de base del grupo de casos frente al grupo control, no existieron diferencias, excepto una leve preferencia

en el grupo de casos para las neoplasias. Así mismo predominaban entre los casos pacientes procedentes de residencias de enfermos crónicos y eran pacientes con escalas de gravedad mayores. En el análisis multivariante se identificaron como variables independientes para ser caso, el tener una estancia en UCI mayor, el haber llevado más dispositivos invasivos, y haber sido tratados con varias clases de antibióticos previamente. En este estudio, el factor de riesgo relacionado con la muerte fue el que se tratara de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (Aloush et al., 2006).

1.10. Brotes y pseudobrotes de IN por *Pseudomonas* en UCI

Desde que se inició la comunicación de la existencia de brotes de infección nosocomial han sido muchos los relacionados con cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Además de que puedan concurrir unos factores individuales en la adquisición de este tipo de infección, el papel de los sistemas de vigilancia hospitalarios deben centrarse en la identificación de posibles factores temporoespaciales y ambientales que puedan ser eliminados o corregidos para evitar infecciones. Como se ha podido observar, son muchos los posibles orígenes asociados a infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa*. En cualquier caso, conviene diferenciar lo que se trata de un brote de IN de un pseudobrote. Estos últimos suponen un incremento en aislamientos de una determinada bacteria en muestras microbiológicas sin que esto se traduzca en incremento de las tasas de IN.

En 1997 se describe un pseudobrote de *Pseudomonas aeruginosa* detectada en muestras de heces de pacientes neutropénicos, cuya fuente era el agua de la cisterna del lavabo (Verweij et al., 1997).

En el año 1999 un hospital de Michigan detecta un brote de mediastinitis sobre 16 pacientes intervenidos mediante esteronotomía media. El análisis y estudio del brote identificó a una enfermera con onicolisis y onicomicosis como el contacto común contaminado y por tanto fuente origen del brote (McNeil et al., 2001). Similar a éste es el descrito en un hospital de Oklahoma en el que se identifican a dos enfermeras con las uñas mal cuidadas como origen de un brote en una unidad neonatal (Moolenar et al., 2000).

Otro brote que se describió en al año 2000 sobre 7 enfermos con enfermedades hematológicas graves que desarrollaron infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, descubrió como origen de la infección una piscina que utilizaban conjuntamente (Berrouan et al., 2000). Este mismo año se describe un brote de ventriculitis por *Pseudomonas aeruginosa* en una UCI neuroquirúrgica relacionada con la posible contaminación por un trabajador (Trik et al., 2000).

Yardi et al. (2001) publicaron un brote sobre 7 pacientes que desarrollaron infecciones urinarias (uno murió de septicemia y meningitis) por *Pseudomonas aeruginosa* tras haber sido sometidos a cistoscopia con un equipo de uso común del que se aisló el microorganismo.

Al año siguiente se publican 3 brotes por *Pseudomonas aeruginosa* de diferentes orígenes. Uno ocurrió en nuestro país, donde 59 pacientes presentaron cultivos con crecimiento para *P. aeruginosa* con el factor común de haber sido sometidos a cirugía urológica. El origen resultó ser un drenaje mal secado del sistema de cistoscopias (Peña et al., 2003). Otro es el ya comentado de Engelhart et al.(2002) previamente, que se desarrolló en una unidad oncohematológica, donde fueron las medidas higiénicas de limpieza deficitarias las que ocasionaron la aparición de 6 casos de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*.

También el brote descrito por Bukholm et al. (2002) ha sido citado previamente. En éste, el origen de la infección se detectó en las pilas de agua, lo que obligó a pasteurizar el agua de la UCI y utilizar agua estéril para las sondas nasogástricas.

En 2004 se detectan dos brotes sin gran implicación clínica puesto que sólo se describen 4 y 3 casos, el primero de ellos asociado a déficit de higiene general en UCI (Madjumar et al., 2004) y el otro a una técnica endoscópica digestiva (Fraser et al., 2004). Más recientemente encontramos un brote descrito en Noruega, que afectó a diversos centros tras detectarse torundas orofaríngeas infectadas desde su fabricación (Berdal et al., 2006).

1.11. Brotes en UCI asociados a técnicas endoscópicas

De entre todos los procedimientos y técnicas hospitalarias las endoscopias es el asociado con más frecuencia a los brotes y pseudobrotes intrahospitalarios. De ahí que *Pseduomonas*

aeruginosa se haya identificado progresivamente como uno de los microorganismos más frecuentemente asociados a la infección nosocomial generada por estas técnicas.

1.11.1. Mantenimiento y cuidados de los endoscopios

Los endoscopios son sistemas estancos, en los que su interior está totalmente sellado para evitar tanto contaminación con los fluidos del paciente, posibilidad de contaminación cruzada así como la entrada de desinfectantes corrosivos que puedan dañar sus delicados mecanismos internos (Metha et al., 2005). Por lo tanto si se producen fugas desde el interior se romperá la estanqueidad. Ha de considerarse que se trata de sistemas con luces microscópicas, múltiples recodos muy angulados y con revestimientos fáciles de dañar, presentando por ello obstáculos para una correcta limpieza, desinfección o esterilización. Esto permite que sea fácil, si no existe un correcto sistema de desinfección, la transmisión de gérmenes de unas personas a otras, como el caso de las mi*cobacterias* (CDC-MMWR, 1999) o de bacterias medioambientales como *Enterobacter cloacae o Serratia* spp (Cetre et al., 2005).

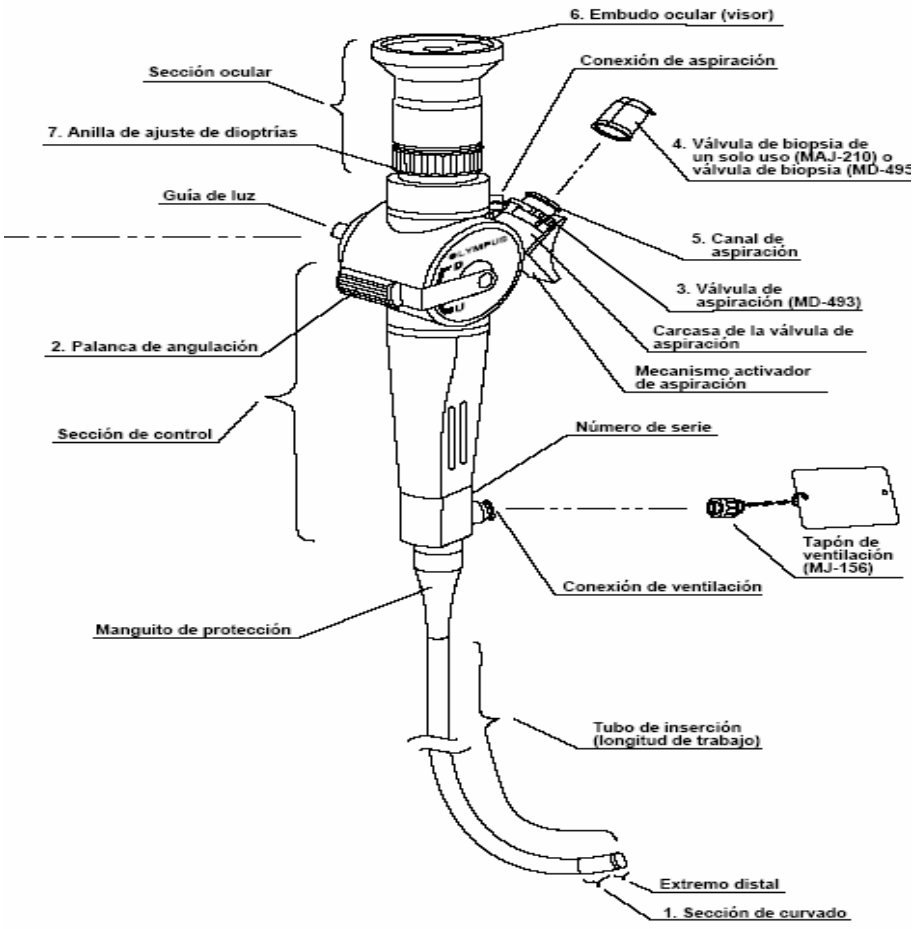


Figura 1 Esquema de un fibrobroncoscopio

En general, los dispositivos reutilizables o equipamientos de cuidados que normalmente acceden a tejidos estériles o sistemas vasculares a través de los cuales transcurre sangre, deben ser esterilizados antes de cada uso.

La esterilización significa el uso de un procedimiento químico o físico que destruya todo microorganismo vivo, incluyendo endosporas bacterianas altamente resistentes. Los agentes más comúnmente utilizados en hospitales los constituyen: el calor húmedo con autoclave de vapor, el gas de óxido de etileno y el calor seco. De cualquier forma, hay una gran variedad de agentes químicos que se han utilizado con el propósito de procesar dispositivos médicos sensibles al calor reutilizables y son efectivos si se usan adecuadamente. Estos agentes son los desinfectantes de alto nivel, utilizados para la desinfección de dispositivos médicos que entran en contacto con membranas durante su uso (broncoscopios flexibles).

En estos casos se utiliza un procedimiento químico que elimina todo patógeno reconocible pero no necesariamente todas las formas (endosporas). Hay tres niveles de desinfección: alta, intermedia y baja. El de alto nivel mata cualquier tipo de microorganismo, excepto algunas esporas bacterianas y es efectivo con cualquier germicida químico comercializado como esterilizante por la FDA (Food and Drug Administration). El nivel intermedio elimina micobacterias, la mayoría de virus y bacterias utilizando germicidas registrados como tuberculicidas por la EPA (enviromental protection agency). El nivel bajo mata algunos virus y bacterias con un germicida registrado como desinfectante hospitalario por la EPA. Los dispositivos reutilizables o artefactos que entren en contacto con membranas mucosas deberían, como mínimo, recibir desinfección de alto nivel entre cada paciente. Estos incluyen endoscopios flexibles y tubos endotraqueales (CDC- MMWR, 1999).

1.11.2. Desinfección de endoscopios y su valoración

La endoscopia, y en especial la endoscopia digestiva, es una técnica cada vez más extendida, ya que facilita tanto el diagnóstico como la terapéutica en muchas situaciones clínicas.

Los endoscopios utilizados en gastroenterología para las exploraciones son los más complejos que se utilizan en medicina y sirven como modelo para valorar la eficacia de los sistemas de limpieza y desinfección de endoscopios flexibles. De hecho disponen de más canales inaccesibles que cualquier otro endoscopio utilizado en medicina convencional. Los canales

inaccesibles en gastroscopios son los de insuflación y lavado del objetivo. Algunos modelos de colonoscopio, además de estos dos canales, disponen de un canal de lavado intensivo del objetivo; los duodenoscopios utilizados para la colangiografía retrógrada endoscópica, además de los canales de insuflación y lavado del objetivo, tienen otro canal por el que discurre el cable de la uña que permite variar la posición de los catéteres utilizados para terapéutica. En los ecoendoscopios, además del canal de insuflación, de lavado del objetivo y del conducto del cable que permite accionar el deflector, hay otro canal no accesible a cepillos que es el que permite hinchar el globo que se utiliza para facilitar la transmisión de los ultrasonidos. Hay que señalar que los ecoendoscopios se utilizan cada vez con mayor frecuencia, ya que permiten la estadificación eficaz de los tumores de esófago, pulmón y páncreas, facilitando así la selección de los pacientes con indicación quirúrgica. En todos los endoscopios, los canales accesibles son los operativos y de aspiración. Estos canales pueden ser fácilmente cepillados para retirar restos orgánicos antes de iniciar la desinfección. La existencia de canales y áreas de escasa accesibilidad justifica que se hayan desarrollado métodos de limpieza que facilitan la retirada de materia orgánica. Estos métodos consisten en la aplicación asociada de detergentes y enzimas; la asociación ha demostrado ser eficaz para degradar las proteínas, que son los restos orgánicos que minimizan o impiden la acción de la mayoría de desinfectantes utilizados en la desinfección de alto nivel.

El lavado y desinfección de endoscopios consta de las siguientes fases sucesivas:

FASE 1: Lavado mecánico de las superficies externas e internas accesibles a cepillos
FASE 2: Lavado por arrastre con jabón enzimático de todos los canales (accesibles o no al cepillado) mediante un sistema de irrigación continuo
FASE 3: Aclarado del jabón enzimático utilizando agua estéril y el mismo sistema de irrigación
FASE 4: Inmersión en el desinfectante seleccionado a temperatura y tiempo preestablecidos con el sistema de irrigación de canales ya mencionado, de forma que el desinfectante esté en contacto con todas las superficies del endoscopio
FASE 5 : Aclarado
FASE 6 : Secado, a veces con la instilación de alcohol de 70 º .

Las sustancias desinfectantes usadas en desinfección de “alto nivel” han demostrado que *in vitro*, bajo condiciones idóneas de concentración, temperatura y tiempo de actuación, son capaces de conseguir una reducción de la carga bacteriana de más de 99.99% (Log 4). El lavado mecánico

con la retirada de restos orgánicos del material endoscópico ya comporta una reducción significativa de microorganismos que se evalúa en un Log 4; esta reducción se debe sumar a la obtenida con los desinfectantes de contacto. Así pues, el lavado mecánico con jabón enzimático seguido de la desinfección al poner en contacto las superficies del endoscopio con los productos desinfectantes, consigue el objetivo de obtener desinfección de "alto nivel". Se eliminan todos los microorganismos, aunque pueden sobrevivir algunas esporas bacterianas si están en gran cantidad.

1.11.3. Normas del lavado y desinfección de endoscopios

Las superficies internas accesibles deben cepillarse con catéteres, en cuyos extremos hay escobillones adecuados para la desincrustación y arrastre de restos orgánicos. Para los pocillos de las válvulas de la unidad de mandos se utilizan cepillos también especialmente diseñados para que estas áreas sean accesibles. Para los canales no accesibles, todos los endoscopios disponen de unos sistemas de irrigación que permiten que los detergentes fluyan a través del canal y por arrastre puedan movilizar los restos orgánicos. Después del denominado lavado mecánico deben retirarse los restos del detergente mediante un primer aclarado con agua. Este aclarado es fácil para las superficies externas y se realiza con el mismo sistema de irrigación que garantiza el flujo de agua a través de todos los canales de difícil acceso. Seguidamente se sumerge el endoscopio en una cubeta con la sustancia desinfectante durante el tiempo preestablecido como eficaz. Superado este período, se eliminan los restos de desinfectante, puesto que suele ser tóxico, mediante la instilación de agua libre de microorganismos (obtenida mediante filtración). Los filtros utilizados para obtenerla deben renovarse periódicamente. Para el secado puede utilizarse alcohol de 70º y aire a presión, que facilita la evaporación y consigue una mayor eficiencia en la desinfección (Anexo 1).

1.11.4. Lavadoras automáticas en la desinfección endoscópica

El lavado con lavadoras efectúa la mayoría de fases de forma automatizada, excepto el lavado mecánico inicial, que es manual. En general en las grandes unidades de endoscopia, donde se realizan más de treinta procedimientos en una sesión de mañana o tarde, la limpieza manual se realiza en dos etapas. La primera consiste en la retirada mecánica y grosera de los restos orgánicos del exterior mediante gasas o paños no abrasivos, seguida de la limpieza de los canales inaccesibles de insuflación y lavado del objetivo (se aprieta la válvula correspondiente de

la unidad de mando del endoscopio y se aspira luego una cierta cantidad de una solución de detergente enzimático accionando el pulsador correspondiente del mango del endoscopio). La segunda fase consiste en el cepillado de la superficie exterior y de los canales accesibles en el área específica de limpieza-desinfección.

Después de la limpieza manual se introduce el endoscopio en el sistema automático o subautomático de desinfección, que completa la desinfección de "alto nivel". En el sistema semiautomático (Anios®) los endoscopios deben cambiarse manualmente de cubetas para completar el proceso de desinfección, a diferencia de las lavadoras automáticas. El sistema manual y el sistema Anios® permiten seleccionar y cambiar fácilmente tanto los desinfectantes como los tiempos de cada fase. La mayor parte de lavadoras permite modificar los programas de lavado cambiando tiempos de contacto con el desinfectante y tiempos de las distintas fases de lavado. Con los sistemas manuales puede utilizarse el glutaraldehído al 2% (se encuentra en productos de Anios, Collado, Inibsa, Johnson & Johnson), soluciones de glutaraldehído-fenol a distintas concentraciones (Instrunet esporicida 30®), ácido peracético (Perasafe®), orto-ftalaldehído (Cidex OPA®) y desinfectantes de alto nivel sin aldehídos, como las soluciones de aminas terciarias (Korsolex®, Instrunet FA®, Darodor Sinaldehyd®). Algunas lavadoras como Medivators® pueden utilizar todos estos productos. Sin embargo otras no permiten cambiar el producto utilizado ni su concentración. Así Soluscope 2® y Olympus ETD2® utilizan glutaraldehído 0.125% a 60ºC y Steris® utiliza ácido peracético 0.2% a 56ºC, Johnson &Johnson está comercializando una lavadora automática ASP 5000® con el desinfectante ortoftalaldehído.

La eficacia de los productos desinfectantes se evalúa *in vitro*, pero también en pruebas denominadas "de uso" ("*in use tests*"), que permiten valorar la eficacia real en condiciones prácticas y modificar las desviaciones generadas por la práctica. En general, se considera que para conseguir una desinfección de "alto nivel" en endoscopia digestiva, la potencia del desinfectante debe ser algo mayor que en condiciones experimentales y esto puede conseguirse aumentando la concentración del desinfectante, la temperatura o el tiempo de contacto. Por otra parte, en la práctica el tiempo de contacto es crítico, puesto que no puede prolongarse excesivamente, ya que los endoscopios deben volverse a utilizar después de cada ciclo de desinfección.

Los sistemas manuales han demostrado su eficacia y están sujetos a un número menor de situaciones que puedan bloquearlo. Sin embargo, tienen una escasa trazabilidad y están más

sujetos a errores. Los sistemas automáticos se han diseñado para ser reproducibles y aplicar secuencialmente de forma automática todas las fases del proceso de desinfección. Estas fases son las siguientes: lavado por arrastre con detergentes y enzimas, aclarado de estos productos, desinfección por contacto en flujo continuo de todos los canales, accesibles o no, con el desinfectante seleccionado (durante el tiempo y temperatura preestablecidos), aclarado del producto desinfectante, potenciación del efecto desinfectante con alcohol del 70% en algunas máquinas automáticas (facilita también el secado posterior) y purgado de líquido y secado. Los ciclos automáticos suelen durar entre 30 y 45 minutos y suelen realizarse a temperaturas entre 20y 60ºC. No deben superar estos límites, puesto que los endoscopios están constituidos por plásticos, pegamentos y sistemas ópticos que son termosensibles y se alteran a temperaturas superiores a 60ºC.

Los métodos para valorar si se ha obtenido desinfección de "alto nivel" no están bien definidos, puesto que la definición de dicha desinfección únicamente indica que no debe haber formas vegetativas de bacterias en el control. El sistema de control bacteriano consiste en instilar 0.1 mL de suero fisiológico en los distintos canales del endoscopio a valorar después de la desinfección de "alto nivel" y sembrar el eluido en medios de cultivo líquidos o sólidos (placas de Petri); de esta forma pueden identificarse y cuantificarse los microorganismos (en caso de estar presentes) (Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities, 2003).

1.12. Prevención de brotes asociados a broncoscopios

Las publicaciones sucesivas sobre brotes asociados a técnicas endoscópicas, demuestran que los sistemas de limpieza y esterilización no siempre siguen la rigurosidad que se exige. Esto ha llevado a elaborar protocolos de actuación para el procesado de los broncoscopios. Las guías publicadas resumen estudios basados en diferentes campos sobre los que se puede actuar:

- Estudios de la flora natural de los endoscopios y la efectividad sobre ellas del lavado
- Estudios in vitro de la eficacia de los desinfectantes de alta potencia y de los métodos de esterilización de bajas temperaturas
- Estudios de desinfección sobre endoscopios simulados o inoculados artificialmente
- Estudios prácticos sobre endoscopios en uso
- Estudios derivados de los brotes y pseudobrotes descritos

La flora natural de los broncoscopios previa al lavado alcanza los 6,4 x10000 UFC/ml, sobre todo estreptococos y flora de vías aéreas superiores. En los endoscopios digestivos es mayor, entre 10^6 y 10^7 para los gastroscopios y 10^{10} para colonoscopios. La mayoría de estudios demuestran que estas cargas se reducen en unas 4 veces tras el lavado.

La agencia americana de los medicamentos (FDA) ha eliminado algunos desinfectantes de alta potencia para el procesado de endoscopios: glutaraldehido a > 2.4%, ortoptalaldehido al 0.55%, glutaraldehido al 0.95% con fenolfenato al 1.64%, peróxido de hidrogeno al 1% con ácido paracético al 0.08%, peróxido de hidrogeno al 7.35% con peracético al 0.23% y peróxido de hidrogeno al 7.5%. Los más utilizados en EEUU para el procesado de endoscopios son el glutaraldehido y el sistema automatizado que utiliza paracético (Steris System). Pese a ello, se han descrito pseudobrotes de gérmenes con resistencia a sustancias como el glutaraldehido.

A todo lo anterior se ha de añadir la necesidad de utilizar agua para lavados, aspirados y limpieza de estos sistemas lo que los hace más proclives aún a la sobreinfección bacteriana, sobre todo de gérmenes afines a estructuras que retengan la humedad como es el caso de *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha de considerar que el agua utilizada para estas técnicas al igual que la empleada en hemodiálisis debe ser estéril (menos de 10^{-6} UFC/mL y menos de 5 unidades de endotoxinas/mL) o en su defecto utilizar alcohol a 70º. Dejar un endoscopio durante 8 horas tras tener ya una o dos bacterias viables, puede suponer el crecimiento de miles de ellas (Muscarella, 2002).

1.13. Deficiencias asociadas a brotes vehiculizados por broncoscopios

Tal y como ya describe Weber et al. (2001), se han descubierto diferentes localizaciones dentro del aparataje, así como distintas fases del procesado del endoscopio, que pueden ser o actuar como reservorio de infecciones.

Srinivasen et al. (2003) realizó un estudio en Inglaterra, sobre los conocimientos que tenían los diferentes tipos de personal implicados de las técnicas de desinfección y procesamiento de los endoscopios. Como resultado se vio que un 65% no estaban familiarizados con las recomendaciones nacionales, y un 39% ni siquiera con las internas del hospital. Esto mejoraba un poco entre los que practicaban más de 20 broncoscopias al mes. El paso que menos seguían

de manera adecuada, era el enjuagado con alcohol. El aspirado con alcohol permite un secado mejor de la zona endoluminal, evitando que la humedad persista y aumente el crecimiento bacteriano. También se ha demostrado que es eficaz el comprobar que todo el proceso se ha realizado correctamente, el uso de un libro de registros para cada paciente, para determinar que pasos se han utilizado en cada desinfección. Tal y como recomienda este autor hay 2 pasos que son útiles en prevenir este tipo de contaminaciones: 1- vigilancia de todos los cultivos tomados por broncoscopio y 2- realizar cultivos periódicamente de los mismos broncoscopios.

Otros documentos y recomendaciones para el procesado de broncoscopios fueron los publicados por los CDC en 1998 y que podrían resumirse en los siguientes puntos:

- Cumplir estrictamente las instrucciones del fabricante para la desinfección.
- Instruir intensamente al personal sobre las técnicas más adecuadas de desinfección y del riesgo potencial si se modifican.
- Comprobar la compatibilidad de los endoscopios con los procesadores de desinfección automática y determinar si es preciso algún paso previo al procesado.
- Compara las instrucciones dadas por el endoscopio y por el fabricante del procesador
- Utilizar sistemas de secado final: alcohol seguido de aire
- Iniciar un sistema de control de calidad.

A éstas Sorin et al. (2001) recomiendan añadir:

- Explicar las fuentes potenciales de contaminación o limpieza inadecuada especialmente si se utiliza un sistema automático
- Utilizar marcaje por colores o el almacenaje en contenedores separados para diferentes sistemas de conexión.
- Utilizar un solo sistema endoscópico con diferentes aplicaciones para no variar los sistemas de conexión.
- Además de formar al personal en el hospital, hacerlo en la planta de fabricación.
- Documentar el endoscopio utilizado en cada técnica
- Crear un sistema de vigilancia rutinaria con cultivos aleatorios de los broncoscopios y cultivos de micobacterias de los reservorios acuáticos
- Si se detecta un problema de desinfección realizar un test de esterilización con previo inóculo antes de volver a utilizarlo.

Son distintos los motivos por los que los broncoscopios has estado involucrados en estos brotes (Tabla 2).

Tabla 2 Pseudobrotes hospitalarios vehiculizados por broncoscopios. (Adaptado de Weber et al, 2001)

Referencia	Año	Patógeno	Mecanismo contaminación
Weinstein et al.	1977	*Proteus spp*	Desinfección inadecuada
Dawson et al	1977	*Mycobacterium intracelulare*	Desinfección inadecuada de tubuladuras plásticas para recogida especimenes
Sammartino et al	1982	*Pseudomonas aeruginosa*	Desinfección inadecuada
Goldstein and Abrutyn	1985	*Bacillus spp*	Válvula de succión automática contaminada
Siegman-Igra et al	1985	*Serratia marcescens*	Desinfección inadecuada
Richardson et al	1986	*Bacillus spp*	Válvulas succión contaminadas, agua del grifo
Hoffman et al	1989	*Rhodotorula rubra*	Contaminación cepillos limpieza canales
Wheeler et al	1989	*Mycobacterium avium*	Válvulas de succión contaminadas
Nye et al	1990	*Mycobacterium chelonae*	Agua del grifo
Fraser et al	1992	*M chelonae*	Procesador automático contaminado
Gubler et al	1992	*M chelonae*	Procesador automático contaminado
Nicolle et al	1992	*Balstomyces dermatitidis*	Broncoscopio mal desinfectado
Whitlock et al	1992	*R rubra*	Fallo del sistema de secado y contaminación válvulas de biopsia
Bryce et al	1993	*Mycobacterium tuberculosis*	Procesador automático contaminado
Wandernbroucke-Graus et al	1993	*Serratia marcescens*	Tiempo inmersión inadecuado, agua del grifo, almacenaje sin secado
Bennet et al	1994	*Mycobacterium xenopii*	Desinfección inadecuada, agua del grifo, mal secado
Campagnaro et al	1994	*M chelonae*	Valvula succión contaminada, agua del grifo
Kolmos et al	1994	*Pseudomonas aeruginos*	Fallo canales de biopsia, staff inexperto
Maloney et al	1994	*M abscessus*	Procesador automático contaminado
Petersen et al	1994	*M abscessus*	Procesador automático contaminado
Hagan et al	1995	*R Rubra*	Canal succión contaminado , secado inadecuado
Takigawa et al	1995	*M chelonae*	Porcesador automático contaminado
Wang et al	1995	*M chelonae*	Procesador automático contaminado
Mitchel et al	1997	*Legionella pneumophila*	Aguda del grifo
Wallace et al	1998	*M abscessus*	Procesador automático contaminado
Wallace et al	1998	*M fortuitum*	Procesador automático contaminado
CDC[1]	1999	*M tuberculosis*	Fallo en la conexión al procesador de los canales de biopsia
CDC[1]	1999	*M avium intracellulare*	Uso de conectores distintos del fabricante
Strelzcyk et al	1999	*BAAR*[2]	Uso de conectores distintos del fabricante
Wilson et al	2000	*Aureobasidium spp*	Reutilización de material de uso único
Larson et al	2001	*M tuberculosis*	Procesador incompatible
Kressel and Kid	2001	*M chelonae, M mesophilicum*	Defectos en procesador

[1]CDC: Centres for Disease Control and Prevention [2]BAAR:Bacilos Acido- Alcohol Resistentes

Cuando se publicaron los primeros brotes asociados a las técnicas broncoscópicas, ya se advirtió por los CDC de los conflictos que se establecían entre los sistemas de esterilización automáticos y los broncoscopios por tener fabricantes distintos y el escaso entrenamiento del personal encargado de utilizar estas maquinas (CDC-MMRW, 1999). En cualquier caso existen defectos como se han descrito en las cistoscopias (Yardi et al., 2001) en los que la vía de infección esta relacionada con la reutilización de equipos que inicialmente están preparados para uso individual y que además no se esterilizan correctamente antes de aplicarlos a otro paciente.
La limpieza y desinfección de los broncoscopios deben seguir unas guías aplicadas a cada centro. La utilización de sistemas automáticos de limpieza para los broncoscopios mediante líquidos germicidas supone para algunos centros ganar en rapidez y en protección del instrumental, pero no están exentos del mismo tipo de riesgo de contaminación.

1.14. Brotes por *Pseudomonas aeruginosa* asociados a broncoscopios

Pese a todas estas indicaciones comienzan a existir publicaciones de brotes y pseudobrotes por *Pseudomonas aeruginosa* ocasionados por fallos en el sistema de desinfección de broncoscopios .

Como ya se ha comentado, no siempre que se detecta un incremento en el número de muestras en las que se identifica un microorganismo en el laboratorio, pueda traducirse en un aumento de las infecciones asociadas a dicho microorganismo. Por ello se determina que el incremento de la incidencia de detección de un microorganismo sin repercusión clínica (sin desarrollo de infección nosocomial) constituye un pseudobrote, mientras que si este aumento de la incidencia se corresponde con un aumento de las infecciones provocadas por el mismo, se produce un verdadero brote.

El primero de ellos lo describe Hussain en 1978 a raíz de la detección de 7 casos de infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* coincidiendo con la realización previa de una broncoscopia, hallando la fuente de contaminación en el sistema de aspiración de biopsia por no seguir las instrucciones del fabricante (Hussain, 1978). Pitten et al. (2001) estudia hasta 60 cepas, no especifica cuántos con infección nosocomial, es decir consideran casos también las contaminaciones. En el estudio de genotipos de las diferentes muestras coinciden todos los aislamientos pero con fenotipos (patrones de resistencias) muy diferentes.

En 2001, Sorin et al., describe un brote en el que se analizan 18 cepas con 3 casos de IN asociada a mal uso del broncoscopio por intercambio de los conectores. Utilizaban 8 endosocopios de diferentes fabricantes, entre los que intercambiaban los sistemas de conexión. Una vez comprobado que el material de endoscopia no estaba contaminado, se decidió corregir el déficit de conexiones, puesto que se trataba de modelos diferentes y precisaban de conectores diferentes. En 2003 Srinivasen et al. describen un brote en un gran hospital que llega a producir 39 casos de infecciones por *P. aeruginosa* que se solventó tras retirar un broncoscopio del que se sospechaba era el vehiculizador de la infección. Más recientemente, Corne et al. (2005), analiza un brote con 28 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* con 16 casos de infección asociados a defectos en dos broncoscopios que impedian su correcta limpieza. Utilizaban sistemas manuales de limpieza, lo que no impide que problemas como roturas o defectos en los canales internos de biopsia puedan llevar a la colonización de estas estructuras.

1.15. Pseudobrotes por *Pseudomonas aeruginosa* asociados a broncoscopios

A diferencia de los casos expuestos anteriormente la mayoría de publicaciones en las que se asocia la colonización de los broncoscopios a *Pseudomonas aeruginosa* analizan situaciones en las que no existe infección nosocomial asociada, es decir se tratan de pseudobrotes.

Así Sammartino et al. (1982) describe un pseudobrote en el que se detectan 11 cultivos obtenidos de lavados broncoalveolares (BAL) positivos para *Pseudomonas aeruginosa*, pero solo uno de los pacientes desarrolla infección (neumonía). Mejoró la esterilización realizándola con óxido de etileno para interrumpir el brote.

Del mismo modo en 1994 una publicación sueca analiza los 8 casos de cultivos de P*seudomonas aeruginosa* procedentes de muestras extraídas por un broncocoscopio de pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), sin que ninguno de ellos desarrollara infecciones (Kolmos et al., 1994). En este caso fueron los canales biopsia y succión los contaminados.

En el año 1997 Blanc et al. describieron 13 casos de cultivos positivos para *P. aeruginosa* procedentes del broncoscopio. La fuente eran las maquinas automáticas ya que el lavado manual posterior a su uso lo abortó, no habla de casos de IN.

Unos 6 años después, en 2003, se publica un brote en un hospital de Brasil en el que se recuperan 41 cultivos de muestras extraídas por broncoscopios, sin que existan infecciones a consecuencia de ello y detectándose la fuente en los líquidos utilizados y en el agua de las pilas empleadas en el lavado del broncoscopio. Tardaron casi dos años en eliminarlos (Silva et al., 2003).

Ese mismo año se publica un caso similar en el que el origen de la contaminación era el complemento de los broncoscopios utilizado para realizar biopsias, puesto que un defecto en el mismo impedía una correcta desinfección y se intercambiaron las de diferentes broncoscopios (Kirschke et al, 2003).

Más recientemente se ha publicado un brote asociado a contaminación de bloqueadores dentales por reutilización de los mismos (Kikuchi et al, 2006) (Tabla 3).

Como vemos la cadena de desinfección y limpieza puede verse afectada independientemente de los sistemas empleados. Así, de todos lo brotes y pseudobrotes descritos, Sorin et al.(2001) ,Blanc et al.(1997) y Kirshke et al.(2003) utilizan sistemas de procesado automáticos, el resto lo realizan manualmente. Incluso el brote que describen los dos primeros, ocurre cuando cambian el sistema de desinfección manual por el automático.

Tabla 3 Resumen de brotes y pseudobrotes intrahospitalarios por *Pseudomonas aeruginosa*.

Autor, año	Agente vehiculizador	Brote /Pseudobrote	Localización en UCI	Nº casos IN/ nº cultivos
Hussain,1978	Broncoscopio	Pseudobrote	No	1/8
Sammartino,1988	Broncoscopio	Pseudobrote	No	1/1
Blanc , 1997	Broncoscopio	Pseudobrote	No	0/35
Verweij,1997	No detectada	Pseudobrote	Si	0/10
Sorin,1998	Broncoscopio	Pseudobrote	No	3/18
Pitten ,1998	Broncoscopio	Brote	Si	Nc[1]/60
Berrouane,2000	Bañera	Brote	No	7/7
McNeil,2000	Higiene manos	Brote	No	16/16
Yardy,2001	Cistoscopio	Brote	No	7/7
Bukolm,2002	Pilas de agua	Brote	Si	13/23
Engelhart,2002	Superficies limpieza	Brote	No	6/6
Peña,2002	Cistoscopio	Brote	No	27/59
Silva, 2003	Broncoscopio	Pseudobrote	No	0/41
Kirschke, 2003	Broncoscopio	Pseudobrote	No	1/66
Srinivasen,2003	Broncoscopio	Brote	No	39/414
Majudmar,2004	Medidas higiénicas	Brote	Si	4/4
Crespo,2004	Diversos	Pseudobrote	No	nc/54
Fraser,2004	CPRE	Brote	No	3/3
Corne, 2005	Broncoscopio	Brote	No	16/28
Deplano, 2005	No descritas	Brote	Si	9/16
Kikuchi, 2006	Protectores dentales	Brote	Si	14/28
Diaz Granados, 2009	Broncoscopio	Pseudobrote	Si	Nc/12

[1]Nc: no contabilizados

1.16. Metodología en el estudio de brotes de infección nosocomial

El estudio de un brote está sujeto a la evolución del mismo. La aparición de nuevos casos y el análisis sucesivo de los factores implicados, hace que pueda ser necesario modificar el diseño inicial del estudio del brote a lo largo de la duración del mismo. Una vez identificada la población de riesgo podremos definir el tipo de estudio que mejor rentabilidad aporte en eficacia a la hora de analizar la hipótesis planteada.

No existe una definición universal para determinar el número de casos necesarios para iniciar la investigación de un brote. Las características de la enfermedad, el número de casos implicados, la gravedad de los mismos o la letalidad de la enfermedad y los recursos humanos disponibles son factores que hay que tener en cuenta para decidir si se realiza el estudio de un brote epidémico (Halley et al.,1996).

1.16.1. Estudio caso- control

Los estudios caso-control son retrospectivos. Se selecciona la población que presenta la enfermedad (casos) y se elige una muestra a partir de una población que no la presenta (controles). Seguidamente se compara los niveles de las variables predictoras en las dos muestras, para determinar cuáles se asocian al desenlace de la enfermedad. Con una serie de casos se pueden identificar factores de riesgo evidentes si se aprovecha el conocimiento previo de la prevalencia de esos factores en la población general.

Una de las grandes ventajas de este tipo de estudios es la gran cantidad de información que aportan a partir de un número relativamente pequeño de individuos. Son mucho más eficientes que los restantes diseños para investigar enfermedades raras o que poseen un periodo de latencia muy largo entre la exposición y la enfermedad. El carácter retrospectivo de los estudios caso-control, así como su capacidad para examinar un gran número de variables predictoras, determina su utilidad para generar hipótesis sobre las causas de la aparición de nuevos brotes de enfermedad. Permiten hacerlo de una manera más rápida y con menos coste.

Los estudios caso-control no pueden aportar estimaciones de la incidencia o la prevalencia de una enfermedad, ya que la proporción de individuos estudiados que presentan la enfermedad está determinada por el número de casos y de controles que el investigador opta por incluir en la

muestra y no por sus proporciones en la población. Tampoco permiten determinar el riesgo atribuible ni el exceso de riesgo. Sólo puede estudiarse un desenlace (presencia o ausencia de enfermedad) mientras que los estudios de cohortes pueden investigar cualquier número de efectos o desenlaces. Tienen mayor susceptibilidad de incurrir en sesgos. Son los derivados fundamentalmente de la selección de la muestra de controles, ya que la aleatorización de la misma impide realmente que entren todos los pacientes que sometidos a la misma exposición de riesgo desarrollarían la enfermedad. Otros sesgos que presentan son los de supervivencia, y en la medición diferencial, puede faltar información al realizarse el análisis retrospectivamente.

Un caso especial es el de los diseños de casos y controles anidados. Este tipo de diseño es similar al anterior pero realizado dentro de una cohorte, ya sea de manera prospectiva o retrospectiva. Primero se identifica una cohorte de individuos que contenga un número suficiente de casos para proporcionar un poder estadístico adecuado. Tras definir el desenlace de interés, se identifican los individuos de la cohorte que ya lo han presentado (casos), seleccionando a posteriori una muestra probabilística de individuos que dentro de la cohorte no han presentado el evento (controles). Por cada caso, se aparejan miembros de la cohorte que están sujetos a los mismos riesgos que los casos en el mismo momento. Cuando el número de casos es pequeño, las tasas de Odds ratio se equiparan al riesgo relativo. Se evita el sesgo de aleatorización ya que incluyen todos los casos y pueden abarcar incluso los fallecidos, además al hacer coincidir prácticamente la población seleccionada con el total de la cohorte permite obtener tasas de densidad de incidencia (Austin et al., 1994)

Se pueden utilizar para el estudio de brotes nosocomiales debido principalmente a que son rápidos y de menos coste, en comparación a otros tipos de estudios epidemiológicos. Además permiten analizar múltiples factores relacionados con la patología a estudio junto con la hipótesis de trabajo. La selección de controles debería realizarse entre la población hospitalizada (ya por definición pequeña) y con criterios de emparejamiento que equipararan a los dos grupos en cuanto a variables que influyan en la frecuencia de aparición de la enfermedad. A la hora de aparear casos y controles se necesita una muestra que permita dar una significación estadística clara y por ello se recomienda un número de cuatro controles por caso, lo que facilita que el estudio tenga la suficiente potencia (Samet J. et al.,1994)

Otro caso particular de los estudios caso-control son los llamados estudios de comparación caso-caso. En ellos, los grupos a comparar presentan la misma enfermedad. En este trabajo, decidimos aplicar esta metodología utilizando pacientes con infección esporádica por *P. aeruginosa* como controles-caso frente a los pacientes con infección por *P. aeruginosa* epidémica como caso.

1.16.2. Estudio de cohortes

Otro tipo de diseño epidemiológico que se utiliza en el estudio de brotes es el estudio de cohortes.

Los análisis empleados clásicamente en el estudio de brotes son los de cohortes retrospectivos o ambidireccionales. El diseño es básicamente el mismo que un estudio prospectivo: se efectúa un seguimiento de un grupo de individuos a lo largo del tiempo, midiendo las posibles variables predictoras al principio, y luego se determinan los desenlaces que se han producido. La diferencia es que la reunión de la cohorte, las mediciones iniciales, el seguimiento y los desenlaces se produjeron en el pasado.

Pueden establecer con seguridad que las variables predictoras precedieron a los desenlaces. Todos los individuos (casos y no casos) proceden de la misma población. Por tanto no existirá sesgo en la medición de las variables predictoras por el conocimiento de qué pacientes posteriormente presentaron el resultado de interés. Así como tampoco presentan sesgos derivados de la selección de casos y controles a partir de los distintos orígenes. La principal desventaja es que los datos disponibles pueden no incluir toda la información necesaria para contestar a la hipótesis planteada.

Las medidas estadísticas a utilizar en este tipo de estudios varían con respecto a los caso-control, ya que se mide la fuerza de asociación con el factor de exposición calculando incidencia de la enfermedad a estudio y posteriormente el riesgo relativo en lugar de la odds ratio que sólo supone una aproximación a la incidencia.

En un brote de infección nosocomial la totalidad de los casos se reúne una vez concluido el mismo, por ello los diseños epidemiológicos más frecuentemente utilizados para su estudio son

los estudios casos-control o los estudios de cohortes retrospectivos. En algunos casos se realiza durante la evolución del brote una evaluación continua del número de casos que va apareciendo y un estudio ambiental para intentar detectar su probable foco, por ello a este tipo de estudios se les asocia el término ambidireccional, se trata de un estudio de cohortes retrospectivo propiamente dicho, junto a un estudio ambiental prospectivo y de vigilancia ante la aparición de casos potenciales (Ruiz et al.,2001).

1.17. Costes de la IN

1.17.1. Importancia económica de la IN

La estimación de costos directos e indirectos asociados a la IN varía ampliamente dependiendo de los distintos sistemas de salud, la población a estudio y las medidas de costos econométricos e infraestructura epidemiológica de cada área. En el gasto empleado en cada paciente siempre hay que implicar unos gastos fijos o directos constituidos por el gasto en personal de plantilla, administrativos, mantenimiento del hospital, calefacción, lavandería, alimentación e incluso seguridad. Además, unos gastos indirectos o variables que son los constituidos por la medicación, material fungible, hemoderivados y pruebas diagnóstico terapéuticas a realizar dependiendo de la situación del paciente. El primer apartado es difícilmente modificable por la actuación médica, sin embargo el segundo puede ser modificable si actuamos sobre procesos evitables en el paciente derivados de su hospitalización, como es el caso de las infecciones nosocomiales.

En los EEUU las IN alcanzan a unos 2 millones de pacientes al año con un coste aproximado de entre 10 y 20 billones de dólares (Hugonnet et al, 2004). Los pacientes que son sometidos a VM, la mantienen aproximadamente el 50% del tiempo que están ingresados en UCI, alcanzando tasas de neumonía por 1000 días de VM del 7,5 en caso de pacientes médicos y del 13,6 de pacientes quirúrgicos, por lo tanto esto supone un aumento de la morbilidad, estancia y tasas de mortalidad (Warren et al, 2003). Entre los factores que influyen en la alta mortalidad de la IN en UCI se han evidenciado: los días de intubación, el tipo de patología de base y la administración previa de antibióticos. Las causas que se han identificado como principales responsables en el incremento del gasto han sido en todos los casos, el aumento de los días de estancia en UCI

atribuidos sobre todo a las infecciones adquiridas, así como la necesidad de mantener la ventilación mecánica durante más tiempo.

1.17.2. Estudios de costes

Sólo una proporción de las infecciones nosocomiales son evitables, estimándose porcentajes entre el 15 y el 32%. En un análisis presentado de un grupo de hospitales de Australia se comprobó que el evitar un 10% menos de las IN supondría un ahorro de 6 millones de dólares para el estado, y 850.000 dólares para el presupuesto de los hospitales implicados. El cómputo total de gasto en pacientes con IN en Nueva Zelanda representó 23 y 38 millones de dólares respectivamente, según tuvieran diagnósticos médicos o quirúrgicos (Graves et al, 2003).

La estimación del coste de un ingreso hospitalario es difícil de calcular de una manera objetiva por la gran variabilidad de sistemas de gestión sanitaria que existen en el mundo. En nuestro país predomina el sistema de financiación pública. El gasto de los procesos se calcula según los diagnósticos y procedimientos que se les impute. Así existen unos precios estipulados por diagnóstico (p.ej. apendicetomía) o por pruebas individuales (p. ej hemograma) que se retribuyen al hospital desde unos fondos públicos. Esto no quiere decir que el coste estipulado "standard" de realizar un hemograma sea el real. En un paciente A intervendría un enfermero, que a su vez utilizará una jeringuilla, un trozo de algodón, un tubo de laboratorio, una cantidad de material de procesado, un papel de impresión, etc….pero en un paciente B pueden ser necesarias dos extracciones, con lo que el precio de B será mayor. El precio "standard" se extrae de unas medias (A+B)/2, así el precio pagado es la multiplicación del precio "standard" x nº de hemogramas, pero el precio real sumado de cada uno individualmente sería menor. Del mismo modo el precio asignado a cada procedimiento viene calculado realmente por el precio medio de las estancias ocasionadas por estos diagnósticos en el hospital (media de todas las estancias causadas por las apendicetomías divididas entre el número de apendicetomías), lo que aún vulnera mucho más el precio real, entre otras cosas porque no siempre se codifican todos los diagnósticos y nunca un paciente es igual a otro, por lo que el mismo diagnóstico en uno y otro ha podido implicar el mismo número de días pero no el mismo número de pruebas ni de tratamientos. Es decir, que el coste asociado a los diagnósticos no viene determinado únicamente por las estancias.

Prácticamente todos los estudios de coste que se han publicado han sido desarrollados en Estados Unidos, donde el sistema de salud difiere en muchos aspectos del nuestro. Todos los estudios se basan en comparaciones hechas entre pacientes que sufren un proceso añadido por el hecho de la hospitalización frente a aquellos que no lo padecen, siendo la mayoría de estos procesos infecciones nosocomiales en UCI, puesto que son los departamentos en los que se producen con mayor gravedad y conllevan el mayor coste hospitalario.

Para realizar el cálculo de este gasto se han empleado diferentes esquemas según el sistema sanitario. Siempre se realiza un cálculo del gasto que se emplea por paciente y día (estancias) en cada hospital, ya que esto difiere de unos hospitales a otros y en base a las estancias obtenidas se realizan los cálculos finales. En contraposición a esto existe una manera de cálculo conocida coloquialmente como microcostes, en el que el análisis del coste se realiza en base al calculo de cada uno de los procesos implicados: estancias, técnicas diagnósticas empleadas y fármacos utilizados (Stone et al., 2005; Safdar et al, 2005).

Un ejemplo de este tipo de análisis es el descrito por Warren et al. (2003), en el que se realiza el cálculo de los gastos de cada paciente teniendo en cuenta gastos fijos directos (p. ej. personal de plantilla) y gastos variables indirectos (p. ej. pruebas diagnósticas) por departamento, atendiendo a los códigos por diagnóstico y procedimientos que se generan en los servicios donde ha estado ingresado. El resultado, de cualquier forma, se realiza en base al costo por día de estancia, determinando que en aquellos pacientes que desarrollan, p. ej., una NAVM se añadió un coste de 48.000 dólares. La diferencia de costos con respecto a los no infectados variaban de los 36.000 a los 60.000 dólares. En proporción superaron en gastos de alojamiento y enfermería (48 vs 44%), farmacia (18 vs 15%) y terapias respiratorias (5 vs 4%) con respecto al total del gasto. Al realizar un análisis de regresión lineal múltiple para calcular el costo atribuible a la NAVM del total del ingreso resultó de media 11.897 dólares.

Este análisis permite ajustar más el coste atribuido a procesos concretos como puede ser la infección nosocomial. Safdar et al. determinaron el coste añadido atribuible al desarrollo de NAVM en una UCI estadounidense en 10.019 dólares en 2005 (Safdar et al, 2005). También es en EEUU el estudio publicado por Roberts et al.(2003) en el que se determina el coste por paciente en UCI sin desarrollar IN en 7.338 dólares mientras que el coste medio de los que si la desarrollaron fue de 25.638 dólares .

De cualquier forma los modelos de cálculos varían tanto como los sistemas donde se publican. En Francia se han desarrollado sistemas que permitan calcular el costo de los pacientes ingresados intentando separar a todos aquellos procesos que suponen un gasto fijo del variable, calculando que el primero supone un 25% del coste total del ingreso (Chaix et al, 1999). Del mismo modo esto puede ser extrapolable de otro estudio desarrollado para calcular el costo de los procesos sépticos en UCI. Establecen un sistema propio para calcular el costo por paciente teniendo en cuenta el gasto directo en material así como los códigos por técnicas realizadas y las veces que éstas se llevaban a cabo, introduciéndolo en unas tablas de cálculo (Omega score). En él se estima el costo de la estancia de un paciente médico, (sobre los que no se realizan intervenciones quirúrgicas), en UCI alrededor de los 12.000 dólares si no desarrollan ningún tipo de IN. Este gasto también se triplica si desarrollan una sepsis durante su estancia, entre 39.908 y 44.851 dependiendo de tener sepsis o shock séptico (Brun-Bruisson et al, 2003).

Un grupo suizo consideró primero el costo de las estructuras internas (incluyendo el total de servicios) del hospital conjuntamente con otros centros. Posteriormente tuvieron en cuenta el gasto total en procedimientos y los dividieron entre el número total. Así se consideró una unidad de gasto que se multiplicó según el número de procesos que haya utilizado cada paciente. También utilizaron una escala similar a la francesa para considerar los procesos utilizados en el grupo control de pacientes. Los pacientes sin desarrollo de algún tipo de infección alcanzaron un coste estimado de 6.691 dólares. El costo de los pacientes con NAVM tuvo una mediana de 24.727 frente a 17.438 dólares de los controles, con un costo atribuible a las NAVM de 10.450 dólares. El porcentaje de costo atribuible a la estancia era el mayor porcentaje, seguido del gasto de laboratorio y por último de técnicas de imagen (Hugonnet et al, 2004). En sistemas tan lejanos como puede ser Taiwan el gasto fijo asciende al 85% del gasto (Harris et al, 1999).

Pero aún son escasos los análisis que identifican los factores que influyen independientemente en los costes para poder actuar sobre situaciones. Así por ejemplo es interesante el análisis de costes atribuibles a microorganismos multirresistetes. Entre los pocos publicados destaca el análisis que realizan Cosgrove (2006) sobre diferentes estudios acerca de IN provocadas por gérmenes con cepas sensibles y MR. En todos existe un incremento del coste entre las cepas MR.

En un análisis de las publicaciones en las que se realizan análisis de coste, la mayoría son análisis centrados únicamente en el costo hospitalario. Se recomienda que el análisis de costes

se haga teniendo en cuenta también el coste en dólares ganados por año de vida ganado (QALY) o la repercusión social y no solo a nivel hospitalario, puesto que puede existir un sobrecoste en el control de un problema infeccioso que a la larga beneficia si el sujeto vuelve a ser "útil" (Stone et al,2005).

1.17.3. Costes en España

A lo largo de estos últimos 10 años han aumentado las publicaciones que intentan calcular los costes de estos mismos procesos en nuestro medio, en parte, relacionado con el interés creciente en ajustar los gastos sanitarios.

En 1996 un grupo del hospital de Bellvitge analiza la estimación de coste en relación a dos parámetros, las estancias y los costes alternativos por procedimientos. Para el cálculo de este último se analizaron los diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados como consecuencia de presencia de infección nosocomial, así como se facilitó el gasto en hosteleria diario por cama, gasto por hemograma, bioquímica generales, cultivos microbiológicos, radiografías simples, ecografía abdominal, tomografía axial computerizada, endoscopia, sueroterapia y antibióticos. Tras evaluar la prolongación de estancias en distintos grupos de IN, se evidenció que los grupos con IN prolongaban la estancia entre 7 y 10 días, lo que se traducía en un incremento de las medianas del gasto por estancias, con una diferencia entre casos y controles de 310.000 pts, mientras que cuando se calculó, por medio de costes alternativos, esta diferencia era de 220.546 ptas. En nuestro sistema de salud no existe un cálculo estricto de cada procedimiento y el gasto estimado de hosteleria está sobrevalorado. De cualquier forma, el gasto por estancias no refleja las verdaderas perdidas asociadas a infección, ya que la prolongación de éstas no supone pérdidas económicas si no se añaden gastos alternativos (Peña et al, 1996).
En 2002 en un centro gallego se realizó un análisis retrospectivo del coste atribuible a bacteriemias nosocomiales. La mediana de estancia de casos y controles fue de 36 frente a 15 días. Se observaron diferencias significativas en prolongación de estancias, cálculo de coste por estancias, cálculo de coste por farmacia, coste por estudios microbiológicos, análisis clínicos y radiología. La diferencia de costes en medianas entre el cálculo realizado por estancias y por costes añadidos fue de 4.424 y 4.744 euros respectivamente (Morano et al, 2002).

En 2003 en un articulo se publican datos de incremento de coste asociados a infección urinaria nosocomial, en el que se detecta sólo un incremento de 3 días de estancia entre los pacientes

con infección, suponiendo sin embargo una diferencia significativa únicamente entre el consumo de pruebas bacteriológicas (Moris de la Tassa et al, 2003).

Un estudio interesante es el realizado en un centro privado catalán con 400 camas, en el que se analiza el cálculo de gastos atribuibles a infección quirúrgica de dos procedimientos, apendicetomía y colectomía. En este centro los servicios de contabilidad analizaron los costes tanto por estancias como por gastos atribuibles, entre los que si se pueden diferenciar los derivados de material, pruebas complementarias, honorarios de personal y farmacia. Si se produjera una retribución e incentivación económica hospitalaria según reducción de gasto, el estudio de estos parámetros se haría más necesario, ya que la reducción de estancias globales es mas difícil que ajustar que la reducción de costes por procedimientos (Rios et al, 2003).
En el estudio de Rello (Rello et al, 2003), el costo total por ingreso de un paciente en UCI de nuestro país, con una NAVM alcanzaba en 1999 a más de 40.000 dólares.

Pero pese a todo ello siguen siendo escasos los análisis de costes en nuestro medio, escaseando aún más aquellos que profundicen sobre los aspectos de la infección nosocomial que independientemente de la prolongación de la estancia puedan influir en el incremento de costos.

1.18. Justificación

Tras todo lo anteriormente expuesto, inferimos que la infección nosocomial supone un problema epidemiológico y social importante. Al mismo tiempo, el incremento del coste asociado a los procesos infecciosos en UCI, los convierten en objetivo de los sistemas de salud como prioridad en las políticas de control del gasto sanitario. Dentro de todos los procesos que agrupa el término Infección Nosocomial, se encuentra el conformado por los brotes intrahospitalarios asociados a procesos invasivos. Por esto, la identificación de los principales factores asociados al comportamiento epidémico de las infecciones y la confirmación de las causas de un brote epidémico deben contribuir a una mejora de la morbimortalidad de los pacientes ingresados, de futuros pacientes y de la eficiencia de los recursos sanitarios disponibles.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1. Hipótesis

Pseudomonas aeruginosa, en contexto epidémico, se asocia a mayor frecuencia y severidad de complicaciones así como de mayor letalidad que en situación esporádica.

2.2. Objetivo principal

Valorar el impacto de cepas epidémicas de *Pseudomonas aeruginosa* en la letalidad de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en una Unidad de Cuidados Intensivos.

2.3. Objetivos primario

Calcular el impacto clínico de los índices de morbimortalidad atribuibles a la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

2.4. Objetivos secundarios

- Establecer los factores asociados a *Pseudomonas aeruginosa* con comportamiento epidémico.
- Estudiar los potenciales factores de riesgo en el desarrollo de un brote de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y su letalidad.
- Establecer el origen mono o policlonal de las cepas implicadas en el brote.
- Estudiar el impacto clínico y económico del brote epidémico de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa.*
- Comparar la letalidad asociada a *Pseudomonas aeruginosa* con carácter epidémico frente a las infecciones esporádicas

.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. Diseño del estudio

Estudio de comparación caso-caso para comparar el comportamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (endémica vs epidémica) y estudio de cohorte retrospectivo (para estudiar el brote).

3.1.1. Ámbito de estudio

Se desarrolló en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de La Ribera (Alzira-Valencia). El Hospital Universitari de La Ribera es un centro hospitalario de referencia comunitario con 302 camas, 22 de las cuales se localizan en UCI. De las 22 camas, existen 2 de aislamiento y el resto se ubican en un espacio común.

3.1.2. Periodo del estudio

El periodo de estudio comprende seis años consecutivos desde la detección del brote epidémico incluyendo el periodo comprendido desde 1/7/03 al 31/12/08, ambos inclusive.

3.1.3. Población a estudio

La población en la que se desarrolló el estudio incluyó a todo paciente ingresado en UCI que necesitara ventilación mecánica durante más de 48h.

3.1.3.1. Definición de casos

3.1.3.1.1. Caso epidémico: pacientes con cualquier tipo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* diagnosticado al menos 48h tras el ingreso en UCI durante el periodo del brote.

3.1.3.1.2. Caso esporádico: paciente ingresado en UCI durante el periodo del estudio diagnosticado de infección por *Pseudomonas aeruginosa* con carácter esporádico tras 48h de su ingreso en UCI.

3.1.3.1.3. No caso: todo paciente que no desarrolló infección por *P. aeruginosa* durante el periodo del brote.

3.1.3.2. Selección de casos epidémicos

Los casos se seleccionaron a partir de la base de datos de Control de Infección donde se registra diariamente todo nuevo caso de infección nosocomial.

Los casos probables nuevos se detectaron mediante visita periódica, donde las enfermeras o, en ocasiones, los facultativos de otras especialidades consultan por la sospecha o la presencia de una infección. Los días en que no se realiza visita se revisa la historia clínica informatizada (lunes, miércoles y viernes) de todos los pacientes ingresados verificando por orden: evolución clínica, constantes vitales, exploraciones complementarias (microbiología, bioquímica general sanguínea, Rx, TAC, etc.) y tratamientos aplicados. Una vez detectados estos casos probables, se solicitó al servicio de microbiología que conservara las muestras hasta identificarlos como definitivos o no.

3.1.3.3. Selección de controles/no caso

Para el análisis del brote se realizó una selección de controles anidados en la cohorte de estudio con el objetivo de conseguir dos subgrupos de población dentro de la cohorte lo más homogéneos posibles. Se decidió igualar ambos grupos en relación a factores de riesgo conocidos y asociados a la enfermedad objetivo del estudio, en este caso infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Dado que la ventilación mecánica prolongada es un factor predisponente a este tipo de infecciones, ampliamente descrito en la literatura científica, y que el grupo de casos fue en su totalidad sometido a este factor de riesgo, se decidió seleccionar controles que ya presentaran esta característica, es decir, fueran pacientes ingresados en UCI e intubados durante más de 48h. La elección del periodo superior a 48h haría coincidir a todos aquellos susceptibles de desarrollar infecciones nosocomiales.

Se solicitó al departamento de sistemas un listado de los pacientes ingresados en la UCI en el periodo del brote. Este se proporcionó en forma de documento excel, en el que se asociaba la fecha de ingreso y alta con el número de historia clínica de 226 pacientes. Esto nos permitió realizar una selección en tres fases:

1. Eliminar los casos confirmados (17)
2. Se seleccionaron tres controles por cada uno de los casos, siempre que fueran pacientes con VM mayor de 48h. De este modo serían necesarios 24 controles del mes de Julio, 18 de Agosto y 9 de Septiembre, para completar un total de 51 controles. En el mes de Julio sólo se seleccionaron 23 pacientes que cumplieran requisitos, por lo que el número total de controles fue de 50.

3.1.3.4. Selección de casos esporádicos

La selección de los casos esporádicos se realizó de la misma forma que la de los casos epidémicos.

3.2. Variables a estudio

Se recogieron los datos demográficos, factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos para infecciones nosocomiales, multirresistencia, uso de antibióticos y evolución de la enfermedad.

3.2.1. Para estudio descriptivo, análisis de factores de riesgo, análisis microbiológico, impacto clínico y estudio de invasivos del periodo del brote:

- Datos generales:

Edad (años)/ Sexo (Hombre/Mujer)/
Estancia previa en hospital (días): días previos a su ingreso en UCI
Estancia UCI (días): desde ingreso hasta alta
Ubicación: box/es durante el ingreso
Contacto: paciente ingresado al menos durante 24h compartiendo la misma habitación que un caso.
Muerte.

Causa de muerte relacionada con la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

- Episodios infecciosos: Primera infección: Según definición de los CDC (Anexo 2)

Muestras con cultivo positivo: muestra biológica de dónde se aisló la bacteria

Microorganismo aislado: fenotipo y genotipo en caso de *Pseudomonas aeruginosa*.

Otras infecciones: Se recogieron aquellas infecciones que se diagnosticaron con 15 días de diferencia entre sí.

- Factores Intrínsecos:

Escalas Charlson /Apache II

Existencia o no de solución de continuidad cutánea: quemaduras, heridas quirúrgicas, dermatitis o úlceras.

Existencia o no de neoplasia sólida y/o hematológica

Existencia o no de Inmunodeficiencia adquirida: Infección por VIH/ neutropenia / corticoides / quimioterapia

Politraumatizado al ingreso

Transplantado previamente: riñón, hígado, corazón o pulmón

Necesidad de hemodiálisis

Cirugía al ingreso y tipo: Neurocirugía, Traumatología, Ap. Digestivo, Cir. Cardiaca, Cir. Vascular, Urología o Cir.Torácica

Existencia o no de diabetes mellitus

Antibiótico previo y días administrados

Niveles de albúmina (rango en gr/dl)

- Factores extrínsecos:

Dispositivos invasivos: Catéter venoso periférico, Catéter venoso central, Catéter arterial, Sonda vesical, Sonda naso-gástrica,

Ventilación mecánica, y duración

Broncoscopia y otras endoscopias,

Tubos drenaje

Nutrición parenteral

Traqueostomía

- Medidas de aislamiento: aislamiento de contacto/respiratorio/otro tipo de aislamiento.

3.2.2. Para análisis de estimación de costes del periodo del brote:

Se solicitó al departamento de calidad listados en documentos excel en los que indicara los siguientes datos:

- la fecha de ingreso y alta de UCI de los pacientes incluidos en el estudio,
- las pruebas diagnósticas realizadas a cada uno de ellos en los apartados siguientes:

  Laboratorio: hemograma, bioquímica sérica, bioquímica orina, microbiología, serologías, coagulación, marcadores tumorales, marcadores celulares, tóxicos.

  Radiología

  Servicios Centrales (Tabla 39 Anexo)
- los fármacos consumidos y las dosis consumidas de cada uno.

Con ello se extrajeron las estancias en días de cada uno de los pacientes, así como el número de exámenes diagnósticos por cada paciente, y por último la dosis total de cada fármaco consumidos por cada uno.

A través de los datos estipulados por la Conselleria de Sanitat en el Diario Oficial de la Generalitat Valenciana (Ley 11/2002, de 23 de diciembre, de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat Valenciana. En: Diari Oficial de la Generalitat Valenciana 31 12 2002 Nº 4409; 33761-33766), se consiguieron:

- Precio por día de estancia en UCI

Precio por cada una de las pruebas diagnósticas (Tabla 37 Anexo).

A través del Servicio de Farmacia de nuestro hospital, se pudo determinar el coste atribuido a cada fármaco por dosis, así como las dosis administradas por paciente. Ello nos proporciono:

- Precio por dosis total de cada uno de los fármacos administrados (Tabla 38 Anexo).

3.2.3. Para la comparación de la situación epidémica y la situación esporádica

Se recogieron las variables de sexo, edad, días de estancia en UCI, estancia hospitalaria, APACHE II, días de VM, exposición a broncoscopia, mortalidad y tipo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (epidémica vs esporádica).

3.3. Base de datos

Los datos de los apartados 3.2.1, 3.2.2 y 3.2.3 se incluyeron en dos bases de datos, una clínica y otra de costes, utilizando el programa Microsoft Access.

3.4. Análisis :

3.4.1. Estudio de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* epidémica en comparación con la esporádica

- Los datos se resumieron mediante estadística descriptiva.
- Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores de riesgo potenciales asociados al comportamiento epidémico de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan–Meier para determinar la letalidad por *Pseudomonas aeruginosa* de comportamiento epidémico frente a la infección esporádica, utilizando el test log rank.
- Posteriormente, los factores de riesgo se incluyeron en un modelo de regresión de Cox para calcular el efecto de las dos situaciones, independientemente de otros factores, en la evolución de los casos.

3.4.2. Para el estudio de los factores de riesgo asociados a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo del brote se realizó:

- Un análisis descriptivo de las variables de estudio,
- Un análisis bivariante, en el que se utilizaron los test de Chi o el test exacto de Fisher para comparar variables categóricas y el test t de Student para la comparación de variables continúas.
- Un análisis estratificado, utilizando la variable días de ventilación mecánica en forma categórica para determinar posibles asociaciones entre la duración de la VM y el desarrollo de la infección y/o la letalidad.
- Un análisis de regresión logística, para establecer de forma independiente las asociaciones entre los casos y los factores de riesgo estudiados y entre la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la letalidad. Como medida para estimar la magnitud de las asociaciones entre las variables de exposición y resultado se calcularon los riesgos relativos (RR).

3.4.3. Para el cálculo de costes se realizó:

- Cálculo de costes por días de estancias (días x precio estancia en UCI en 2003)
- Cálculo de costes por técnica de microcostes: identificación y registro detallado de todos los procedimientos realizados sobre cada paciente ingresado en la UCI (pruebas diagnosticas/terapéuticas y fármacos), para así determinar el costo asociado a los procesos realizados. (Stone et al., 2005; Safdar et al., 2005)

- Para la predicción del coste medio y estancia media en la UCI atribuible a la infección por *P. aeruginosa* (casos), se identificaron los factores de riesgo implicados en el incremento del coste y se evaluó el impacto de cada uno en el cómputo total del gasto ocasionado por el brote. Para ello se aplicaron diferentes análisis estadísticos:
  - Un análisis descriptivo de las variables de estudio,
  - Un análisis bivariante, en el que se utilizaron los test de Chi cuadrado o el test

exacto de Fisher para comparar variables categóricas y el test de la suma de rangos de Wilcoxon y de Kruskal-Wallis para la comparación de variables continúas.

- Un análisis estratificado, utilizando la variable días de ventilación mecánica en forma categórica para determinar posibles asociaciones entre la duración de la VM y el coste total
- Un análisis de regresión lineal múltiple, para la predicción del coste medio y estancia media en la UCI atribuible a la infección por *P. aeruginosa* (casos). Se utilizó una transformación logarítmica de la variable dependiente tras comprobar que el coste total y la estancia en UCI no seguían una distribución normal. El coeficiente de regresión de cada variable se multiplicó por el valor de cada variable del modelo. Se utilizó una transformación antilogarítimica para calcular el coste medio y estancia media ajustados, atribuibles a la infección por *P. aeruginosa* (casos) y resto de variables incluidas en el modelo de regresión.

Todos los tests estadísticos se consideraron estadísticamente significativos cuando el nivel de significación de P fue inferior a 0.05 de forma bilateral. Todas las estimaciones de resultados se presentaron con intervalos de confianza (IC) del 95 %.El análisis estadístico se realizó utilizando los programas estadísticos SPSS 14.0 para Windows y STATA 9.0 (Stata, College Station, TX).

3.5. Material del estudio

3.5.1. Toma de muestras

Las muestras de microbiología se procesaron según técnicas habituales de nuestro laboratorio: los test de susceptibilidad e identificación de *Pseudomonas aeruginosa* se realizaron con paneles de MicroScan leídos por WalkAway Systems (Dade Behring, West Sacramento, USA). Los aislamientos se testaron con paneles de 8 antimicrobianos: amikacina, aztreonam, ceftazidima, cefepime, ciprofloxacino, imipenem, piperacilina-tazobactam y tobramicina, siguiendo las guías del Comité Nacional de Laboratorios Clínicos. *Pseudomonas aeruginosa* se considera multirresistente si presenta resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos.

La investigación medioambiental para determinar la existencia de reservorios potenciales o fuentes de contaminación, incluyeron muestras de agua de los grifos de la UCI (habitaciones y salas de enfermería), superficies horizontales del entorno más inmediato del paciente, circuitos inspiratorios y espiratorios de los ventiladores, humidificadores, soluciones antisépticas de lavado de manos, agua estéril y sueros utilizados para la aspiración de secreciones traqueales. También se extrajeron muestras de la lavadora automática y de las pilas de lavado y enjuague de broncoscopios. La toma de muestras se realizaba semanalmente desde el 15 de agosto con torundas estériles.

3.5.2. Estudio molecular

El estudio molecular de las cepas recuperadas se realizará con la técnica RAPD (Random arbitrary polymorphic DNA-polymerase chain reaction).

El ADN genómico bacteriano se extrajo de un sedimento obtenido por centrifugación durante 1 minuto de 500 microlitros de un cultivo en fase estacionaria en medio de Mueller-Hinton. Este sedimento se resuspende en 200 micl de sol tampon con 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 50 mM EDTA, 50 mM glucosa y 10 mg de lisozima por ml, incubándolo después 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añade 500 micl de sol buffer de lisis (50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 50 mM EDTA, 1% sulfato dodecílico de sodio (SDS), 50 mg de proteinasa K por ml) y se incuba durante 3 h a 55ºC. Se añade RNAasa a 20 mic/ml y se incuba 30 min a 55ºC. Posteriormente se realiza un extracción de ácidos nucleicos empleando un volumen equivalente de fenol, fenol-cloroformo-alcohol isoamílico (1:24:25) y cloroformo-alcohol isoamílico (1:24). Se añade una décima parte del volumen de cloruro sódico 3M. El ADN precipita entonces con 2 volúmenes de etanol, se lava con etanol al 70% y se disuelve con 200 mic de agua destilada. A la alícuota se le aplica electroforesis en gel agarosa al 1% tamponado con tris-acetato y precipita con bromuro de etidio para comprobar el crecimiento e integridad del ADN. Se utilizaron dos primers arbitrarios 10514 (5´-TGGTGGCCTCGAGCAAGAGAACGGAG) y 14306 (5´-GGTTGGGTGAGAATTGC), con cinco ciclos sucesivos. Tras la PCR, el ADN amplificado se separó mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, y se visualizó tiñéndolo con bromuro de etidio y con luz UV.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características de la población estudiada

4.1.1. Población y entorno

La Ribera Departamento 11 de Salud desarrolla su actividad en el área 11 de salud de la Comunidad Valenciana (CV). El área 11 de la CV tenía una población de 236.230 habitantes, lo que representa aproximadamente un 5,72% de la población de la Comunidad Valenciana. La densidad de población del área es de 181,14 - 272,74 habitantes/Km^2. El 76,86 % de la población vive en municipios de más de 10.000 habitantes. El Hospital de la Ribera es un hospital de 2º nivel, con 250 camas que da cobertura a esta población que se incrementa notoriamente durante los meses de verano dado que se trata de una zona costera.

Admitió durante el año 2003 un total de 19.414 ingresos, de los cuales 1.488 fueron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con un total de estancias de 6.837, de los cuales fueron altas 1.478 y fallecieron 156. La estancia media de un paciente en UCI en dicho periodo fue de 4, 57 días. La UCI dispone de 22 camas, con 2 de ellas adaptadas para sistemas de aislamiento. El resto son camas pareadas de atención polivalente dispuestas en boxes separados por vitrinas de cristal y en contacto directo con un área de control médico.

Figura 2 Imagen de UCI Hospital La Ribera.

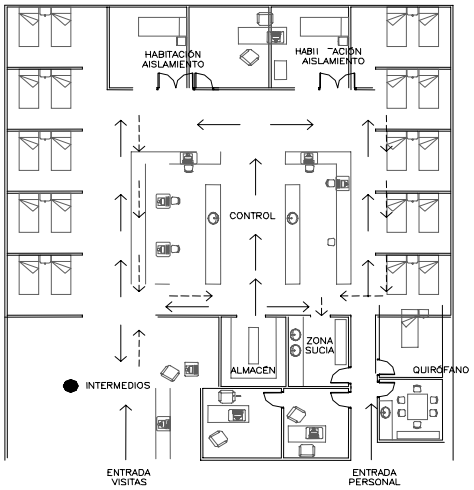


Figura 3 Plano de la Unidad de Cuidados Intensivos

4.1.2. Incidencia de infección nosocomial en HLR

La figura 4 muestra la evolución de la densidad de incidencia de IN global a lo largo de los años de estudio. Se observa una tendencia creciente a partir del año 2003 con una disminución mantenida a partir del año 2005.

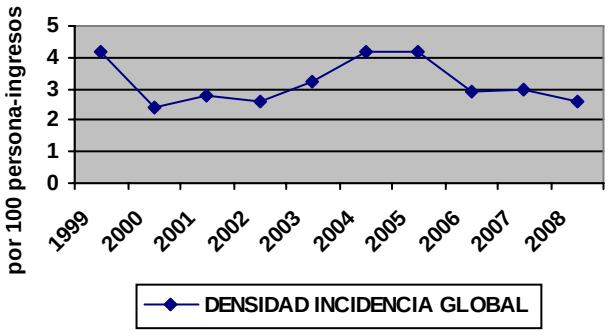


Figura 4 Evolución de la densidad de incidencia global

Las Figuras 5, 6, y 7 muestran la tendencia de la densidad de incidencia de IN asociada a catéter venoso central (CVC), neumonía asociada a ventilación mecánica e infección de tracto urinario asociada a sondaje urinario.

La bacteriemia asociada a CVC mostró una incidencia variable presentando en el año 2003 la máxima incidencia. La neumonía asociada a ventilación mecánica mantuvo una incidencia más estable. En cambio, se observó un aumento importante en la infección urinaria asociada a sondaje vesical durante el año 2004.

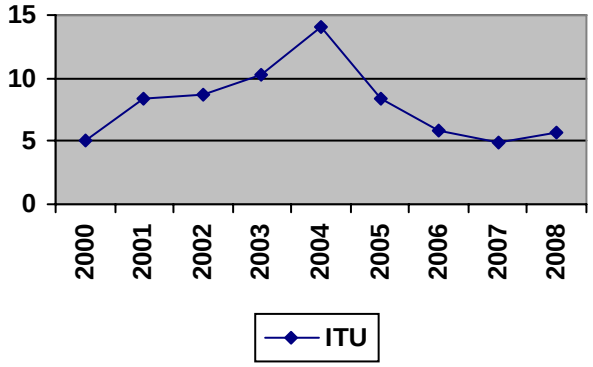


Figura 5 Evolución de la incidencia de neumonías asociadas a sondaje urinario

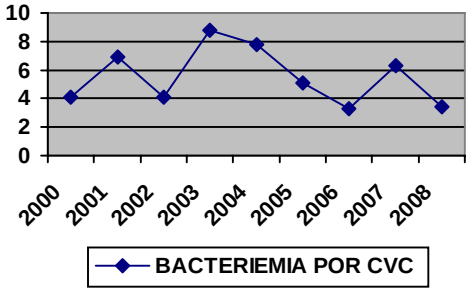


Figura 6 Evolución de la incidencia de bacteremias asociadas a catéter venoso central

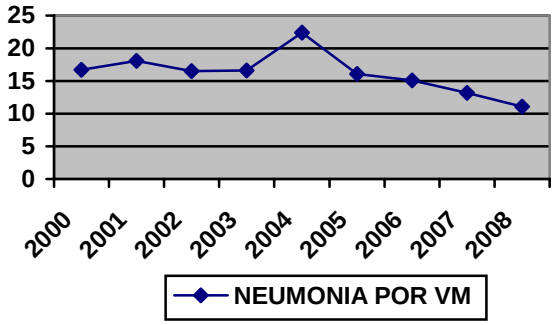


Figura 7 Evolución de la incidencia de neumonías asociadas a ventilación mecánica

Durante el año 2003 se registraron un total de 413 infecciones nosocomiales en UCI. (Tabla 31 Anexo). Las de origen respiratorio fueron las más frecuentes, con un total de 94 episodios, de los cuales 74 fueron NAVM. Por detrás de ellas estuvieron las bacteriemias y la infección urinaria. Si consideramos las NAVM como entidad independiente, fueron las terceras en frecuencia. Las bacteriemias primarias y asociadas a catéter supusieron el grupo más numeroso de infecciones.

Los microorganismos aislados de manera predominante fueron los del género estafiloco, aunque si diferenciamos *Staphylococcus aureus* del resto de estafilococos, se colocarían por detrás de *Pseudomonas aeruginosa*.

Durante ese mismo periodo, se detectó una tendencia ascendente en las infecciones de úlceras por presión (UPP), de tracto urinario y las bacteriemias asociadas a catéter, mientras que se mantuvieron estables las tasas de incidencia de NAVM.

La incidencia acumulada de IN fue en 2003 de 3,2 por 100 ingresos, mientras que las neumonías fueron 2,7 por cada 100 ingresos, infección quirúrgica del 1,3, infección urinaria 3,2 y bacteriemia primaria por catéter 4 por 100 ingresos.

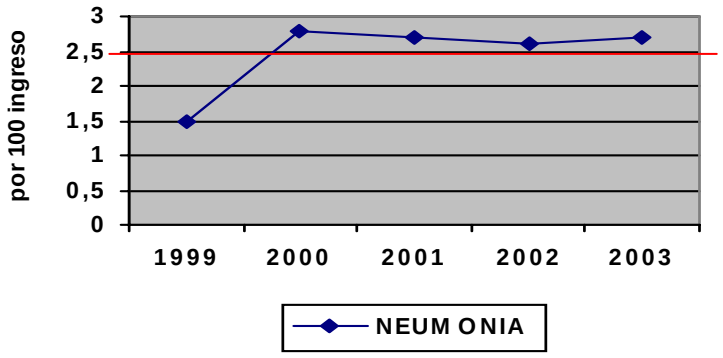


Figura 8 Evolución de la incidencia acumulada de neumonías asociadas a ventilación mecánica

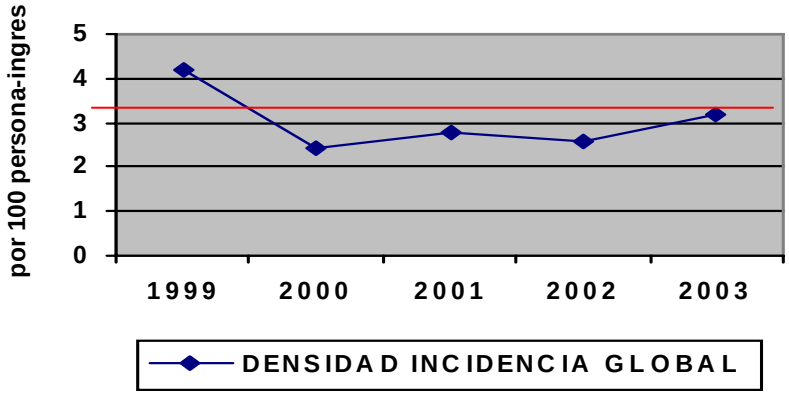


Figura 9 Evolución de la densidad de incidencia global

4.1.3. Densidad de Incidencia de infección nosocomial ajustada a procedimientos invasivos en el periodo del brote

Las estancias totales en UCI en 2003 fueron 6.837. Se registraron un total de 12.790 procesos invasivos. La utilización de sondaje urinario en la UCI fue del 78,3 % (Intervalo de confianza (IC) 95 % 77,4-79,1), de ventilación mecánica 42,9 % (IC 95 % 42,3-43,5) y de Catéteres Venosos Centrales (CVC) 74,1 % (IC 95 % 73,3-74,9).

Las patologías que se detectaron en relación a estos procedimientos invasivos fueron un 8,8 de bacteriemia por 1000 días de CVC (45/5126), 16,6 neumonías asociada a ventilación mecánica por 1000 días de VM (42/2656) y 10,2 infecciones urinarias por 1000 de sondaje vesical (51/5008) (Tabla 32 Anexo).

4.1.4. Incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes

Los microorganismos multirresistentes aislados en UCI durante 2003 fueron por orden de frecuencia *E coli* con patrón BLEA (productor de betalactamasas de espectro extendido), SAMR (*Staphylococcus aureus* meticilin resistente, *Pseudomonas aeruginosa* y en ultimo lugar *A Baumannii)*. Tal y como muestra la Fig.7, presentando niveles de infección elevados con respecto al periodo anterior, pasando de una tasa de infección en 2002 de 2,6 a 9,4 en 2003. Sólo en el periodo de 2001 superó esta tasa de infección.

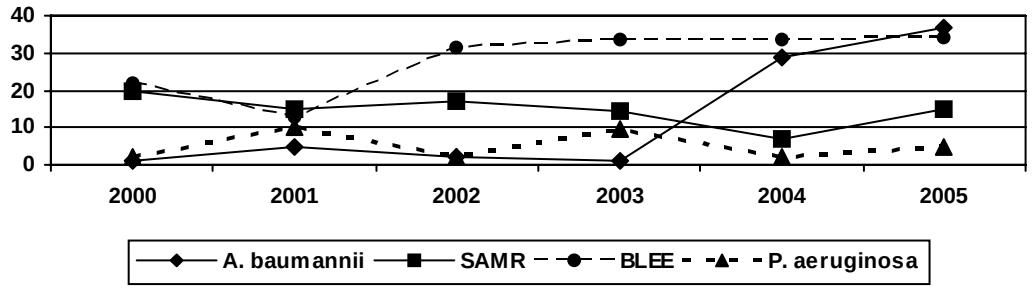


Figura 10 Incidencia de microorganismos de importancia epidemiológica por 100.000 pacientes-día.

La tasa de mortalidad en UCI durante 2003 fue de 0,11, mientras que en el periodo de estudio (Julio a Septiembre 2003) fue de 25,4.

4.2. Comprobación de la existencia del brote por *Pseudomonas aeruginosa* en UCI

Desde el 30 de junio al 15 de julio de 2003 se detectaron 4 casos de infección nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos, otros 4 casos en las 2 semanas siguientes, 6 casos durante el mes de agosto y 3 en septiembre. Todos ellos correspondían a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

Teniendo en cuenta las tasas de incidencia de IN en nuestro centro por este microorganismo, se consideró la posibilidad de estar ante un brote de IN, por lo que se inició la investigación del mismo.

La curva epidemiológica durante todo el 2003 fue la siguiente:

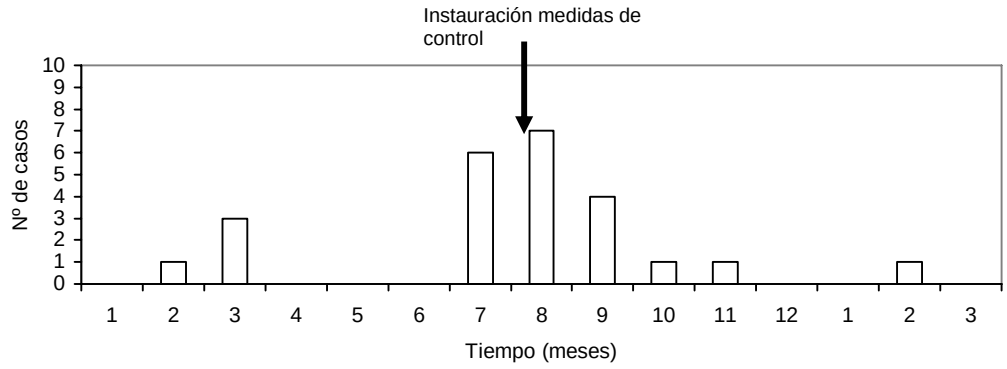


Figura 11 Curva epidemiológica.

Los casos totales de IN por *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo del brote fueron 17, aumentando 10 veces la incidencia previa. De 0,5 a 5,3 casos por 100 ingresos (*P*= 0,0001).

Tabla 4.Incidencia de IN por *P. aeruginosa* durante el brote

Periodo	Casos/ingresos	Tasa Incidencia por 100 ingresos
01-01-2003 a 30-06-03	4/771	0,5
01-07-2003 a 30-09-2003	17/320	5,3
01-10-2003 a 29-02-2004	3/640	0,4

4.2.1. Personal implicado en desarrollar el proceso

El epidemiólogo comunicó la detección del brote al resto del equipo de la Unidad de Control de Infección Nosocomial del hospital, constituido por un Epidemiólogo, Intensivistas, Internistas y Microbiólogo. Así mismo se informó a todo el personal médico, enfermería y auxiliares de la UCI. Se supervisó diariamente por parte del Epidemiólogo el seguimiento de todos los pasos que se detallan a continuación.

4.2.2. Control del brote

Las primeras medidas empleadas fueron las siguientes:

- Aislamiento de contacto de los casos en los que se detectó un microorganismo multirresistente. Se indicaron las órdenes en la historia clínica y se comentaron las medidas iniciadas.
- Aumento de las medidas de asepsia entre el personal encargado de proporcionar cuidados a los enfermos identificados como casos: lavados de manos y antisepsia tras contacto con cada paciente, asepsia correcta del campo para las curas y extracciones, realizar maniobras invasivas con los pasos establecidos de asepsia. Todo ello fue indicado mediante órdenes médicas en la historia clínica, así como personalmente con personal de enfermería y auxiliares.
- Limpieza y desinfección del box utilizado tras el alta con técnicas habituales, incluyendo desinfección de alto nivel de las superficies horizontales y del entorno del paciente en los casos con infecciones por microorganismos multirresistentes.

Revisando el seguimiento de las precauciones de aislamiento instauradas, la utilización de los respiradores y de las tubuladuras y las características de los primeros casos detectados, se observó que siete de los trece primeros casos habían sido sometidos a una fibrobroncoscopia

recientemente. Así que se revisó el procedimiento de transporte, utilización, limpieza y desinfección del fibrobroncoscopio y almacenamiento en la unidad de endoscopias, encontrando deficiencias importantes.

4.3. Estudio ambiental del brote

4.3.1. Entorno UCI

Durante el periodo del brote, temporada estival, se observó una disminución en los recursos disponibles de personal de enfermería y auxiliares, que obligó a la contratación de personal no entrenado en el hábitat del hospital. Esto se traducía en fallos de los métodos de asepsia a la hora de realizar extracciones o técnicas invasivas así como de higiene personal en los cambios de pacientes atendidos. También se examinó personalmente todo el proceso de desinfección y almacenaje de los broncoscopios una vez utilizados en UCI.

Además se observó que, en los pacientes sometidos a aislamiento de contacto y/o aéreo, no se siguieron en todos los casos las precauciones específicas de estos tipos de aislamiento.

Figura 12 Sala broncoscopios previamente al brote

4.3.2. Entorno Unidad de Endoscopias

Figura 13 Sala broncoscopios con mejoras realizadas.

En el periodo del brote no disponía de armarios para el almacenamiento correcto de los fibrobroncoscopios una vez limpiados y desinfectados. Como se puede observar en la Figura 12, constaba de pilas de lavado y lavadora automática de desinfección. La sala de almacenaje de endoscopios está situada 4 plantas por debajo de la UCI, sin que en aquellos momentos dispusiera de armarios donde se pudieran guardar sistemas de endoscopias digestivas y respiratorias aisladamente. Es un área abierta en la que no estaban definidas de forma clara zonas de sucio y de limpio (pilas de lavado, sterys-system, bomba de vacio) todo ello en un espacio abierto a la sala donde se realiza la técnica pero en contacto directo con un pasillo de personal.

4.4. Medidas empleadas para encontrar fuente infección

- Identificación de vías de accesos a las infecciones originadas: dado que los primeros casos encontrados desarrollaron infecciones respiratorias y/o bacteriemia, las medidas se orientaron a controlar los accesos respiratorios y hematológicos. Es decir, se establecieron como posibles focos, los accesos a la vía respiratoria (tubos de conexión a ventiladores, laringoscopios, ambú) y hemáticas (catéteres de accesos venosos y arteriales).
- Establecimiento de características comunes a los casos: conexiones a VM, estancia en áreas compartidas, personal común y técnicas invasivas comunes como endoscopias, uso de quirófanos comunes, etc…

4.5. Identificación medidas de transmisión y técnicas de control empleadas

Se investigó todo el procesado de los endoscopios en la unidad. Esto suponía el traslado del aparataje cada vez que precisaban para realizar la broncoscopia, siendo necesario para ello guardar el broncoscopio en un sistema de transporte.

Se observó que en los días laborables una vez concluida la broncoscopia el endoscopio se transportaba a la unidad de endoscopias y se limpiaba y desinfectaba de forma habitual por personal experimentado. La unidad no disponía de pistolas de agua ni de aire comprimido por lo que probablemente los fibrobroncoscopios no quedaban totalmente limpios antes del proceso de desinfección. No se utilizaba instilaciones de alcohol posteriores al proceso ni se disponía de dichas pistolas de aire comprimido ni de armarios para asegurarse que los canales interiores quedaran completamente secos.

Durante los días festivos, si se utilizaba el fibrobroncoscopio de manera urgente, tan solo se realizaba un lavado con jeringa de povidona iodada inmediatamente después de su utilización en la propia UCI, se trasladaba a la unidad de endoscopias y se almacenaba enrollado en un cajón. En el siguiente día laborable se procedía a una desinfección antes de volverlo a utilizar.

Figura 14 Maletín donde se guardaba el broncoscopio tras limpieza.

Figura 15, Figura 16 Pilas donde se limpiaba el broncoscopio tras su utilización.

4.6. Identificación población susceptible

La identificación de los casos hacía también necesario el control de aquellos pacientes susceptibles de desarrollar la infección, por ello se identificaron los contactos (pacientes que hubieran estado en situación de cercanía durante al menos 24h con un caso) como pacientes a vigilar mientras no se controlara el brote.

4.7. Control del brote

Se extremó la vigilancia sobre las medidas de asepsia habituales y sobre las precauciones de aislamiento en los pacientes que presentaban infecciones por microorganismos multirresistentes. También se instruyó al personal encargado del manejo del broncocospio en las técnicas de limpieza, desinfección y almacenamiento, vigilando el mismo por el epidemiológico y se formó a

personal auxiliar de la UCI para la limpieza y desinfección manual del fibrobroncoscopio en caso de utilización en días festivos. Finalmente, se consiguió que se instalaran pistolas de agua y de aire para la correcta limpieza y secado de los fibrobroncopios y que se colocaran armarios para que se almacenaran colgados de un soporte y favorecer así su secado completo antes de volverlos a utilizar. Al mismo tiempo se siguió realizando vigilancia epidemiológica activa para detectar en el menor tiempo posible nuevos casos.

4.8. Resultados microbiológicos del brote epidémico

Entre los 17 casos en los que se diagnosticó infección por *Pseudomonas aeruginosa*, las muestras cultivadas procedían fundamentalmente del aparato respiratorio:

Tabla 5 Muestras recogidas con cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*

Muestra	Nº
Broncoaspirado	21
Hemocultivos	7
Exudado ulcera	2
Orina	1
Aspirado traqueal	1

Durante el desarrollo y control del brote y, dadas las sospechas iniciales, se congelaron 10 muestras biológicas en el servicio de microbiología para posterior estudio fenotípico y molecular en caso de confirmar la hipótesis inicial.

4.9. Estudio fenotípico

Se solicitó serotipado de las muestras recogidas de *P. aeruginosa* al laboratorio del Centro Nacional de Microbiología de Mahadaonda (Madrid). Se identificaron serotipos diferentes en base a las diferencias enzimaticas de las cepas. Así coincidieron 3 cepas con serotipo 0:4, mientras que las demás se identificaron con serotipos diferentes (0:12, 0:3, 0:7,0:8 y 0:6).

En cuanto al fenotipo de cada cepa, lo agrupamos según el patrón de las resistencias antibióticas de cada una. Se registraron un total de 10 cepas con multirresistencia a 3 o más

antibióticos antipseudomonas, otros 3 casos con cepas también multirresistentes a 2 antibióticos específicos, 1 caso resistente sólo a 1 de ellos, 1 caso resistente a antibióticos de amplio espectro y 2 cepas sensibles.

4.10. Estudio molecular

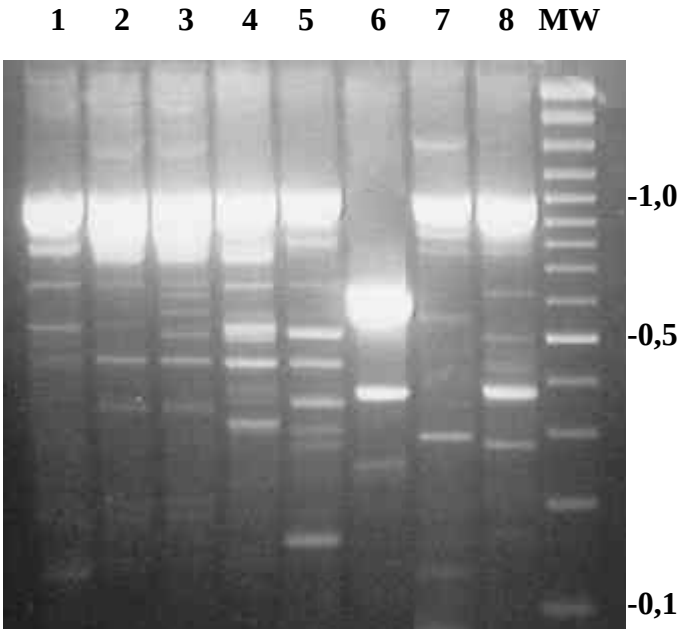


Figura 17 Electroforesis de las muestras con diferenciación según características moleculares.

El estudio molecular se pudo realizar en 10 de las cepas de los casos, una se procesó inadecuadamente y las otras 6 no se recuperaron. Las cepas analizadas presentaron 9 patrones de material genético diferentes entre sí. En 2 de los casos, diferentes muestras del mismo paciente también difirieron entre sí. Pese a ello, el patrón molecular coincidió en 4 cepas, siendo el subtipo C3.

De todas muestras analizadas la mayoría presentaron un genotipo fenotipo de mutirresistencia (Tabla 35 Anexo) , coincidiendo los patrones de multirresistencia con las cuatro de genotipo C3, detectado en muestras procedentes de vías respiratorias , orina y hematógenas.

4.11. Análisis del brote.

4.11.1. Características de los casos

La mayoría (16/17) fueron varones y la mediana de edad fue de 63,7 años. Los focos de infección desarrollados fueron en 16 casos de origen respiratorio: 12 neumonías y 4 bronquitis. Un de los pacientes desarrolló una bacteriemia primaria y también se obtuvo una muestra de broncoaspirado con crecimiento de *P. aeruginosa* pero sin repercusión clínica. Existieron 5 episodios de bacteriemia secundaria, 3 en pacientes con neumonía y 2 con bronquitis. Dos de los pacientes con infección de vías respiratorias presentaron además infección de herida quirúrgica y de úlceras de decúbito respectivamente.

En la Tabla 6 se recoge cronológicamente la aparición de los casos, tipo de infección desarrollada, la duración de su estancia en UCI y los métodos invasivos respiratorios a los que estuvieron sometidos durante su estancia.

Tabla 6 Resumen casos brote IN *Pseudomonas aeruginosa.*

Caso	Tipo Infección	Muestra	Bronc[a].	Estancia d[b]	Días vm[c]	MR[d]
1	Bacteriemia, Bronquitis	Hemos[f], BAS	Si	72	68	Si
2	NIH[e],Bronquitis	BAS[g], orina	Si	35	33	Si
3	NIH,Bronquitis	Hemos, BAS	Si	50	25	Si
4	NIH	BAS	Si	42	34	Si
5	NIH	Aspirado	Si	12	7	No
6	NIH	BAS, Hemos	Si	45	35	Si
7	Inf Quirúrgica, Bronquitis	Herida, BAS	No	78	32	Si
8	NIH	BAS	No	32	30	No
9	Bacteriemia	Hemos, BAS	No	4	4	No
10	NIH	BAS	No	20	15	No
11	NIH,Bronquitis	BAS	Si	72	65	Si
12	NIH	BAS	No	11	9	Si
13	Bronquitis	BAS	Si	69	62	Si
14	NIH, Ulceras	BAS, Ulcera	Si	45	23	Si
15	NIH,Bronquitis	BAS	Si	66	30	Si
16	Bronquitis	BAS, Hemos	Si	18	18	Si
17	NIH	BAS, Hemos	Si	48	28	Si

[a] Bronc:broncoscopio, [b]d:dias, [c] VM: Ventilación Mecánica, [d]MR: multirresistencia, [e]NIH: neumonía intrahospitalaria, [f]Hemos: hemocultivos , [g]BAS: broncoaspirado,

4.11.2. Factores de riesgo intrínsecos asociados a los casos

Los niveles medios de albúmina al ingreso eran de 2.3 g/dl y sólo se detectaron 3 casos con algún tipo de inmunodeficiencia (2 casos de corticoterapia crónica y 1 caso de quimioterapia activa). Del total de 7 pacientes en que se recogía historia de neoplasias ninguno se consideró en actividad. Otro de los factores de riesgo recogidos fueron la escala de gravedad APACHE II y la escala de comorbilidad de Charlson, presentando, a su ingreso una media de 12,2 y de 4,1, respectivamente.

Al ingreso en UCI un 11% eran pacientes politraumatizados y un 47% procedían de quirófano tras realización de una intervención quirúrgica. Así consideramos que la patología de base era quirúrgica en su mayoría, ya que durante su ingreso en UCI, un 58,8% de pacientes fueron sometidos a algún tipo de cirugía previa a la infección y un 35% tuvieron únicamente problemas de carácter médico durante su estancia. A continuación se detallan los tipos de cirugía a la que fueron sometidos los pacientes intervenidos.

Tabla 7 Tipo cirugía previa en casos

Tipo cirugía	Casos n (%)
Cir Digestiva	6 (35,29)
Neurocirugía	3 (17,64)
Cir Torácica	1 (5,8)
Cir Vascular	1 (5,8)

De los 17 casos, 9 no presentaron ninguna patología médica subyacente, mientras que en 5 de ellos concurría más de una. La patología predominante fue la enfermedad oncológica (incluyendo neoplasias sólidas y hematológicas), estando presente en el 41%. Sólo el 11.8% tenían enfermedad pulmonar crónica de base (EPOC).

Tabla 8 Tipo enfermedad de base en casos

Enfermedad de base	Casos n (%)
Neoplasia	7(41,1)
Diabetes mellitus	5 (29,4)
Ins renal	4(23,5)
Hepatopatia	2 (11,76)
EPOC[1]	2(11,76)
Ictus	1 (5,8)

[1] Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica

Cabe destacar la utilización de antibióticos en un 88% entre los casos previamente a desarrollar la infección. Fueron empleados en su mayoría antibióticos de amplio espectro y glicopéptidos con actividad frente a estafilococos.

Tabla 9 Antibióticos recibidos previamene a desarrollar la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibióticos administrados	n=casos tratados con cada grupo (%)
Imipenem	4 (23%)
Glicosaminas	4 (23%)
Cefalosporinas 3ª generacion	3 (18%)
Piperazilina-tazobactam	3 (18%)
Quinolonas	3 (18%)
Amoxiclavulanico	2 (12%)
Amnoglicosidos	2 (12%)
Otros	1 (6%)

4.11.3. Factores de riesgo extrínsecos asociados a los casos

Todos los casos eran pacientes sometidos durante su ingreso a intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva durante un periodo igual o superior a 48h.

Sólo 12 pacientes portaron sondaje nasogástrico y a un 58.8% se les realizó fibrobroncoscopia durante su estancia. De los 17 casos, 5 (29%) fueron sometidos a traqueostomia durante el ingreso.

La estancia media en UCI fue de 42.3 días y la media de días de ventilación mecánica fue 33. Del total de casos, 10 estuvieron en contacto con otro caso más de 24h durante el ingreso.

Todos eran portadores de catéteres venosos centrales y urinarios, mientras que sólo el 82,3% llevaron una vía arterial. En 8 de los 17 casos apareció otra infección durante su estancia en UCI.

4.11.4. Otras infecciones entre los casos

Entre los 17 casos de IN por *P. aeruginosa,* 13 desarrollaron también infecciones por otros microorganismos. Se recogieron aquellas infecciones, que en el caso de ser producidas por el mismo microorganismo, se diagnosticaron con 15 días de diferencia entre sí. Destacan por su frecuencia las infecciones de vias respiratorias, seguidas por bacteriemias, siendo predominantes las originadas por microorganismos gram negativos (Tabla 33 Anexo).

4.11.5. Características de los no casos

Como ya se ha explicado en el apartado de “Material y Métodos” se analizaron un total de 50 pacientes control.

4.11.6. Factores intrínsecos de los no casos

En cuanto a las características epidemiológicas de los mismos destacó una edad media de 58,2 años, siendo un 68% de sexo masculino.

Para los niveles séricos de albúmina se calculó una media de 2,7 gr/dl y se detectaron 3 casos de inmunodeficiencia. Las escalas de gravedad y comorbilidad tuvieron una puntuación de 3,4 y 11,6 respectivamente. Las patologías que reunían de base fueron quirúrgicas en un 42%, traumatológicas en 24% y únicamente médicas en el 32%. Un total de 30 pacientes fueron sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica durante el ingreso.

Los problemas médicos subyacentes a los pacientes fueron mayoritariamente la diabetes mellitus (DM) y las enfermedades cardiovasculares, aunque subdivididas estas últimas entre la enfermedad vascular neurológica y cardiaca, quedan por detrás de las neoplasias. Tan sólo un 10 % tenían Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica EPOC.

Tabla 10 Tipo enfermedad de base entre controles

Enfermedad de base	No casos n (%)
DM	11 (22)
Neoplasia	8 (16)
Ins cardiaca	6 (12)
Ictus	6 (12)
Infarto de Miocardio	6 (12)
EPOC	5 (10)
Hepatopatia	2 (4)

DM: Diabetes Mellitus EPOC:Enfermedad Pulmonar Obstruciva Crónica

Del total de pacientes, recibieron antibioterapia previamente al ingreso, el 52%, siendo en su mayoría de amplio espectro y de uso ambulatorio. Recibieron cefalosporinas 3 pacientes, amoxiclavulánico 2, y sólo 1 paciente para cada uno de los siguientes (metronidazol, quinolonas, aminoglucósidos, clindamicina y macrólidos).

4.11.7. Factores extrínsecos asociados a los no casos

Portaron sonda digestiva 38% de los controles, mientras que los catéteres venosos centrales los llevaron un 92%, arteriales un 74% y urinario el 98%. Sólo 1 paciente fue sometido a una broncoscopia.

La estancia media en UCI fue de 8,6 días, mientras que los días de ventilación mecánica fueron 11,5.

Sólo 3 de ellos precisaron de traqueostomia durante el ingreso (6%). Así mismo, un total de 9 pacientes (18%) fueron contacto de un caso.

4.11.8. Otras infecciones entre los no casos

Estos pacientes desarrollaron un total de 34 infecciones no producidas por *Pseudomonas aeruginosa*. Se diagnosticaron 17 procesos infecciosos del aparato respiratorio, siendo el diagnóstico más frecuente el de neumonía intrahospitalaria. Menos frecuentes fueron las infecciones urinarias, las bacteriemias provocadas por catéteres, sepsis e infecciones más localizadas como las úlceras de decúbito. Las infecciones sin microorganismo conocido fueron fundamentalmente las respiratorias.

Las bacterias identificadas fueron en su mayoría gram negativos, seguidos en mucha menor frecuencia por *Staphylococcus* spp, otros gram positivos y hongos (Tabla 34 Anexo).

4.11.9. Análisis univariante de factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Se analizaron un total de 67 pacientes para el estudio univariante (casos 17 frente a 50 no casos) (Tabla 11).

Tabla 11Factores de riesgo para bacteriemia o infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa*

Características	Casos N (%)	Controles N (%)	RR	IC 95%	*p*
Pacientes	17	50			
Edad (años),Media (DE)	63,7 (12,9)	58,2 (19,1)			0,2
Sexo masculino	16 (94,1)	34 (68,0)	5,4	0,8-38	0,03
Albúmina , Media (DE)	2,3(0,6)	2,7 (1,0)			0,2
Inmunodeficiencia	3 (17,6)	3 (6,0)	2,2	0,8-5,5	0,1
Charlson, Media (DE)	4,1 (1,8)	3,4 (3,0)			0,3
APACHE II, Media (DE)	12,9 (5,5)	11,6 (32,0)			0,8
Traumatológicos	2 (11,8)	12 (24,0)	0,5	0,1-1,9	0,3
Cir Torax-abdomen	8 (47,1)	21 (42,0)	1,2	0,5-2,6	0,7
Médicos	6 (35,3)	16 (32)	1,1	0,5-2,6	0,8
Enf pulm crónica base	2 (11,8)	5 (10,0)	1,1	0,3-4	0,8
Atb previos	15(88,2)	26 (52)	4,7	1,2-19,1	0,008
SNG	12 (70,6)	38 (76)	0,8	0,3-2	0,6
Broncoscopio	10 (58,8)	1 (2)	7,3	3,5-14,9	0,0001
Cirugía previa[a]	10 (58,8)	30 (60)	0,9	0,4-2,2	0,9
Dias VM, Media (DE)	33(21,5)	8,6 (10,1)			0,0001
Contacto[b]	10(58,8)	9(18)	3,6	1,6-8,1	0,001
Dias UCI, Media (DE)	42.3 (23,7)	11,5 (11,5)			0,2
Catéter venoso central	17 (100)	46 (92)			0,2
Catéter arterial	14 (82,3)	37 (74)	1,4	0,5-4,4	0,5
Catéter urinario	17 (100)	47 (98)			0,5

DE: desviación estándar, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de Confianza, APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation. SNG: Sonda nasogastrica. Atb:antbióticos. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.VM: Ventilación mecánica.[a] Cirugía que afecte a cabeza, cuello, tórax y abdomen [b] Contacto: ingreso al menos durante 24h compartiendo box con un caso.

El análisis global de los datos mostró que se trataba de pacientes con una edad media sin diferencias significativas entre ambos grupos (63.7 vs 58.2, p= 0,2) pero si con un porcentaje significativamente mayor de varones (p= 0.03). El estado nutricional, la existencia de inmunodeficiencia de base o las escalas de morbilidad y gravedad asociadas, no tuvieron significación estadística entre ambos grupos.

Los pacientes presentaban patologías similares, siendo algo mayor el porcentaje de pacientes médicos o quirúrgicos entre los casos, y más politraumatizados entre los controles.

Tampoco existían diferencias entre los pacientes con patología pulmonar obstructiva crónica pero sí entre el grupo que recibió antibióticos previamente, siendo éste significativamente mayor en los casos (p= 0.008).

Entre los factores extrínsecos que pudieran estar relacionados con la aparición o no de infección, el ser portador de una vía venosa central es predominante entre el grupo de casos, sin diferenciación significativa estadística. Sí que se aprecia la diferencia con respecto a la realización de una broncoscopia previamente a la infección (p= 0.0001) así como haber estado sometido a VM. Del mismo modo existen diferencias significativas en cuanto a los días de estancia en UCI y el haber estado en contacto con un caso, para el desarrollo de infección.

4.11.10. Análisis multivariante de factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*

Dado que en el estudio univariante observamos una distribución diferente entre casos y no casos respecto a la exposición a la ventilación mecánica y que es un factor de riesgo ya conocido para el desarrollo de infección nosocomial en UCI, se realizó un estudio estratificado tomando como referencia la mediana de tiempo de exposición al ventilador en la población de estudio.

Se observó, que entre aquellos con VM inferior a 1 semana, únicamente la administración previa de antibióticos mostraba diferencias entre el grupo de casos y no casos. Mientras que una vez superada la semana de VM, pese a que el haber sido contacto de otro caso, la estancia prolongada y la antibioticoterapia previa tenían diferencias entre casos y no casos, solo fue significativa la realización de broncoscopia previa (Tabla 12).

Tabla 12 Análisis estratificado de factores de riesgo para bacteriemia o infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* entre Julio y Octubre 2003.

	Ventilación Mecánica <=7 días					Ventilación Mecánica > 7 días				
	No. expuestos/Total No.					No. expuestos/Total No.				
Factor de riesgo	Casos	Controles	RR	IC 95 %	P	Casos	Controles	RR	IC 95 %	P
Broncoscopia	2/2	0/33	∞[a]	-	0,2	10/15	1/17	3,8	1,7-8,4	0,0003
Estancia en UCI > 12 días	0/2	5/33	0	0-9.8	0,5	14/15	14/17	2,0	0,3-11,4	0,3
Contacto	0/2	3/33	0	0-12.1	0,6	10/15	6/17	2,0	0,9-4,5	0,07
Administración previa antibióticos	2/2	13/33	∞[a]	0.4-∞ [a]	0,09	13/15	13/17	1,5	0,4-4,9	0,4

RRi: Riesgo Relativo , IC: Intervalo Confianza,

[a] Indefinido

El análisis multivariante confirmó el contacto con caso y la broncoscopia como factores relacionados con la infección aunque la exposición a más de 7 días de VM no presentó significación estadística (Tabla 13).

Tabla 13 Factores de riesgo en análisis multivariante para infección respiratoria o bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*

Factor riesgo	RR	IC 95 %	P
Broncoscopia previa	3,8	2,5-3,9	0,002
Ventilación mecánica > 7 días	1,5	0,3-3,3	0,5
Contacto con caso	2,9	1,1- 3,7	0,03

RR: Riesgo relativo , IC: Intervalo de Confianza,

4.11.11. Análisis de los factores asociados a la letalidad

De los 17 casos hubo un total de 8 muertes, esto supone una tasa de letalidad del 47% (Tabla 14).

Los casos que fallecieron tenían una media de edad de 68 años sin diferencias frente a los que no fallecieron, al igual que en cuanto al sexo, puesto que eran varones predominantemente. Los niveles de albúmina sérica eran menores entre los fallecidos (2,1 mg/dl vs 3, mg/dl), así como se detectaron 2 pacientes con inmunodeficiencia frente a sólo uno en los no fallecidos. Se dieron lo mismos casos de EPOC. Los pacientes no fallecidos fueron sometidos a menor número de broncoscopias aunque era mayor el número de catéteres arteriales. Los catéteres venosos centrales fueron similares en uno y otro grupo.

Encontramos diferencias significativas entre aquellos con un índice de comorbilidad de Charlson mayor (5,3 frente a 2,8 en los no fallecidos, p= 0.02), los días de VM y los días de estancia en UCI siendo mayores entre los fallecidos .

Tabla 14 Características de los casos y asociación con respecto a evolución a corto plazo.

	N (%)		
Características	Muerte N = 8	Curación N = 9	P
Factores intrínsecos			
Edad, media (DE[a])	68,6 (11,8)	61,6 (16,0)	0,2
Sexo masculino	8 (100)	8 (88,9)	1,0
Albúmina, media (DE)	2,1 (0,5)	3,2 (1,5)	0,2
Inmunodeficiencia	2 (25,0)	1 (11,0)	0,5
Puntuación Charlson, media (DE)	5,3 (1,8)	2,8 (3,0)	0,02
Puntuación APACHE II media (DE)	14,6 (6,5)	13,2 (5,7)	0,5
EPOC[b]	1 (12,5)	1 (11,1)	1,0
Diagnóstico principal			
Trauma	1 (12,5)	1 (11,1)	1,0
Quirúrgico	4 (50,0)	6 (66,7)	0,6
Procedimientos invasivos			
Sonda nasogástrica	3 (75,0)	1 (100)	0,4
Broncoscopia reciente	5 (62,5)	4 (44,4)	0,6
Ventilación mecánica media (DE)	21(19,2)	3,9 (2,0)	0,02
Catéter venoso central	8 (100)	9 (100)	-
Catéter arterial	1 (12,5)	1 (22,2)	1,0
Sonda vesical	8 (100)	9 (100)	-
Otros factores de riesgo			
Estancia UCI, Media (DE)	27,1 (25,5)	4,6 (3,2)	0,02

[a]DE: desviación Standard. [b]EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

4.11.12. Análisis estratificado y multivariante de letalidad

En el análisis estratificado se detectó, en el grupo de VM menos prolongada, un incremento de la mortalidad entre los casos de mayor edad y con mayor puntuación APACHE. Mientras que en el grupo de VM prolongada se añade a esto una mayor puntuación en la escala Charlson (Tabla 15).

Como resumen del análisis comparativo se puede deducir que:

1. El análisis estratificado mostró que sólo el índice de Charslon presentaba diferencias significativas como factor de riesgo relacionado con la muerte en aquellos pacientes con ventilación mecánica prolongada.
2. La edad tenía tendencia a mostrarse como rasgo diferencial pero sin una fuerza estadísticamente significativa.
3. La infección por *Pseudomonas aeruginosa* se asoció a la letalidad

El análisis multivariante confirmó que la infección por *P. aeruginosa* (RRi 2.1, 95% IC 1.03-2.4, P = 0.04) y la puntuación APACHE II (RR 1.1, 95% CI 1.01-1.1, P = 0.01) fueron los únicos factores que se asociaron de forma independiente a la mortalidad (Tabla 16).

Tabla 15 Asociación entre la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la mortalidad. Análisis estratificado.

	Ventilación mecánica < = 7 días				Ventilación mecánica > 7 días			
	Nº expuestos/NºTotal				Nº expuestos/NºTotal			
Factor de riesgo	Casos	Controles	RR (IC 95 %)	P	Casos	Controles	RR (IC 95 %)	P
Edad				0,05				0,01
Infección por *P. aeruginosa*	2/14	0/21	2,7 (1,7-4,3)	0,07	7/13	8/19	1,3 (0,6-3,0)	0,5
Charlson				0,7				0,003
APACHE II				0,01				0,07
Multirresistencia	0/14	0/21	-	-	6/13	7/19	1,2 (0,5-2,8)	0,6

RR: Riesgo Relativo , IC: Intervalo de Confianza

Tabla 16Asociación entre la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la mortalidad.

Factor de riesgo	RR[a]	IC 95 %	P
Infección			
por *P. aeruginosa*	2,1	1,03-2,4	0,04
por otro microorganismo	1,7	0,8-2,2	0,1
sin infección	1		
Charlson [b]	1,1	1,0-1,2	0,006
APACHE II [b]	1,1	1,01-1,1	0,001
Ventilación Mecánica > 7 días	0,9	0,9-1,0	0,1

RR: Riesgo Relativo, IC: Intervalo de Confianza,

[a] RR ajustado por las variables que se presentan en la tabla

[b] RR ajustado asumiendo una tendencia lineal.

4.12. Análisis de costes

El total de estancias recogidas durante el periodo de estudio fueron 1.394, lo que supuso un coste total de 1.249.382,88 euros. Se realizaron un total de 300 pruebas diagnósticas y al aplicar los precios establecidos (Tabla 36, Tabla 37 Anexo), les correspondía una suma total de 654.946,51 euros. Del mismo modo, una vez sumado el total de fármacos (Tabla 38 Anexo) suministrados al conjunto de pacientes se obtuvo un coste total de farmacia de 166.278,3 euros.

4.13. Costes entre población de casos

El total de estancias fueron 737 con un coste total de estancias para los casos de 694.208,88 euros, con una mediana de 43.448.4 (Rango Intercuartil (RI) 19.310.4-63.724.3) euros. El coste de aquellos casos que desarrollaron algún otro tipo de infección fue de 226.897,2 euros, mientras que el grupo que únicamente desarrolló infección por *Pseudomonas aeruginosa* fue de 467.311,68 euros.

El total de coste por técnicas diagnósticas entre el grupo casos obtuvo una mediana de 17.287,98 (RI 6.243.5- 27.459.5) euros. El coste total fue de 315.564,07 euros. En el subgrupo de casos que desarrollaron alguna infección añadida a la del estudio, el coste ascendió a 112.851,7 euros, mientras que en el subgrupo que solo tuvo infección por *P. aeruginosa* el coste fue de 202.712,37 euros.

En cuanto a los fármacos que consumió el grupo casos determinaron una mediana de 2.271 (RI 1.264.6- 3.787.3) euros, con un coste total en farmacia de 65.499,36. Si se subdivide en el grupo que asoció otras infecciones, el total de gasto ascendió a 29.614,5 y 35.885 euros en uno y otro grupo.

Así el cálculo asociado de estancias y microcostes supuso un total para el grupo casos de 1.075.272,3 euros, siendo de 369.363,4 para el grupo con otras infecciones y 705.909,05 para el que no las presentó.

4.14. Costes de los no casos

El total de estancias fueron 557 por lo que el coste total para estos pacientes fue de 555.174 euros con una mediana de 6.758.6 (RI 4.827.6-16.413.8) euros. El coste de aquellos pacientes que desarrollaron algún tipo de infección fue de 411.311,5 euros, mientras que el grupo que no presentó ningún tipo de infección fue de 143.862,48 euros.

El coste total de pruebas diagnósticas realizadas para este grupo, supuso un valor de 339.382,44 euros con un valor mediana de 5.440,325 (RI 3.129.9- 9.207.5) euros. En el subgrupo de no casos que desarrollaron alguna infección el coste ascendió a 230.378,39 euros, mientras que en el subgrupo que no tuvo infecciones el coste fue de 109.004 euros.

En cuanto a los fármacos que consumió este grupo supuso un total de 100.778,914 con una mediana de 97.63 (RI 96.2- 689.4) euros. Si se distingue en el grupo que asoció otras infecciones el total de gasto asciende a 55.768,6, frente a los 45.010,3 euros de los que no tuvieron otras infecciones añadidas.

Así el cálculo total de estancias y microcostes supone un total para el grupo de no casos de 995.335,35 euros, siendo de 297.876,78 para grupo sin infecciones y 697.458,49 para el que si las presentó (Tabla 17).

Tabla 17 Gasto total y por microcostes en euros en casos y controles .

	Subgrupo	Técnicas	Fármacos	Estancias	Total
Casos (n = 17)	Con otras infecciones	112851,7	29614,5	226897,2	369363,4
	Sin otras infecciones	202712,37	35885	467311,68	705909,05
	Total casos	315564,07	65499,365	694208,88	1075272,3
Controles (n = 50)	Con otras infecciones	230378,39	55768,6	411311,5	697458,49
	Sin otras infecciones	109004	45010,3	143862,48	297876,78
	Total no casos	339382,44	100778,91	555174	995335,35
Total casos y controles		654946,51	166278,275	1249382,88	2070607,65

4.15. Análisis univariante de costes

El análisis comparativo univariante del coste entre el grupo de casos y el grupo de pacientes sin infección por *Pseudomonas aeruginosa* demuestra una clara tendencia hacia el exceso de consumo de recursos económicos entre aquellos pacientes que desarrollaron la infección responsable del brote. Entre estas tendencias se observaron diferencias significativas para el consumo distribuido en microcostes como en coste global (Tabla 18), del mismo modo, observamos que existe paralelismo con las estancias y no así con la letalidad.

La mediana del gasto de todo el grupo de pacientes estudiados fue de 19.832.3 (RI 8260,1-41466,3). Analizando las variables individualmente, observamos como el gasto se incrementaba en el grupo de edad más joven, en el de sexo femenino, con índices de gravedad al ingreso menores, los del grupo con diagnóstico principal quirúrgico (frente a los traumatológicos y médicos) sin que ninguna de estas diferencias obtuviera significación estadística. Sin embargo si que existía diferencias entre aquellos enfermos infectados por *Pseudomonas aeruginosa* y los que no desarrollaron la infección (Tabla 19).

Tabla 18 Evolución y costes de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con infección por *Pseudomonas aeruginosa* durante el brote

	N (%)				
Pacientes	Casos	Controles	RR	95 % IC[b]	P [a]
Variable	17	50			
Tasa letalidad casos	8 (47,1)	9 (18,0)	2,61	1,2-5,7	0,2
Estancia en UCI, mediana (rango intercuantil)	45 (20-66)	7 (5-17)			< 0,001
Costes, mediana € (rango intercuantil)					
Técnicas diagnósticas	17287,9 (6243,5- 27459,5)	5440.3 (3129,9- 9207,5)			0,0007
Farmacia	2271 (1264,6- 3787,3)	97.6 (96,2- 689,4)			< 0,001
Estancia en UCI	43448,4 (19310,4-63724,3)	6758.6 (4827,6-16413,8)			< 0,001
Total	70232,9 (32821,1- 82559,3)	12909.2 (7666,4-27738,2)			< 0,001

Nota. Los datos son n (%) de los pacientes, al menos que se indique lo contrario. Ver Material y métodos para definición de caso.
UCI = Unidad de Cuidados Intensivos
[a] Valores de *p* para comparación univariante entre pacientes calculados por test Chi cuadrado (para variables expresadas en proporciones) o test de Wilcoxon-rank sum (para variables expresadas como medianas).
[b]Intervalo de Confianza

Tabla 19 Factores asociados con el coste total de los 67 pacientes. Análisis univariante

Características	Coste, mediana Eur (rango intercuartil)	P
Todos los pacientes	19832,3 (8260,1- 41466,3)	
P. aeruginosa Status		
Casos	70232,9 (32821,1- 82559,3)	
Controles	12909,2 (7666,4-27738,2)	< 0,001
Edad (años)		
<62	27411,9 (7666,4-44196,2)	
≥62	19629,7 (9371,9- 30036,6)	0,87
Sex		
Femenino	23656,7 (9874,53-38957,1)	
Masculino	17592,5 (7666,42-41466,3)	0,66
Charlson score		
<4	12516,2 (7054,4-41466,3)	
≥4	22435,7 (10164,1-38957,1)	0,37
APACHE II		
≤ 12	22435,7 (8054,81-33718,1)	
>12	16588,1 (9371,9-51971,9)	0,96
Diagnostico principal		
Trauma	9868,8 (6471,9-27345,9)	
Quirúrgico	24180,5 (10164,1-40725,1)	
Medico	21911,9 (8054,3-52876,3)	0,21

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

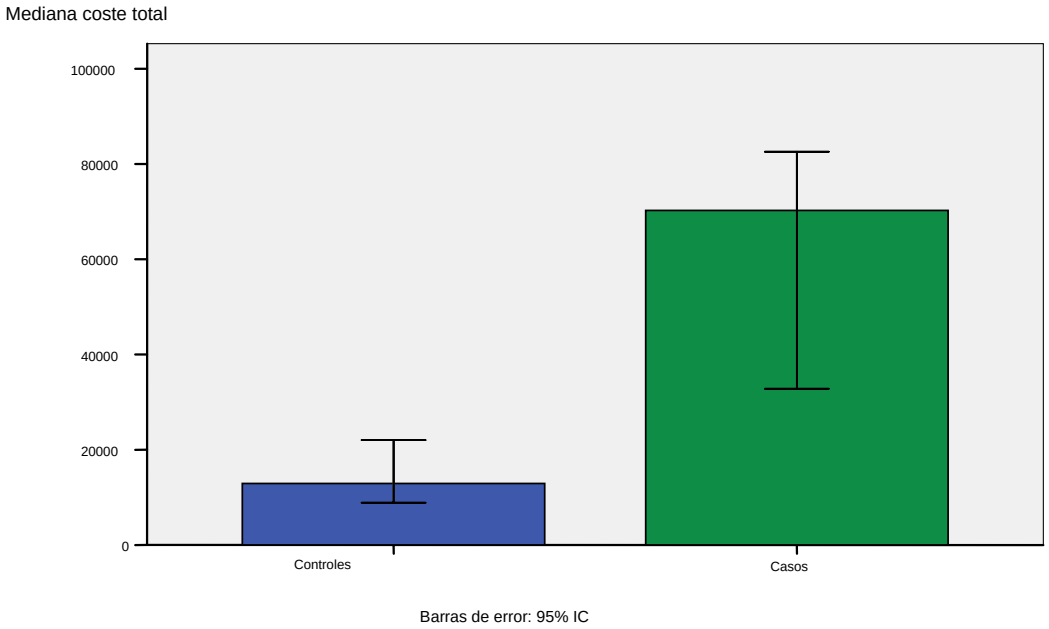


Figura 18 Diferencias entre coste total en grupo de casos frente a no casos.

En los diagramas de barras se puede apreciar visualmente, el volumen total de gasto de cada grupo y el rango en que se presentan las medianas.

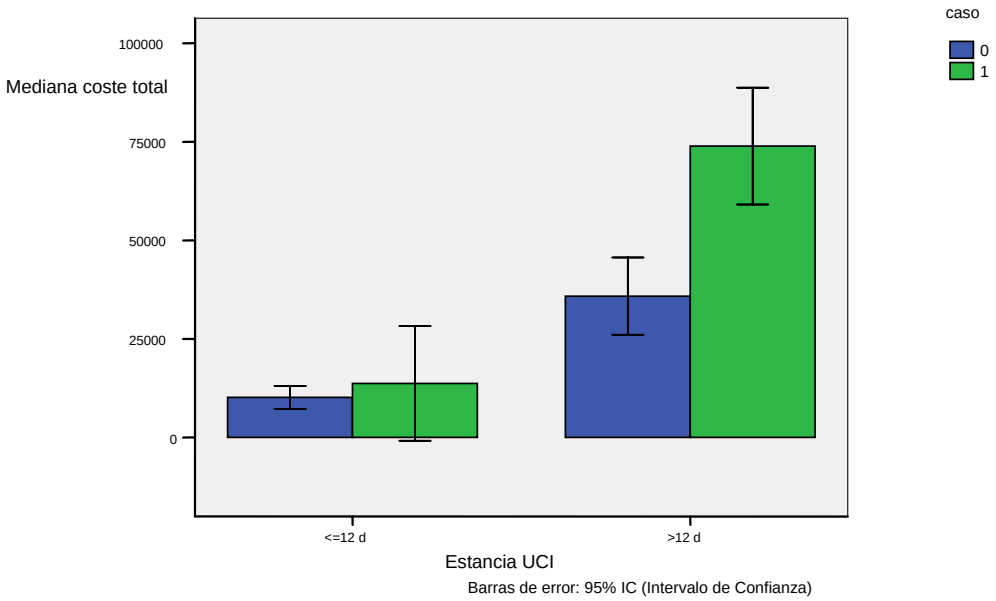


Figura 19 Comparativa entre grupos por estancia.

Así es más apreciable la diferencia que existía en el grupo con estancias más prolongadas, tanto para los casos como los no casos.

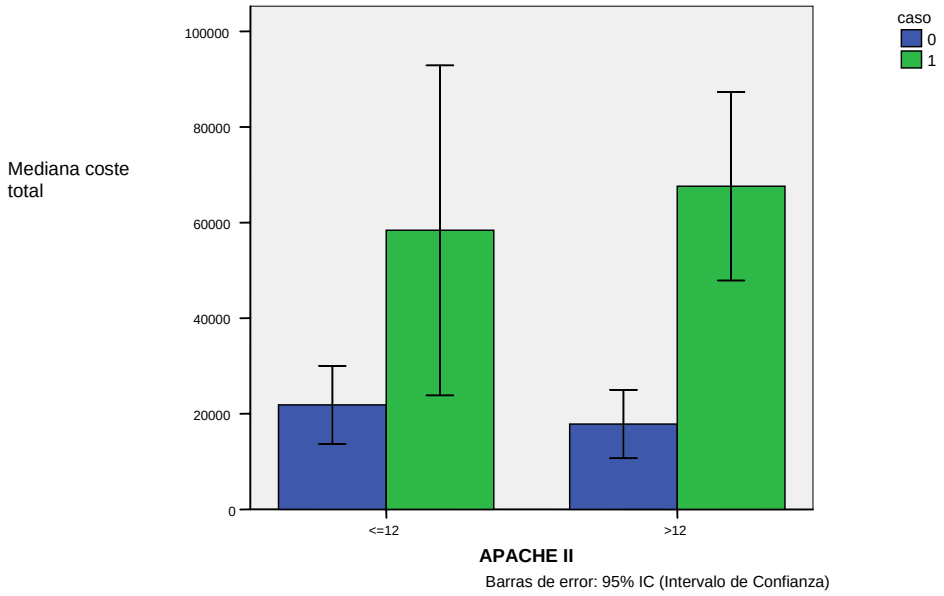


Figura 20 Comparativa entre grupos según índice de severidad.

El impacto de la gravedad en el coste no detecta tantas diferencias, excepto para una mayor variabilidad de las medianas en el grupo de controles con índices más bajos.

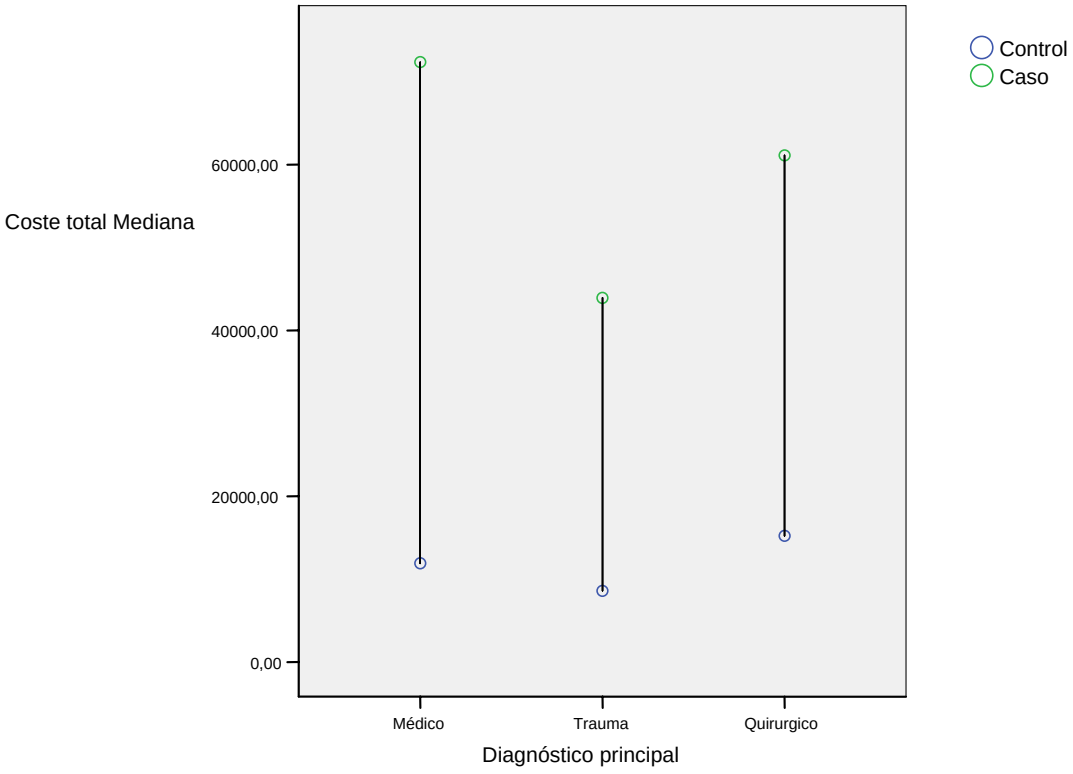


Figura 21 Comparación de los costes totales según diagnóstico principal de los casos y los no casos.

En la Figura 21 se refleja la mediana del coste según caso y control y el tipo de diagnóstico principal: el coste medio de los casos fue superior al de los no casos independientemente del tipo de diagnóstico principal aunque la mayor diferencia se observó en los pacientes con diagnóstico principal médico.

4.16. Análisis estratificado de costes

Al diferenciar los grupos de pacientes ventilados de manera más o menos prolongada (mayor o menor de 7 días) se pudo observar el impacto de los factores ya analizados en el incremento del coste, y se aisló aislar el que con más certeza afectaría al gasto, la VM prolongada.

En el estrato de VM menor de 7 días, los casos presentaban medianas mayores para aquellos pacientes con índices de comorbilidad mayores o con diagnóstico quirúrgico, mientras que esta tendencia se modificaba para los pacientes con menores índices de gravedad, donde existían costes mayores entre los controles. Esto no supuso, en ningún caso, diferencias significativas.

En el estrato con VM mayor de 7 días, siempre existió un coste mayor para los casos ya fuera entre los pacientes con menores índices de gravedad, mayores índices de comorbilidad o con diagnóstico quirúrgico. Existiendo diferencias significativas entre estos dos últimos (Tabla 20).

Tabla 20 Análisis estratificado para factores implicados en el incremento del coste total entre los 67 pacientes.

Factor de riesgo	Ventilación mecánica ≤ 7dias			Ventilación mecánica > 7dias		
	mediana € (rango intercuartil)			mediana € (rango intercuartil)		
	Casos (n=2)	Controles (n=33)	P	Casos (n=15)	Controles (n=17)	P
APACHE II ≤ 12	6976,9	8260,1 (6471,9- 19832,3)	0,5	71262,5 (31517,8-108622,9)	27921,2 (27345,9-33820,0)	0,1
Indice Charlson > 4	11782,5 (6976.9-16588,1)	9371,9 (6770,2-13782,9)	0,8	65986,9 (51971,9-82559,3)	27814,5 (20316,2-31175,9)	0,01
Cirugía (diagnóstico ppal).	16588,1	8054,3 (5191,7-11907,9)	0,3	71809,3 (65986,9- 87721,6)	33968,5 (27345,9- 41466,3)	0,004

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.
[a] Los valores de *P* fueron calculados por el test Wilcoxon rank-sum .

4.17. Análisis multivariante de costes

En el análisis de regresión múltiple lineal, observamos que en el incremento del coste los factores implicados fueron la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la VM prolongada. El impacto de cada uno de estos factores en el coste se define por las diferencias relativas entre cada factor de riesgo y la ausencia del mismo, independientemente de otros factores. Así, los pacientes que desarrollaron la infección por *P. aeruginosa* presentaron casi tres veces mayor gasto hospitalario que los pacientes que no se infectaron, independientemente de su puntuación APACHE II y de los días expuestos a ventilación mecánica.Tabla 21.

Tabla 21 Factores implicados en el incremento del coste total en análisis de regresión múltiple lineal.[a]

Factor de riesgo	Diferencia relativa	95% IC[b]	P
Infección por *Pseudomonas aeruginosa*	2,9	2.0-4.3	0,002
Ventilación mecánica > 7 días	5,5	4.0-7.7	0,0001
APACHE II > 12	1,5	1.2-2.0	0,81

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. IC: Intervalo de confianza.
Los datos de la tabla son diferencias relativas estimadas en coste hospitalario (en Euros) asociado a cada factor de riesgo.

Independientemente de los días de VM y del APACHE II, el coste estimado por infección por *Pseudomonas aeruginosa* (cada paciente caso) fue de 17.457 euros. Esto suponía un 45.4% más del estimado para cada paciente control (9.522.9). También aplicando los coeficientes correspondientes, el coste medio estimado para cada paciente ventilado caso sería de 60.452.5 euros.

El coste medio estimado por cada caso fue 17.457, y el número de casos fue 17, por lo que el coste total estimado por infección para dicho brote en nuestro centro alcanzaría los 300.000 euros.

Si aplicamos los valores de la Tabla 22 al número de casos que cumplieran cada uno de los factores de riesgo obtendríamos un coste estimado medio del brote de 555.373 euros.

Tabla 22 Predicción del coste asociado a los casos durante el brote

Factor de riesgo	Coste estimado por caso (euros)	Número casos
Infección por *Pseudomonas aeruginosa* con VM[1]< 7 días y APACHE[2] <12	17.554	10
Caso VM > 7 días y APACHE < 12	60.475	6
Caso con VM < 7 días y APACHE > 12	16.983	1

[1]VM: Ventilación Mecánica [2] APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

4.18. Análisis de prolongación de estancias

4.18.1. Análisis univariante.

Para valorar el gasto atribuible a este parámetro, primero se determinó la diferencia en unidades de estancia (medianas) según las características más significativas en los análisis previos, tanto para los casos como para los no casos. La estancia para el total del grupo presentó una mediana de 12 días.

Así se puede observar en el análisis univariante (

Tabla 23), como las estancias se disparan entre los casos, apareciendo cierta tendencia a incrementarse entre los grupos de casos con índices de Charlson o APACHE mayores, así como aquellos con otras infecciones o con patologías médicas. Pese a ello, sólo la presencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* determina diferencias significativas en la prolongación de la estancia.

Ni para los dos grupos de edades estudiados, así como para el sexo o los diagnósticos principales, existieron diferencias entre uno y otro grupo.

Tabla 23 Factores asociados a la estancia en UCI de los 67 pacientes implicados. Análisis univariante.

Características	Estancia en UCI, mediana, días (rango intercuartil)	P [a]
Total pacientes	12 (5-24)	
Infección por *P. aeruginosa*		
Casos	45 (20- 66)	
Controles	7 (5-17)	0,0001
Edad (años)		
<62	5 (10,5-25)	
≥62	6 (12- 21)	0,64
Sexo		
Femenino	5 (13,5-19,5)	
Masculino	5 (12-25)	0,95
Índice Charlson		
<4	4 (7-24)	
≥4	6 (14-27)	0,12
APACHE II		
≤ 12	5 (13,5-20)	
>12	5 (12-32)	0,60
Diagnóstico principal		
Trauma	3 (6-14)	
Cirugía	5 (13-21,5)	
Médico	5 (14,5-38,5)	0,21
Otras infecciones		
Si	6 (14-21)	
No	4 (10,5-38,5)	0,54

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; IC: Intérvalo de confianza. [a] La variable dependiente se transformó utilizando su logaritmo natural.

4.18.2. Análisis multivariante.

En el análisis multivariante, los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa al incremento de las estancias fueron la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la aparición de otras infecciones. En los modelos en los que se incluyeron las variables edad, sexo, multirresistencia, índices de comorbilidad y APACHE, no se observó una mejora de los coeficientes de estimación ni de la precisión de las estimaciones.

El impacto de cada uno de estos factores en el coste se define por las diferencias relativas entre cada factor de riesgo y la ausencia del mismo, independientemente de otros factores. Así, los pacientes que desarrollaron la infección por *P. aeruginosa* presentaron casi quince veces mayor estancia que los pacientes que no se infectaron, independientemente de que desarrollaran otras infecciones. (Tabla 24).

Tabla 24 Asociación independiente entre infección por *Pseudomonas aeruginosa* y estancia en UCI utilizando el análisis de regresión múltipe lineal . [a]

Factor de riesgo	Diferencia relativa	95% IC	P
Infección por *Pseudomonas aeruginosa*	14,8	9.2-23.9	0,0001
Otras infecciones nosocomiales	5,3	3.5-8.1	0,0001

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. IC: Intervalo de confianza.

[a] Los datos de la tabla son diferencias relativas estimadas en estancias (en días) asociadas a cada factor de riesgo

4.19. Características de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* con carácter epidémico en comparación con las infecciones con carácter esporádico

En el periodo transcurrido desde el fin del brote (octubre de 2003) y diciembre de 2008 (ambos incluidos) se recogieron 91 casos de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en UCI. Los datos epidemiológicos de éste grupo se exponen en la Tabla 25

Tabla 25 Factores asociados a *Pseudomonas aeuriginosa* con comportamiento epidémico.

	N (%)				
Características	Casos	Casos-controles	OR	IC 95 %	P
Pacientes	17	91			
Factores basales					
Edad (años), media (DE)	63,7 (12,9)	61,7 (17,2)			0,6
Sexo masculino	16 (94,1)	65 (71,4)	6,4	0, 9-278,4	0,05
APACHE II, media (DE)	12,9 (1,3)	11,4 (0,5)			0,3
Infección por *P. aeruginosa*					
Multirresistente [a]	13(76,4)	16 (17,5)	15,2	3,9-70,1	0,0001
Invasiva [b]	14 (82,3)	50 (54,9)	3,8	1,0-21,9	0,0001
Otros factores					
Broncoscopia	12 (70,6)	25 (27,5)	6,3	1,8-24,8	0,0006
Ventilación mecánica, media (DE, días)	33,0 (5,2)	36,1 (2,7)			0,6
Estancia media (DE, días)	41,4 (5,6)	43,0 (3,1)			0,8

DE: Desviación Standard, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza, APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation.

[a] Multirresistente: resistencia a tres o más familias de antibióticos

[b] Invasiva: neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia, ventriculitis

Éste grupo de casos presentó gran similitud con respecto a los casos analizados del inicio del periodo y que correspondieron al brote. Si que existió un mayor peso de los varones, y se dieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de multirresistencias y de infecciones invasivas en el grupo de pacientes correspondientes al periodo del brote, así como

la realización de broncoscopias, que fue significativamente mayor entre los pacientes que desarrollaron infección durante el brote.

En el análisis descriptivo inicial, los factores asociados a *P. aeruginosa* con comportamiento epidémico fueron la presencia de multirresistencia (OR 15,2; IC 95 % 3,9-70,1; P = 0,0001), la exposición al fibrobroncoscopio (OR 6,3; IC 95 % 1,8-24,8; P = 0,0006) y el carácter invasivo de la infección (OR 3,82; IC 95 % 1,0-21,9; P = 0,0001).

Posteriormente, el análisis multivariante permitió confirmar que los factores asociados de forma independiente a *P. aeruginosa* con comportamiento epidémico fueron la presencia de multirresistencia (OR 29,3; IC 95 % 4,8-179,6; P = 0,0001), la exposición al fibrobroncoscopio (OR 5,7; IC 95 % 1,2-26,1; P = 0,03) y la exposición a ventilación mecánica (OR 0,1; IC 95 % 0,01-0,6; P = 0,01) (Tabla 26).

Tabla 26 Factores asociados a *Pseudomonas aeruginosa* con carácter epidémico vs esporádico. Análisis multivariante.

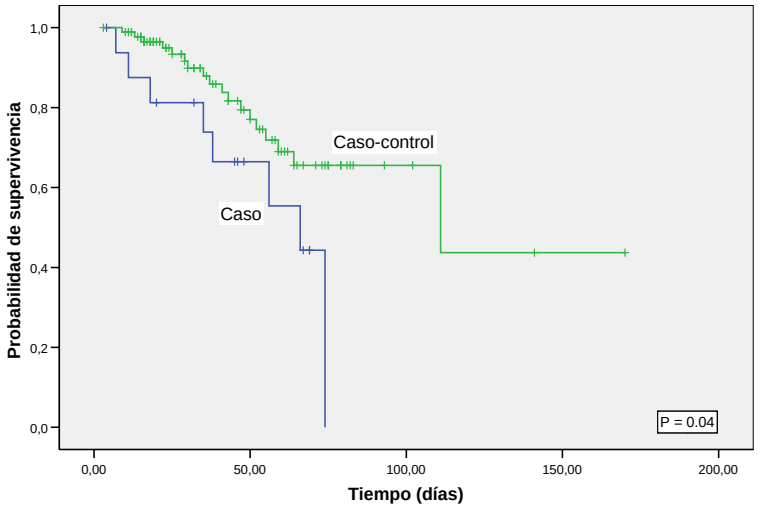
Factor de riesgo	OR	IC 95 %	P
Multirresistencia	29,3	4,8-179,6	0,0001
Ventilación mecánica > 30 días	0,1	0,01-0,6	0,01
Broncoscopia	5,7	1,2-26,1	0,03

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza,

4.19.1. Estudio de la letalidad

Las Figuras 22 y 23 representan las curvas de supervivencia en los dos grupos de comparación (casos epidémicos vs casos esporádicos e infecciones invasivas vs infecciones no invasivas). Se observó una diferencia importante en cuanto a la letalidad entre aquellos pacientes que desarrollaron infección por *P. aeruginosa* en contexto epidémico frente a los que desarrollaron la infección esporádica (P = 0.04). De igual forma, se observó mayor letalidad en el grupo de pacientes que desarrollaron infecciones invasivas (P = 0.02), manteniendo estas diferencias a lo

largo del tiempo de seguimiento. La supervivencia estimada a los tres meses fue del 40 % en los casos epidémicos y ligeramente superior al 60 % en los casos esporádicos. Se observaron resultados similares en los pacientes con infecciones invasivas y en los pacientes con infecciones no invasivas, respectivamente.



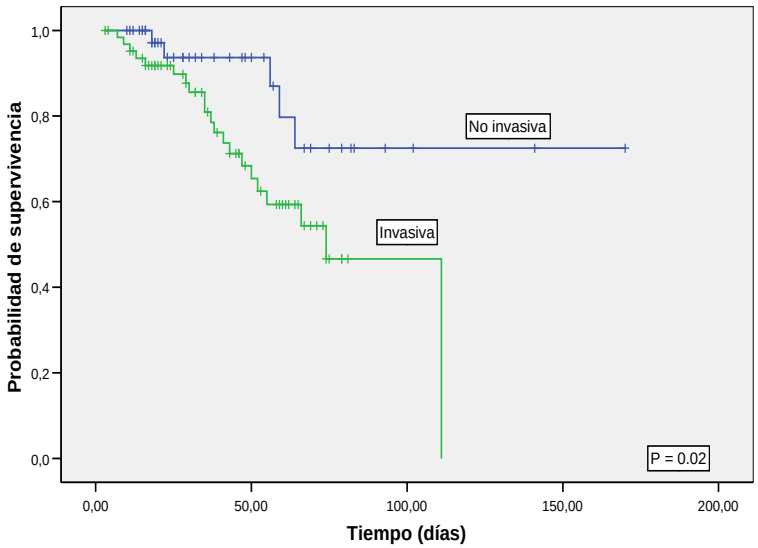


Figura 22, Figura 23. Probabilidad de supervivencia según tipo de caso (epidémico vs esporádico) y tipo de infección por P. aeruginosa.

El riesgo relativo (hazard ratio (HR)) de muerte atribuible a la infección por *P. aeruginosa* con carácter epidémico en comparación con su carácter esporádico fue 3.8 (IC 95 % 1,0-13,7; P = 0.04). Otros factores que se asociaron independientemente a mayor letalidad fueron la edad, presentando un riesgo 2.6 veces (IC 95 % 1,1-6,1; P = 0.03) superior los mayores de 62 años respecto a los más jóvenes, y la ventilación mecánica. Este último factor, se asoció de forma que los expuestos a más de 30 días de ventilación, presentaron menor letalidad que los que fueron sometidos a menos de 30 días de ventilación mecánica, 0.4 (IC 95 % 0,1-0,9; P = 0.03). Otro de los factores asociados a mayor letalidad fue la característica invasiva de la infección por *P. aeruginosa* respecto a la infección no invasiva, HR 2.6 (IC 95 % 1,0-7,1; P = 0.06). La escala APACHE II no se asoció a la letalidad (Tabla 27).

Tabla 27 Factores asociados a letalidad atribuible a infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Regresion de Cox.

Factor de riesgo	HR	IC 95 %	P
Tipo de Caso			
epidémico	3,8	1,0-13,7	0,04
endémico	1	-	
Edad (años)			
≤ 62	1	-	
> 62	2,6	1,1-6,1	0,03
APACHE II			
≤ 12	1	-	
> 12	1,0	0,9-1,1	0,9
Infección por *P. aeruginosa*			
Invasiva [a]	2,6	1,0-7,1	0,06
Multirresistente [b]	0,5	0,1-1,5	0,2
Ventilación mecánica > 30 días	0,4	0,1-0,9	0,03

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza, APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation.
[a] Invasiva: neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia, ventriculitis
[b] Multirresistente: resistencia a tres o más familias de antibióticos

DISCUSION

5. DISCUSIÓN

5.1. Epidemiología de la Infección Nosocomial en el Hospital de la Ribera

Las características estructurales de la unidad no difieren de las que se incluyen en otros estudios, y posiblemente muchos de los datos epidemiológicos diferenciales estén influidos por uno de los datos standard en los análisis económicos y epidemiológicos hospitalarios, como es la estancia media. En el HLR los pacientes en UCI permanecen una media de 4,57 días frente a los 9 días de media del estudio europeo Helics.

Sobre el análisis de los microorganismos que predominan en la unidad, se observa que son, al igual que en otros centros de nuestro país predominantemente los de la especie *Staphylococcus* spp., pero considerando independientemente los *Staphylococcus aureus* del resto, *Pseudomonas aeruginosa* ocuparía el primer lugar, seguida por *Staphylococcus* no aureus y muy de cerca por los hongos (fundamentalmente *Candidas spp*).

En las NAVM, los datos son similares a los observados en otros hospitales españoles. El conjunto de estafilococos también son los más frecuentes, pero si los subdividimos en las familias más habituales, *Pseudomonas aeruginosa* también es el microorganismo predominante, seguido por *Staphylococcus* no aureus en igual número que enterobacterias, *Candidas spp* y *Staphylococcus aureus*. Una diferencia fundamental con otros centros es la práctica ausencia de *Acinetobacter baumannii* hasta la detección de un brote de infecciones por dicho microorganismo en los años 2004 y 2005.

Con respecto a los datos epidemiológicos de IN en otros países, no encontramos diferencias en cuanto a las cifras de prevalencia: tasa del Hospital de la Ribera 25%, prevalencia global de IN en EEUU 24,2%, prevalencia del estudio EPIC 20,6%. Sin embargo, la prevalencia de infecciones respiratorias en la UCI fue del 20%, considerablemente menor a los datos del EPIC (47%) aunque dichos datos hacían referencia a años anteriores (Vincent,1995).

También, si comparamos la incidencia de determinadas infecciones como la NAVM, se obtuvo una incidencia inferior a la que publica el estudio ENVIN (2,7 frente al 6,48%), mientras que otras

IN presentaban datos similares: Infección quirúrgica 1,3%, Infección urinaria 3,2% y bacteriemia primaria por catéter de 4,4%.

Sin embargo, la tasa de bacteriemias asociadas a CVC fue de 8,8 por 1000 días de CVC, resultado superior al recogido en el estudio ENVIN (2002) donde la bacteriemia asociada a CVC fue de 4 episodios por 1000 días de CVC. Probablemente, la elevada utilización del CVC (74%), la falta de seguimiento ocasionalmente por el personal sanitario del protocolo de prevención de bacteriemias y otros factores como las propias características de los pacientes, recursos humanos y necesidad de personal sanitario experto en los cuidados del paciente crítico puedan estar asociados a esta incidencia.

5.2. Metodología de estudio del brote

Los brotes de infección por *Pseudomonas aeruginosa* publicados hasta ahora, han afectado a muestras tan dispares como comunidades vecinales enteras, tras contaminación de piscinas públicas, hasta grupos de únicamente tres enfermos infectados tras utilización de un endoscopio contaminado. Tras analizar los que se refieren a brotes intrahospitalarios observamos diferencias a la hora de planificar el estudio de los mismos.

La gran mayoría se limitan a realizar una mera descripción de las características poblacionales y de la metodología establecida desde el punto de vista epidemiológico para el estudio del brote (Kolmos et al.,1994; Blanc et al., 1997; Sammartino et al., 1998; Pitten et al.,2001; Yardi et al., 2001; Peña et al., 2002; Engelhart et al., 2002; Kirschke et al., 2003; Pagani et al., 2003; Kikuchi 2003 et al.; Madjumar et al., 2004; Corne et al.,2005; Trick et al., 1997).

En alguno de ellos se orienta parte del análisis del brote como un estudio prospectivo al realizar un estudio molecular de las cepas sin que ello suponga un análisis de los factores de riesgo implicados en el desarrollo del brote.

Se publicaron dos trabajos (Fraser et al.,2004; McNeil et al.,2001) en los que se realizó un análisis caso-control para identificar factores asociados al desarrollo de la infección.

Otro caso es el de los estudios realizados con el objetivo de analizar factores de riesgo implicados en el desarrollo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* sin la concurrencia propia

de un brote de infección nosocomial. Una parte de estos estudios se plantean de manera prospectiva para analizar las áreas potenciales de colonización (Talon et al.,1998; Bergman et al.,1998), eficacia de medidas empleadas para reducir las vías de transmisión cruzadas (Petignat et al., 2006;Valles, 2003), o los factores clínicos implicados en el desarrollo de infecciones o colonizaciones (Thuong, 2003;Laupland,2005).

Otros también lo hacen de forma bidireccional (Ortega et al., 2004; Aloush et al., 2006), parten de un grupo de pacientes infectados y analizan retrospectivamente datos fundamentalmente clínicos mientras que se realiza un estudio microbiológico y molecular prospectiva. Existe otro grupo que se limita a un análisis retrospectivo de poblaciones con infección por *Pseudomonas aeruginosa* para evaluar antecedentes clínicos (Blot et al., 2004;Harris et al., 1999;Defez et al.,2004 ;Cao et al.,2002).

Tabla 28 Resumen de estudios epidemiológicos sobre brotes intrahospitalarios por *Pseudomonas aeruginosa.*

Tipo estudio epidemiológico	Autor,año
Descriptivos	Kolmos 1994, Blanc 1997, Samartino 1998, Pitten 2001 , Yardi 2001, Peña 2002, Engelhart 2002, Kirschke 2003, Pagani 2003, Kikuchi 2003, Madjumar 2004, Corne 2005.
Cohorte retrospectivo	Trick 1997, Sorin 2001
Caso-control	Fraser 2004, McNeil 2000 Berrouane 2000
Cohorte ambidireccional	Bukholm 2002, Verweij 1997, Silva 2003

En este trabajo se estudió un brote intrahospitalario con una población de riesgo bien definida en tiempo y espacio. Se valoró la posibilidad de realizar un estudio caso–control anidado o uno de cohortes. Ante el escaso número total de casos y para acotar la población de controles, se decidió elegir el primero de ellos, consiguiendo minimizar sesgos y maximizar en eficiencia.

Este tipo de diseño permitió realizar la recogida de datos, mantener la vigilancia sobre casos nuevos potenciales y sobre la adecuación de las instrucciones y cambios propuestos al mismo tiempo.

La rapidez en la detección de los casos permitió que se pudiera avanzar el trabajo de campo hasta detectar una fuente común entre los primeros casos, ya que se observó que los primeros casos detectados habían sido expuestos a una broncoscopia en los días previos al desarrollo de la infección. Así se pudo erradicar el brote en un espacio breve de tiempo, sin esperar a resultados microbiológicos o moleculares que aseguraran la similitud o no entre cepas aisladas.

Los brotes que se encuentran en la literatura se dilatan en ocasiones en el tiempo (Silva et al., 2003), quizás por no querer establecer medidas dirigidas sólo con la percepción y el estudio del personal del equipo investigador. Esto impide optimizar recursos y prolongar situaciones que han llegado incluso a necesitar del cierre de unidades de hospitalización para conseguir erradicar brotes de infecciones nosocomiales.

El sistema de vigilancia de IN del H de la Ribera, no ha protocolizado la realización de cultivos medioambientales de manera rutinaria, por su escasa rentabilidad. La falta de asociación entre el número de microorganismos presentes en zonas como la superficie del suelo o en el aire, con las tasas de IN, no justifican la toma de muestras ambientales de forma habitual. De hecho, los CDC (Centers for Disease Control-Guias 2003) no recomiendan esta práctica periódicamente a excepción de las situaciones de brotes epidémicos. Únicamente apoyan esta medida en el caso del agua utilizada para hemodiálisis y en los procesados de esterilización, sobre todo por la elevada incidencia de bacteriemias, infecciones y reacciones febriles en estos pacientes. Se ha visto que los mismos mecanismos que pueden provocar bacteriemias en pacientes con hemodiálisis pueden concurrir en aquellos sometidos a endoscopias, por ello algunos autores y sociedades como la Hospital Infection Society recomiendan el realizar cultivos rutinarios del agua utilizada para las endoscopias (Muscarella et al., 2002).

Pese a tomar múltiples muestras de los endoscopios y del área de procesado de los mismos, no se obtuvieron cultivos positivos durante el periodo del brote, aunque si que crecieron a posteriori en una muestra ambiental tomada al azar de la pila de limpieza de los endoscopios después del control del brote.

Los CDC en su guía del 2003 indican la difícil estandarización de los niveles de microorganismos que pueden colonizar el aire, el agua o las superficies de contacto. Estas mediciones son caras e implican utilizar tiempo en ello. Se recomienda emplearlas de manera periódica en cuatro supuestos:

-para investigar un brote en el que se presumen reservorios ambientales en la propagación del mismo, y siempre que exista capacidad de interpretar y actuar sobre los resultados, recomendando el análisis molecular para ligar los cultivos clínicos con los epidemiológicos

-otra situación en la que cabría hacerlos sería en programas de investigación para determinar vías de diseminación de infecciones hospitalarias

-también en el caso de contaminaciones por agentes químicos o biológicos para monitorizar las medidas de control.

-por último en el caso de que se modifiquen las medidas preventivas en cualquier área del hospital para verificar los niveles de eficacia de las mismas.

Los sistemas de cultivos para extraer muestras de los broncoscopios y realizar la vigilancia de una posible contaminación también están en discusión. Son múltiples las técnicas empleadas tanto en la toma de muestras aéreas, de aguas como de superficies.

5.3. Análisis del brote

Conforme se fueron analizando los cultivos para *Pseudomonas aeruginosa*, se observó que se producían infecciones de diferente localización y que sobrepasaba los límites de normalidad del centro. Las infecciones causadas por *P. aeruginosa* implicadas en el brote fueron fundamentalmente las relacionadas con las vías respiratorias, 12 NAVM y 4 bronquitis agudas, seguidas en frecuencia por las bacteriemias (1 caso de bacteriemia primaria y 5 acompañando al proceso respiratorio).

Pese a que en la unidad la IN más frecuente es bacteriemia primaria por catéter y la NAVM queda en tercer lugar, es esta última la infección predominante cuando la localización es la vía aérea.

A este dato hay que añadir que, al igual que ocurre en los brotes descritos hasta ahora, la localización de la infección predominante depende en gran medida del agente vehiculizante. En aquellos brotes donde la bacteria accede al paciente a través de las vías respiratorias, serán éstas la más potencialmente afectadas. De esta forma podemos dirigir la investigación buscando la fuente a través del órgano infectado. El brote descrito por McNeil et al.(2000) analiza una infección de partes blandas transmitida a través de las uñas, donde es muy difícil la supervivencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Los brotes descritos por Silva et al. (2003), Blanc et al. (1997), Sanmartino et al. (1982) también relacionan infecciones respiratorias con procesos invasivos respiratorios. En el caso del brote asociado a técnicas broncoscópicas que describe Corne et al. (2005), los pacientes estaban también todos conectados a sistemas de ventilación invasiva.

Sin embargo en otras ocasiones la localización de la infección no orienta la búsqueda de la fuente. Es el caso del brote descrito por Pitten et al (2001), en el que el reservorio era una pila de agua y las muestras donde encontraron *Pseudomonas aeruginosa* fueron las secreciones traqueobronquiales. Pese a ello, no supuso que la principal causa de muerte fuera la infección respiratoria ya que describe la sepsis como primera causa y la neumonía como segunda. También Pagani et al. (2005) describe un brote donde las infecciones son fundamentalmente respiratorias, mientras que la fuente está relacionada con los cambios de personal.

En la unidad, la IN más frecuente fue la bacteriemia (incidencia 4%), ya sea primaria o secundaria, en las que *Pseudomonas aeruginosa* es el microorganismo aislado con más frecuencia por detrás de los estafilococos. Del mismo modo durante el brote constituyó uno de los focos más importantes de infección sobre todo entre los pacientes con infección respiratoria (35%). También un 88% de los casos había recibido antibiótico previamente, eran portadores de mayor número de catéteres venosos centrales y tenían estancias más prolongadas, lo que ya se ha constatado como factor de riesgo del desarrollo de bacteriemias (Álvarez Lerma et al.,2001).

Según los datos del ENVIN de 2003, las bacteriemias primarias y por catéter fueron aumentando conforme se incrementaba el número de pacientes y las estancias de los mismos, pero no parecía asociarse a un mayor número de portadores de catéteres centrales. Las bacteriemias hospitalarias por *Pseudomonas aeruginosa* tienen incidencias entre el 4-6% pudiendo elevarse al 14-20% en pacientes quemados o neutropénicos. Son menos frecuentes que las producidas por gram positivos pero tienen mayor mortalidad.

Son escasas las referencias a este tipo de infección en el contexto de un brote. En el brote descrito por Berrouane et al. (2000), todos los pacientes padecían neoplasias hematológicas y la principal infección fue la bacteriemia. En el brote de Peña et al. (2003) un 33% tienen bacteriemia secundaria. Blot et al. (2002) ya describe como principal fuente de bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* la existencia de una infección respiratoria primaria (47%).

5.4. Factores de riesgo endógenos

5.4.1. Edad y sexo

La edad en el grupo de casos fue de 63,7 años frente a 58,2 de los no casos. En esto no difiere de las medias de los diferentes autores que presentan datos en ese margen de edad. Es un dato estadísticamente probado un mayor índice de mortalidad entre la población masculina cuando sobrepasa los 50 años pero parece estar más relacionado con disfunciones hormonales que con el sexo (Reinikainen et al., 2005).

Los casos del brote del hospital acontecieron en una proporción elevadísima en hombres 16 (94%) entre los casos y 34 (68%) entre no casos (p= 0.03). La mayor parte de la bibliografía consultada presenta proporciones mayores de varones pero en porcentajes diferentes: Harris et al. (1999) y Berdal et al. (206) obtuvieron una proporción del 50% y Cao et al.(2004) observaron el 60% de los casos en varones (ambos comparan *Pseudomonas aeruginosa* sensibles frente a MR). Únicamente el pseudobrote descrito por Sanmartino et al. (1982) contiene solo un paciente varón frente al resto.

5.4.2. Inmunodepresión.

En el estudio se encontraron tres pacientes entre los casos con algún tipo de inmunosupresión (17,6%), un total de 7 pacientes estuvieron diagnosticados de neoplasias, dos de ellas eran linfomas sin tratamiento activo y estables, y otras cinco neoplasias sólidas no hematológicas de las cuales solo una estaba en tratamiento activo con quimioterapia. En todos los casos se trataba de inmunodepresión ocasionada por fármacos (quimioterapia y corticoterapia). Sin embargo, no se observaron diferencias con el grupo de no casos.

Las infecciones ocasionadas por *Pseudomonas aeruginosa* son de las más frecuentes en pacientes con algún tipo de inmunodepresión ya sea primaria o adquirida. En pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* se multiplican por 10. Tanto en pacientes con neoplasias sólidas como hematológicas, las tasas son mayores que en la población general. Lo mismo ocurre en transplantados. En pacientes con alteraciones de la función de barrera (lesiones cutáneas) constituye un patógeno especialmente agresivo (quemados, pie diabético) (Driscoll et al., 2007).

Berrouane et al. (2000) y Verweij et al. (1997) analizaron brotes en pacientes con neoplasias hematológicas, y en fases de neutropenia, mientras que otros como Kolmos et al. (1994) describieron un brote en pacientes infectados por VIH. Otros tipos de inmunosupresión, como la secundaria a corticoterpia, aparece en el artículo de Sanmartino et al. (1982) donde describieron tres pacientes con esa situación. Esto mismo ocurre en el estudio de Aloush et al. (2006) y de Ortega et al. (2004), donde la existencia de enfermedad maligna es incluso mayor en el grupo control.

5.4.3. Escalas de comorbilidad y mortalidad

En el análisis univariante se detectaron índices de comorbilidad y gravedad mayores entre los casos sin diferencias estadísticas frente a los no casos. Una de las causas de este efecto pudo ser que se tratara de poblaciones con bastante similitud en cuanto a patologías subyacentes, así como edad y sexo. Esto mismo ocurre en los pocos análisis que intentan asociar estas escalas con una mayor o menor predisposición a desarrollar infecciones.

La ventaja que nos aporta el determinar escalas de comorbilidad (Charlson) y no de gravedad como APACHE es la sencillez y rapidez.

La relación entre infección y la escala Charlson, también la avala el estudio de Harris et al. (1999) en el que detectaron una predisposición a sufrir infecciones por P*seudomonas* multirresistente entre aquellos pacientes con índices de comorbilidad de Charlson mayores de 3. Defez et al. (2004) observaron una mayor gravedad en los casos medida por la escala MacCabe store, pero sin diferencias entre las patologías o comorbilidades asociadas. Esto ocurre también en el análisis de Berdal et al.(2006) y en el de Aloush et al.(2006). McNeil et al.(2001) analizaron un

brote de infección de herida quirúrgica por *Pseudomonas aeruginosa* e incluyeron la valoración de la gravedad de la patología de base sin obtener diferencias significativas al igual que en nuestro caso, y sí que obtuvieron un mayor grado de comorbilidad y mortalidad de manera significativa.

La escala APACHE está determinada por una serie de datos clínicos que indirectamente están afectados por la edad y la existencia o no de enfermedades asociadas. Así como se ha demostrado que tiene un pronóstico vital, no permite determinar las comorbilidades que se pueden derivar según la puntuación obtenida.

5.4.4. Enfermedades subyacentes y comorbilidades

Como ya es conocido, entre pacientes con patologías respiratorias concretas como la fibrosis quística, las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* son muy prevalentes (Driscoll et al., 2007). Del mismo modo son múltiples autores los que relacionan la infección por *Pseudomonas aeruginosa* con enfermedades broncopulmonares como la EPOC y las bronquiectasias (Valles et al, 2005). Entre los brotes por *Pseudomonas aeruginosa* publicados también se menciona este tipo de antecedentes como factor de riesgo. Cao et al. (2004) determinan como factor de riesgo el ser EPOC o padecer algún tipo de enfermedad pulmonar. Sorin et al. (2001) pese a no realizar análisis de los factores de riesgo, si que señalaron que el único fallecido de tres infectados era EPOC, tomaba corticoides, estaba intubado y tenia otras infecciones asociadas.

En el grupo de casos sólo el 12% tenían patologías respiratorias, siendo superadas por la diabetes mellitus (29%). El grupo de Harris (1999) también observa esta enfermedad como la más frecuente entre un grupo de casos con infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente pero se trata de pacientes en los que predominaban las infecciones de partes blandas.

Berdal et al. (2006) no encontraron diferencias en el tipo de enfermedad de base entre pacientes colonizados y no colonizados por *Pseudomonas*, al igual que Aloush et al.(2006).

5.4.5. Motivo de ingreso por patologías

Entre los motivos de ingreso en la UCI, la serie presentó más pacientes sometidos a cirugía previamente a desarrollar la infección entre los infectados que los no casos, 47% vs 42%.

Además, un 58,8 % de los casos fue sometido durante el ingreso a algún tipo de intervención. Estos datos coinciden con otros autores como Ortega et al.(2004) o Pitten et al.(2001). En el caso de este último, la mayoría de los casos fueron intervenidos por enfermedades neoplásicas o por patología digestiva. Este hecho puede ser explicado porque existía un porcentaje elevado de pacientes que se sometieron a cirugía como tratamiento de la infección cuando afectó a partes blandas. Es decir, no se consideró la cirugía como situación pre-existente, si no como concurrente con la infección. Esto ocurre igual en el caso de Aloush et al. (2006), aunque como en este estudio no encuentra diferencias significativas entre un grupo y otro como factor predisponente a la infección.

No incluimos en este grupo a los politraumatizados, que en estudios como el de Defez et al. (2004) son los de mayor predisposición a sufrir IN por *P. aeruginosa*, porque en el H de la Ribera ingresaron con este diagnóstico pero sin cirugía previa.

5.4.6. Estado nutricional

Existen situaciones en las que la desnutrición puede favorecer el desarrollo de infecciones, ya sea por efecto directo (empeora la situación inmunológica) o indirecta (se favorecen complicaciones como dehiscencias de sutura). Los niveles de desnutrición medidos por los niveles de albúmina no dieron significación estadística en nuestro caso. Berrouane et al. (2000) si que encuentra niveles menores de albuminemia entre los casos con respecto a los controles.

5.5. Factores de riesgo exógenos

5.5.1. Contactos con otro caso

En el análisis univariante de los factores de riesgo para IN por *Pseudomonas aeruginosa* destacó la diferencia entre los casos y no casos con respecto al haber sido contacto o no de otro caso (58.8% vs 18%, RR 3,6 IC 95% 1,6-8,1, p= 0,001), es decir, para desarrollar infección por *Pseudomonas aeruginosa* uno de los factores implicados pudo ser la adquisición exógena por contacto cruzado desde otro paciente, transmitido probablemente por el personal sanitario. Este dato se confirma en análisis multivariante donde el ser contacto se identifica como factor de riesgo independiente.

Esto evidencia la importancia en la contaminación exógena como posible fuente de infección frente a microorganismos habituales o endógenos que precisan romper barreras fisiológicas para causar infección o colonización. En un reciente estudio prospectivo se detectó una mayor mortalidad entre aquellos pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* sin signos de infección que entre aquellos, que estando previamente colonizados, sí que desarrollaron una infección clínicamente detectada (Zhuo et al., 2008).

Los estudios más precisos en este análisis, intentan valorar el grado de colonización de *Pseudomona aeruginosa* por dos vías, endógena al aspirar contenido digestivo, o exógena al adquirirla de una fuente externa. Thuong et al. (2003), Weber et al. (2001), Petingat et al. (2006) avalaron la adquisición exógena como principal causa de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. La capacidad de colonización por transmisión cruzada con pacientes infectados también se observó en el estudio realizado por Valles et al. (2005), en el que un 54% de las colonizaciones se produjeron tras el ingreso en UCI y de estas un 80% eran por cepas exógenas. Sin embargo frente a los que se colonizaban durante el ingreso, las cepas responsables de desarrollar NAVM eran con igual frecuencia (50%) las ya presentes al ingreso (endógenas). Talon et al. (1998) observa lo mismo, obteniendo también porcentajes del 50%.

Berdal et al. (2006), observaron que pese al elevado índice de colonización durante un brote, el tiempo de colonización era tan corto que posiblemente se debiera a un proceso de inoculación más que a la contaminación cruzada entre contactos, siempre por tanto desde una fuente exógena. Observa además que la colonización es mayor entre los que tienen más días de VM y mayor índice de gravedad (McCabe) aunque no hay diferencias entre los dos grupos con respecto a las enfermedades de base. El análisis de Aloush et al. (2006) también observa una mayor índice de multirresistencia entre aquellos pacientes que han estado en UCI previamente a tener infección por *Pseudomonas aeruginosa* o que han estado en contacto con pacientes infectados previamente.

5.5.2. Estancias.

Si comparamos los datos epidemiológicos de las UCI de nuestro medio con respecto a los del H de la Ribera, la diferencia más llamativa es la respectiva a las estancias medias. Frente a los 4,57 días de estancia media de un paciente en la UCI del H de la Ribera en 2003, encontramos los 9 días recogidos por el estudio Helics en el mismo periodo. Sin embrago la estancia en UCI

durante el brote fue muy superior. La estancia de los casos (42,3) fue mayor que la que presentan otros autores como Cao et al. (2004), siendo de 21 días con cepas multirresistentes. También ocurre lo mismo en Berdal et al. (2006), con estancias similares en un grupo y otro.

Es un dato generalizado encontrar entre aquellos pacientes con estancias más prolongadas en UCI mayores índices de IN, por lo que no es un dato aislado en este trabajo.

Entre los casos, la estancia previa a desarrollar la infección también fue mayor (13,7 días frente a 2,86). Es una estancia previa a la infección similar a la a la observada por otros autores como Aloush et al. (2006) con una estancia previa media de 17 días. Esto podría indicar que los pacientes que desarrollaron infección por *Pseudomonas aeruginosa* pudieron estar sometidos a más factores o éstos fueron más prolongados que en los pacientes que no desarrollaron la enfermedad.

Ningún autor ha podido determinar si esto es una causa que favorece la aparición de IN o es consecuencia de la misma. Una mayor estancia en UCI favorece la colonización por *P. aeruginosa*, puesto que sobrevive en el ambiente hospitalario, y en determinadas situaciones pueda llegar a hacerse patógena. En contra de esto Aloush et al. (2006) observó que en un grupo de pacientes infectados por *Pseudomonas* multirresitentes, solo se aisló algún tipo de cepa sensible previamente en el 23% de los casos. En otros brotes no asociados a broncosocopios como el que describieron Mc Neil et al. (2000) no se observaron diferencias en otros factores de riesgo como la edad, sexo, comorbilidad, tipo cirugía ni escalas de gravedad, y por supuesto sí en cuanto a prolongación de estancias.

5.5.3. Antibióticos previos

La toma de antibióticos previa a desarrollar la infección predominó entre los casos (88,2% vs 52%, RR 4,7, IC 1,2-19,1, p= 0.008), siendo fundamentalmente imipenem y glicosaminas, pero al agrupar todos los grupos de betalactámicos éstos estarían en primer lugar. Las quinolonas quedarían por detrás de los anteriores. Sólo 5 de los casos no habían recibido un antibiótico específico antipseudomonas.

Estudios como el de Defez et al. (2004) coinciden en este dato a excepción de que los antibióticos que predispusieron a la aparición de cepas multirresistentes fueron betalactámicos y

fluorquinolonas. Berdal et al (2006) no encontraron diferencias significativas entre grupos de colonizados o infectados por *Pseudomonas aeruginosa* por haber tomado antibióticos previamente. Aloush et al. (2006) también detecta como factor predisponente a la aparición de *Pseudomonas* multirresistentes el haber administrado previamente cefalosporinas y aminoglicósidos.

En el análisis estratificado, la toma de antibióticos previa no se asoció de forma estadísticamente significativa, a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* probablemente por el pequeño número de pacientes incluidos en cada estrato. En ausencia de broncoscopia, es posible que la capacidad de protección de la antibioticoterapia se mostrara similar en ambos grupos. Frente a esto último ha sido publicado recientemente (Kollef et al., 2008) un estudio retrospectivo en el que se demuestra la protección por el inicio precoz y ajustado de los antibióticos en pacientes ingresados en UCI con NAVM.

5.5.4. Procedimientos invasivos

5.5.4.1. Catéteres y sondas

Los procedimientos invasivos en nuestro caso afectaron al total de los pacientes puesto que el 100% de los casos eran portadores de una vía venosa central y sondaje vesical. Un porcentaje algo menor llevaba vía arterial (80%), un 72% sondaje nasogástrico y la traqueostomia sólo se efectuó al 29%. Aunque los porcentajes fueron algo menores entre los controles no existían diferencias en ambos grupos.

Aunque otros autores si que han encontrado diferencias en este tipo de procedimientos como factores favorecedores de infección invasiva por *Pseudomonas aeruginosa*, hay que valorar el contexto de los estudios en los que se ha extraído esta conclusión. Es el caso de Defez et al. (2004) donde el sondaje vesical y la alimentación por sonda nasogastrica junto con la traqueostomia tenían mayor relación tanto con la infección por *P. aeruginosa* multirresistente como sensibles. La explicación a este dato la podemos encontrar en el hecho de que sea un estudio hecho sobre pacientes no únicamente ingresados en UCI y donde la infección causada con más frecuencia es la urinaria. Aloush et al. (2006) también detecta mayor índice de infección por P*seudomonas* multirresistentes si habían sido portadores de sonda vesical y vía venosa central. Tampoco en este grupo predominan las infecciones respiratorias.

5.5.4.2. Ventilación mecánica

La duración de la VM es un factor de riesgo que puede incrementar las tasas de NAVM, desde un 5% hasta un 68% al pasar de 5 a 30 días de uso. Sin embargo el riesgo de adquisición es mayor en la primera semana de VM (Vincent, 2004).

También Bukolm et al. (2002) demostraron durante la aparición de un brote en UCI, que la ventilación asistida durante mas de 6.5 días está relacionada con la infección o colonización por la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* responsable del brote. Berdal et al. (2006) también observaron mayores índices de colonización entre aquellos pacientes con más días de VM. En general, todos los análisis sobre este tipo de infección demuestran una relación clara con la prolongación de la VM (Aloush et al., 2006), y por lo tanto con el mantenimiento de una puerta de entrada directa a la vía aérea inferior.

Queda claro en el análisis del H de la Ribera que la población de casos estuvo sometida a un número significativamente mayor de días de ventilación mecánica aunque sin que se obtuviera una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de infección.

Pese a que la incidencia global de NAVM fue menor que la calculada por el ENVIN en 2003, la densidad de incidencia, o sea, el número de NAVM por cada 1000 días, fue mayor (16.6 vs. 15,5) debido, probablemente, al mejor ajuste de la densidad de incidencia con respecto a la incidencia acumulada. Según este mismo estudio la tasa de utilización de VM fue del 50% del total de días de ingreso en UCI, frente a un 45% de nuestra unidad.

5.5.4.3. Broncoscopio

Las técnicas de broncoscopia permiten acceder a las secreciones traqueobronquiales atravesando las zonas altas del árbol respiratorio colonizado por microorganismos. Los efectos colaterales de esta técnica, pese a estar realizada por personal entrenado, incluyen alteraciones en la oxigenación así como la vehiculización de los gérmenes arrastrados hasta la parte más distal donde pueden desarrollar infecciones (Vincent, 2004). En pacientes sometidos a VM la realización de broncoscopia está determinada por la necesidad de conseguir un diagnóstico precoz ante la aparición de infiltrados pulmonares, con el riesgo de someter al paciente a una

serie de efectos secundarios, que paradójicamente y muy infrecuentemente pueden ser infecciosos (Pue et al., 1995).

La observación clínica y asociación epidemiológica que permitió detectar la participación del broncoscopio en el desarrollo del brote en el H de la Ribera, fue corroborada en el análisis estadístico de los datos recogidos. Fue mayor el número de broncoscopias realizadas sobre los pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, y éstas confluyeron sobre aquellos que estuvieron sometidos a más días de VM, aunque también puede ser que esto se asocie a que fueran broncoscopias realizadas más tardíamente. Hay algunos autores (Kolmos et al., 2004) que insisten en la baja patogenicidad de la *Pseudomonas aeruginosa* como bacteria infectante a través de técnicas endoscópicas. Pero también es frecuente que la técnica endoscópica sea vehiculizador de gérmenes en el contexto de brotes infecciosos relacionados tanto con estas técnicas como con las endoscopias digestivas, y siempre se observa que la causa son incumplimientos de las normas de manejo de estos aparatos.

5.6. Otros microorganismos

Los procesos infecciosos no producidos por *Pseudomonas aeruginosa* fueron en ambos grupos las infecciones respiratorias, seguidas de bacteriemias, y fundamentalmente producidas por gram negativos. Se tratan realmente de las IN desarrolladas en UCI con más frecuencia y no difieren en ambos grupos.

Son muchos los brotes de múltiples microorganismos vehiculizados en una misma fuente, como el caso de Kirschke et al. (2004) en los que aparecen broncoscopios contaminados con *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marscescens*. Pero ninguno analiza otras infecciones concomitantes que desarrollaron durante el periodo del brote.

5.7. Estudios microbiológicos

Como la mayoría de brotes ya comentados, las cepas aisladas y responsables de las infecciones del brote fueron multirresistentes, y únicamente dos presentaban patrones de sensibilidad completa. Esto se complementó posteriormente con el análisis molecular, en el que cuatro de las cepas con patrón exactamente igual de antibiograma, presentaron similitud molecular.

Los análisis moleculares varían en los distintos trabajos publicados. La mayoría de autores que analizan brotes o estudios acerca de *Pseudomonas aeruginosa* recurren a la PFGE (Sorin et al., 1998 , Pitten et al., 2001, Corne et al., 2005 , Aloush et al, 2006, Kikuchi et al, 2006, Pagani et al,2005 , Kirschke et al, 2004), y en menor medida a ribotipado (Blanc et al,1997, Silva et al 2003), serotipado y fagotipado (Kolmos et al, 2004), inclusive otros sólo analizan la sensibilidad antimicrobiana como Defez et al. (2004).

Los fallos que se le atribuyen a la RAPD-PCR a la hora de no identificar pequeñas variaciones en las bandas de refringencias vienen determinadas en muchas ocasiones por tratarse de cepas extraidas en laboratorios y centros diferentes, entre los que existen también variabilidad en la técnica de extracción. La utilización de la RAPD-PCR como técnica para la identificación de cepas molecularmente relacionadas se basa en la simplicidad y rapidez, lo que permite realizarla por el personal aunque no esté muy entrenado en la utilización de estas técnicas (Fernández Cuenca, 2004).

En el momento del estudio, nuestro laboratorio disponía únicamente de esta técnica de estudio molecular. Posiblemente los resultados discordantes en nuestro trabajo, se debieron a que no se trata de la más indicada para análisis de cepas clonales de *Pseudomonas aeruginosa*.

5.8. Utilidad de diagnóstico molecular en un brote

A la hora de evaluar el uso de las técnicas de tipado molecular, se debe decidir primero si existe una necesidad real de aplicar una técnica de biología molecular para realizar una aproximación epidemiológica de una situación clínica puntual. En el análisis de infecciones nosocomiales se requieren habilidades propias de un investigador más que de análisis moleculares. Se ha demostrado que el tipado molecular de las cepas aisladas normalmente no modifica las actitudes epidemiológicas. El mejor método a utilizar no depende en muchas ocasiones de la situación epidemiológica sino de los recursos disponibles, dadas las diferencias económicas entre el uso de unas técnicas u otras, y la necesidad de personal entrenando en su interpretación (Fernández Cuenca, 2004).

En casos individuales, el estudio molecular puede servir para discernir si una misma cepa es responsable de una reinfección o de una reactivación, mientras que en grupos de individuos, la

utilidad viene dada por la relación clonal entre las cepas que pueda dar información acerca de su diseminación.

Esta medida podría diferenciar con exactitud las cepas que realmente fueron responsables del brote, de aquellas que conformarian el grupo habitual de infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa.* También pueden diferenciar dentro de un brote aquellas cepas que únicamente son responsables de colonización frente a las que sí producen infección, puesto que para pacientes ingresados en UCI y conectados a VM es muy difícil en ocasiones discernir la existencia de infección activa (Singh et al.,2006). Dos casos claros relacionados con este tema son los publicados por Sanmartino et al. (1982) y Buckholm et al. (2002). En el primero, la serotipificacion de las cepas que se obtenían repetidamente del canal interno de aspiración del broncoscopio, permitieron deducir que era la misma cepa y que las técnicas empleadas para su desinfección no surtían efecto. Una vez se extremaron los niveles de esterilización (utilización de óxido de etileno) el brote cesó. En el segundo, tras dos años de un brote por *Pseudomonas* multirresistentes, consiguieron identificar la fuente tras analizar molecularmente las cepas, pudiendo focalizar el área de desinfección en el agua de los grifos de la UCI. Bergmans et al, (1998) también apoyaron la idea de que los estudios moleculares no concuerdan siempre con el brote y no ayudarían en su erradicación. Evidentemente los primeros brotes descritos no realizan ninguna de estas técnicas porque no se habían generalizado y la similitud entre cepas se basaba únicamente en el fenotipado por susceptibilidad antibiótica (Hussain, 1978).

En este estudio no pudo realizarse la tipificación molecular en todas las cepas por motivos ya expuestos. Además se obtuvieron múltiples cepas implicadas y nunca llegó a identificarse *P. aeruginosa* en los sistemas de broncoscopio ni en el resto de cultivos medioambientales durante el periodo de estudio. Esto, como ya se ha expuesto, está influido por la escasa rentabilidad de los cultivos medioambientales. No es un caso nuevo ni ello implica que no se pueda correlacionar el broncoscopio con el origen de la infección. Lo que orienta fundamentalmente al origen del foco es la respuesta a las medidas de control sobre cada una de las fuentes y, posteriormente, la confirmación de la hipótesis inicial con la asociación obtenida al analizar los datos. La consistencia de los mismos, temporalidad, analogía con otros estudios, coherencia en todos los resultados y control del brote con las medidas instauradas permitió determinar la exposición al fibrobroncoscopio y a pacientes infectados por *P. aeruginosa* como principales causas del brote epidémico.

Además, entre las cepas analizadas se detectó similitud de cuatro de ellas, lo que certificaba el factor de infecciones cruzadas entre algunos pacientes.
En el trabajo de Kolmos et al. (1994), aislaron la bacteria en una serie de lavados broncoalveolares (BAL) y de varias zonas del broncoscopio utilizado. El análisis molecular ayudó a correlacionar las cepas procedentes del broncoscopio con las encontradas en los BAL (identificaron cepas que coincidían en su gran mayoría con las 3 cepas asiladas de los BAL de los pacientes, pero tampoco existía correlación al 100%). Las medidas que contribuyeron a erradicar el brote fueron las derivadas de un análisis de todas las técnicas de uso y desinfección del broncoscopio. Kikuchi et al. (2005) observaron un problema parecido, de las 14 cepas del brote coincidieron molecularmente 7, pero fueron las medidas realizadas al obtener el cultivo del protector dental lo que coarta el brote. Majudmar et al. (2004) también publicaron una serie de 4 casos y controlaron el brote antes de tener los resultados moleculares al establecer medidas de control de infección generales. Sorin et al. en 2001, no aislaron ninguna cepa de los cultivos procedentes del broncoscopio.

Otros autores que sí recogieron cultivos medioambientales no consiguieron, pese a utilizar técnicas de tipaje molecular, correlacionar unas cepas con las de los pacientes. Blanc et al., en 1997, detectaron cultivos procedentes del broncoscopio aunque no coincidieron todos con las cepas del brote (el análisis lo hicieron por ribotipado). Corne et al. (2004) y Sanmartino et al. (1982), pese a obtener cepas del broncoscopio, fueron diferentes a muchos de los casos de los brote respectivos. En otros brotes con orígenes diferentes a broncoscopios, como el de Engehlart et al. (2002), ocurrió lo mismo, se aislaron seis cepas de seis pacientes de los que solo dos coincidieron con las obtenidas medioambientales.

El asociar el brote a una cepa determinada sólo por su relación molecular nos haría descartar prácticamente a la mayoría de los pacientes que se detectan durante el estudio de los brotes. Asi Silva et al. en 2003 publicaron un brote asociado a broncoscopios en el que consiguieron identificar 2 cepas diferentes en uno de los broncoscopios, que coincidieron con las más frecuentemente aisladas de los pacientes, pero sin que todos los pacientes implicados en el brote tuvieran estas cepas. De cualquier forma el análisis molecular no sabemos si influyó en el control del brote puesto que tardaron 23 meses en abortarlo. Pitten et al (2001) describieron un brote importante en el que analizaron una gran cantidad de muestras ambientales, de las cuales en un 72% no detectaron ningún microorganismo, en un 20% detectaron *Pseudomonas aeruginosa* diferentes a la responsable del brote y solo en un 6% de las muestras creció *P.*

aeruginosa similar a la del brote, distribuyéndose esta última en muestras de muy diferente origen. Ocurrió lo mismo en el estudio de Talon et al. (1998). En éste el estudio molecular de las 110 muestras de *Pseudomonas aeruginosa* recogidas, determinó 68 patrones diferentes de ADN. De las 7 muestras medioambienales obtenidas, cada una tenía un patrón molecular diferente entre sí, y de ellos solo se detectaron 3 en pacientes con una muestra de similares características.

Tampoco el presentar una similitud al 100% entre las muestras medioambientales y las originarias de los pacientes, como en el caso de Kirshcke et al. (2003), puede tener importancia clínica, puesto que en su caso sólo uno de los aislamientos fue responsable de infección, es decir, fue un pseudobrote. El mismo caso es el de Verweij et al.(1997) en el que no existe correlación total entre las cepas medioambientales y las procedentes de los pacientes. Inicialmente consideraron al total de los pacientes como afectados por microorganismo aislado pero luego descartaron dos de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* por no coincidir con el patrón más común. Pagani et al. en 2005 realizaron un estudio molecular exhaustivo de 7 de las 14 cepas que originaron un brote. No sirve para identificar la cepa fuente puesto que no existe cultivo procedente de ninguna muestra medioambiental, y se correlaciona con los cambios del personal de una forma lógica. Sirve su estudio en todo caso para el análisis de multirresitencia.

También la falta de correlación de los patrones moleculares puede permitir descartar que se haya localizado la cepa origen y mantener así activa la investigación epidemiológica hasta detectarla (McNeil et al.2001).

De cualquier forma el poder aplicar estas técnicas tendría utilidad si se obtuvieran resultados paralelamente en el tiempo a los resultados microbiológicos, y precisaría de mecanismos de almacenaje de todas las cepas extraídas, ya que como se ha comentado anteriormente no se puede predecir la existencia de un brote hasta que no se avanza en el tiempo. Si se analizara cada una de las cepas previamente a utilizar las medidas de control, se prolongarían los brotes innecesariamente con todo el perjuicio clínico y económico que supondría. Además en muchas ocasiones las cepas se guardan y se decide realizar la tipificación molecular una vez que se detecta un brote, por ello pueden pasar semanas y ocurrir como en le caso de Yardi et al. (2001), o Engelhart et al. (2002) en que se degradaron sin poder ser útiles para estas técnicas.

5.9. Análisis de mortalidad

El H de la Ribera tiene tasas de mortalidad en UCI muy por debajo de la media, 0,11% frente al 11,9% del ENVIN del mismo año. Según este mismo estudio la mortalidad por NAVM fue del 30%. Tanto con respecto a este último dato como si consideramos los índices de mortalidad publicados en el contexto de los brotes asociados a broncoscopios, obtuvimos tasas elevadas, 47% (Deplano et al. en 2005 publica uno con letalidad del 33%). Sin embargo en otros brotes no relacionados con esta técnica, la mortalidad es muy dispar (Berdal et al. 2006 55%, Engelhart et al. 2002 33%, Pitten et al. 2001,69%, Buckholm et al.2002 77%, Mcneil et al.2000 31%, Peña et al. 2002 7%).

Realmente la mortalidad atribuible a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en general es alta, según series difieren entre el 7% hasta el 70%. Según Bouza et al. (2003), la mortalidad hospitalaria global de pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* fue del 14,7%, siendo la mortalidad atribuible a la infección del 5%. Además tratándose de microorganismos multirresistentes, la mortalidad se eleva aún más (Raymond et al., 2003).

En el análisis de Blot et al., (2002) ya se explica cómo las curvas de supervivencia durante las dos primeras semanas en dos grupos de pacientes (infectados por *Pseudomonas aeruginosa* y sin infección) fueron similares, y el descenso se observó a partir de los 17 días cuando comenzó a aparecer la bacteriemia por este gérmen. Así, calculan una mortalidad atribuible de un 15%. Mc Neil et al.(2000) obtuvieron tasas de mortalidad atribuible a la infección por *P. aeruginosa* del 30% pero la mayoría sufrieron infecciones graves (mediastinitis, endocarditis).

En nuestro grupo de casos existió una clara asociación entre la edad y la letalidad, independientemente de la estancia. En el análisis de Cao et al. (2004) la edad también se correlacionó con la letalidad en pacientes con infección por microorganismos multirresistentes, pero en la comparativa de *Pseudomonas* sensibles y MR no hay diferencias. También en este grupo, al igual que en nuestro caso, la mortalidad fue mayor entre los colonizados previamente por *Pseudomonas*.

Tampoco se obtuvieron diferencias con respecto al sexo, procedimientos invasivos, inmunodeficiencia ni tipos de enfermedad de base. En el estudio de Aloush et al (2006), los datos obtenidos son similares, a excepción de que los procedimientos invasivos sí fueron más

frecuentes en el grupo de mayor letalidad. Al igual que ya hemos comentado, las infecciones en este estudio fueron en pacientes de áreas de hospitalización general, predominantemente urinarias y la existencia del sondaje vesical si que fue predominante entre los casos.

En el análisis univariante se detecta un incremento de mortalidad asociado a la infección por *P. aeruginosa* en aquellos casos con mayores índices de comorbilidad (Charlson) y APACHE, y ligeramente en el estado de desnutrición. Sin embargo no se observó predisposición entre grupos con patología respiratoria ni en aquellos sometidos a broncoscopia. No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos que presentaban otras infecciones, es decir, la que más influyó en la mortalidad fue la infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

En el análisis estratificado se observó un aumento de la mortalidad relacionado con el incremento de la edad, con las escalas de puntuación APACHE y Charlson, y con la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. El análisis multivariante confirmó que los factores implicados en mayor índice de mortalidad fueron desarrollar infección por *Pseudomonas aeruginosa*, y tener mayores índices de la puntuación APACHE.

La utilización de la escala de Charlson como predictor de mortalidad no fue su función inicial, ya que pretendía resumir la comorbilidad del paciente en un dato concreto. Pero ya otros estudios han detectado una relación entre pacientes con un elevado índice, sobre todo en el margen entre 40 y 84 años, con una mayor mortalidad, incluso descartando otras variables también relacionadas con ésta (Rius et al., 2004). La asociación de la letalidad con la escala de Charlson la avala el dato de que también esté asociada a edades mayores, puesto que es uno de los datos que modifica dicha escala. Esto permitiría utilizar escalas predictoras de mortalidad menos complejas que otras como puede ser el APACHE. Esta última utiliza una gran cantidad de datos biológicos difíciles de considerar en pacientes no ingresados en UCI y no considera patologías concomitantes como influyentes en la mortalidad, lo que hace que se atribuyan muertes posiblemente por exceso al proceso infeccioso cuando pueden existir comorbilidades que sean las responsables de la mala evolución del proceso (Lessens et al, 2003). Bouza et al. (2003) obtuvieron una asociación significativa a la mortalidad un mayor índice de Charlson, mayor número de órganos afectados, ingresos en servicios de alto riesgo, presencia de bacteriemia, y enfermedad de base rápidamente fatal (estas dos últimas fueron predictivas de muerte en infección por *Pseudomonas aeruginosa*).

En este estudio, los días de VM se relacionaron claramente con la mortalidad (casos 21 días (19.2 media) vs no casos 3.9 días (media 2.0), p= 0.02). Sorin et al. (2001) observaron también una asociación entre la mortalidad y los días de VM, la toma de antibióticos previa y el tipo de patología de base. También puntualizaron que se incrementa entre las neumonías precoces si han recibido antibiótico previo (en nuestro caso fue factor predisponerte para ser caso pero no se asoció un incremento de mortalidad), mientras que en las tardías es un factor protector.

Tampoco la multirresistencia parece influir en la mortalidad en nuestro estudio, lo que se explicaría porque no hay diferencias entre grupos con más o menos cepas multirresistentes, ya que la práctica totalidad de las *Pseudomonas aeruginosa* que afectaron a los casos fueron multirresistentes. Defez et al. (2004) al comparar grupos de *Pseudomonas* multirresistentes frente a sensibles, no encontraron diferencias en cuanto a escalas de gravedad o edad, sin observar la mortalidad.

5.10. Análisis de la fuente de infección y comprobación hipótesis

El primer paso que se acometió fue la identificación de los casos y el seguimiento clínico-epidemiológico exhaustivo de los mismos. Una vez comprobado que las muestras en las que crecía la bacteria eran predominantemente de origen respiratorio y teniendo un buen conocimiento de la fisiopatología de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se podía barajar la hipótesis de estudio de la existencia de un vehiculizador externo. Así se observó la relación de las técnicas broncoscopicas realizadas en UCI y los casos generados. Posteriormente, y paralelamente al estudio ya iniciado, se comprobaron las medidas empleadas en la manipulación del broncoscopio, observándose una serie de carencias a la hora de su desinfección y almacenaje.

El descenso en la incidencia de IN por *P. aeruginosa* tras el inicio de las medidas encaminadas a mejorar la decontaminación de los broncoscopios, permitió concluir que la hipótesis barajada en un principio era correcta. El dato que corroboró la hipótesis tras el análisis estadístico, fue el comprobar que existieron diferencias estadísticamente significativas en la exposición al broncoscopio entre los casos frente a los no casos. El análisis molecular contribuyó a determinar, pese a existir múltiples patrones genéticos, la correlación entre cuatro de las cepas, implicando

bien infecciones cruzadas, dado que los cuatro pacientes coincidieron durante su estancia en la UCI en localizaciones próximas, o bien una fuente común, el fibrobroncoscopio.

5.11. Costes

Como fase final del estudio del brote se decidió realizar un análisis de costes. Considerando, que el centro tiene un sistema de gestión mixto, esto es importante por la gran implicación que requiere en la autogestión de recursos. De manera global se puede deducir que, un incremento en el coste empleado en un grupo de pacientes por una situación prevenible (que no previsible), puede suponer un recorte o retraso en la utilización de recursos para otros. Pero para ello, es necesario conocer de antemano cuál puede ser el impacto en el gasto.

Los dos factores que se asociaron a un aumento del coste total fueron la infección por *P. aeruginosa* y la exposición a VM durante más de siete días.

Tanto en el desarrollo de la infección, como en el impacto sobre el coste total del brote, la VM tiene un peso determinante, independientemente de la estancia. Este criterio lo defienden algunos autores como Hugonnet (2004), que también recogió la importancia de la VM tanto en la estancia como en el gasto atribuible a infecciones en las que está implicada (NAVM). Calculó un un coste atribuido a la NAVM durante su estancia de 24.727 dólares, y un coste extrahospitalario de 15.986 dólares.

El tercer factor implicado en el incremento total del coste fue el nivel elevado de gravedad, determinado por un APACHE mayor de 12. Roberts et al. (2003) también implicaron el nivel de clasificación APACHE III como una variable independiente en el incremento del coste, pero en su caso directamente proporcional a mayor índice de gravedad. Pese a que los análisis de mortalidad o de estancias relacionan un incremento de éstas con niveles más elevados de APACHE, cuando se intenta realizar un estudio de costes no muestra diferencia como factor implicado en los mismos (Evans et al., 2007), posiblemente porque influye más la prolongación de estancia más allá de 7 días, sin que esto esté relacionado con niveles peores en las escalas de gravedad. Un análisis francés sobre costes ocasionados por procesos sépticos, observa que el gasto en fluidos, fármacos y consumibles constituían el 33% del total del gasto en pacientes que no desarrollaron infección, ascendiendo hasta el 44% en pacientes con shock séptico,

mientras que el gasto en personal sanitario fue menor en pacientes más graves, 47% en pacientes sin infección y 32% en pacientes graves (Brun-Buisson et al., 2003).

Aunque en el presente trabajo se observó un aumento de los costes en los pacientes con puntuación APACHE superior a 12 frente a los que presentaron puntuación inferior, independientemente de la infección por *P. aeruginosa* y de la exposición a la VM, dicha asociación no presentó significación estadística.

5.12. Coste global por estancias

Según Peña et al. (1996) en ausencia de un sistema de contabilidad analítico preciso, la prolongación de la estancia hospitalaria es el parámetro que mejor refleja el coste atribuible a la infección nosocomial al igual que a otros procedimientos.

En la Tabla 17 se expusieron los resultados derivados del cómputo total y por microcostes de casos y no casos. Se observó que un 25% de los pacientes (el correspondiente a los casos) consumieron el 54% del gasto calculado en base a las estancias. Dentro de este grupo, aquellos pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* aislada (53%) aglutinaron el 66% del gasto. Desglosado en forma de microcostes también supone para este grupo el 55% del gasto. Es por tanto, un porcentaje muy pequeño de pacientes el que aglutina el mayor volumen del gasto.

Entre los no casos sin embargo un 74% del gasto corresponde a un 54% de los pacientes, que fueron los que presentaron otras infecciones. Por lo tanto, los pacientes que desarrollaron algún tipo de infección, fueron los que más gasto consumieron, por lo que se orientó el análisis a detectar los factores implicados.

Al analizar los factores que influyeron en la prolongación de la estancia, destacamos la influencia, como factores independientes, de ser paciente infectado por *Pseudomonas aeruginosa* y de presentar otros tipos de infecciones nosocomiales.

Son pocos los autores que han intentado valorar el gasto atribuible a determinados procesos infecciosos independientemente de análisis por estancias. De hecho, el análisis de Carmelli et al.

(1999), demostró que el incremento de las estancias entre pacientes con infección por *Pseudomonas* multirresistentes, no implicó un incremento del coste hospitalario global, aunque sí que existía una tendencia a aumentarlo.

También se ha demostrado que la infección por bacterias multirresistentes implica un incremento de la estancia, pero posiblemente el incremento de costes deba ser atribuible al aumento de gastos por microcostes, como antibióticos o días de VM (Niederman, 2001). En un análisis español sobre la influencia de la infección urinaria en el incremento del coste hospitalario (Moris de la Tassa et al., 2003), se señaló que el aumento del gasto se debió fundamentalmente al incremento de la estancia (93% del incremento total). Sin embargo, observaron un aumento del coste de estos pacientes por el mayor gasto en pruebas bacteriológicas, antibióticos y fluidoterapia entre los infectados.

Evans et al. (2007) observaron que si la infección por una cepa resistente se producía en los primeros 7 días, el gasto se incrementaba independientemente de otros factores. Entre las cepas sensibles y resistentes, existían diferencias estadísticas en el gasto ocasionado tanto en el coste hospitalario global como en el análisis por microcostes, donde destacó el derivado del gasto antibiótico, que fue mayor para el grupo con cepas de gram negativos resistentes, y que se definió en el análisis final independientemente de la estancia hospitalaria. El rango de escala APACHE también fue mayor entre los pacientes afectados por microorganismos resistentes. Eagye et al. (2009) publicaron el análisis de costes asociado a NAVM de repetición, detectando un incremento de los días de estancia (15,6 días) y de costes (48,627 dólares) una vez aparece el segundo episodio infeccioso.

Uno de los pocos análisis sobre gastos influidos por el tipo de infección asociada es un estudio de Peña et al. (1996). En él determina que la infección quirúrgica y la urinaria presentaron una prolongación de estancia significativa en medianas, no ocurriendo lo mismo para las infecciones respiratorias. Los pacientes que desarrollaron cualquiera de los tres tipos de infecciones, obtuvieron un incremento significativo del coste ya fuera calculado por estancias o microcostes. Rios et al. en 2003, al analizar los costes atribuibles a la infección, detectaron un incremento en las estancias para procedimientos en los que se produjo infección asociada a la cirugía, con un incremento del coste del 300%.

En el estudio de Morano Amado et al.(2002), la bacteriemia nosocomial también implicó un incremento de la estancia, pero ésta supuso sólo un 60% de coste total, con diferencias entre casos y controles significativas con respecto a coste medio total, así como para microcostos por estancias, farmacia, estudios microbiológicos, análisis clínicos y de radiología.

Dasta et al. (2005), calcularon un incremento diario del coste de estancia en UCI por la VM en 1.522 dólares. Por otro lado, Safdar et al. (2005), a la inversa, consideraron que los pacientes de una UCI que desarrollan NAVM incrementan la estancia una media de 6 días, siendo esto lo que conlleva un incremento del gasto de unos 10.000 dólares.

Sin embargo, en el presente trabajo, la VM no se asoció a una prolongación de la estancia, probablemente debido a la importante asociación entre ésta y la infección por *P. aeruginosa*.

El análisis del brote determinó que en el desarrollo de la infección, uno de los factores decisivos fue el haber sido sometidos a una broncoscopia (Tabla 13). Sin embargo, con respecto la influencia de la broncoscopia u otros procedimientos invasivos en el aumento del coste, la literatura científica publicada es escasa. Recientemente se han evaluado las publicaciones entre 1966 y 2004 acerca de este tema, y únicamente se han recogido 70 estudios realizados sobre infecciones y pseudoinfecciones nosocomiales provocadas, directa o indirectamente por endoscopios (sólo 36 eran broncoscopios). Al analizar los datos expuestos, se observó que tienen una duración media de ingreso de 6 meses, con una mediana de estancias de 92 días. Utilizaron solo la estancia para la estimación de los costes atribuibles (Seoane-Vazquez, 2006).

Otros como Rios et al.(2003) incluyeron la VM prolongada y estancias por tanto mayores, como las responsables del incremento del gasto en pacientes con procedimientos quirúrgicos.
Dasta et al. (2005), obtuvieron una mediana de coste diario en UCI de 7.728 dólares, observando como este gasto se estabilizaba a partir del tercer día. El gasto mayor se observó en los pacientes quirúrgicos y en varones (9.165 dólares). El factor independiente predictor que más influyó fue la VM, con un incremento de 1.522 dólares de mediana por paciente y día.

Los datos económicos que permitieron calcular el coste total del brote, se extrajeron una vez concluido el mismo. El análisis pormenorizado de los factores implicados en el incremento de costes, así como la aplicación del cálculo por microcostes, permiten que se pueda reproducir, de

un modo más preciso, el gasto para otros brotes que puedan ocurrir en el hospital asociados a la UCI, en términos de infección nosocomial, ventilación mecánica o escalas de gravedad. En nuestro caso podemos establecer el coste estimado de un brote infeccioso por *Pseudomonas* en UCI en unos 555.373 euros, lo que se aproxima en un 80% al coste real. Hasta ahora los modelos estadísticos habían conseguido aproximar el coste estimado en un 60% del coste real (Roberts et al., 2003). El evitar incrementos innecesarios del coste mejoraría los indicadores de calidad y el control del gasto sanitario. El cálculo estimado de un proceso lo convierte en medible y por tanto en mejorable.

5.13. Comparación de las características de los casos epidémicos frente a los casos esporádicos

Como ya se ha explicado, *P aeruginosa* es un microorganismo que puede causar un gran número de infecciones nosocomiales, principalmente en el paciente crítico o inmunocomprometido. Gran parte de estas infecciones se producen en el contexto de brotes epidémicos debido a la capacidad de transmisión de las infecciones de paciente a paciente en áreas de cuidados intensivos. La detección rápida de cepas potencialmente epidémicas es importante desde el punto de vista de morbimortalidad y de costes asociados. Sin embargo, no se han encontrado estudios dirigidos a determinar qué factores se asocian al carácter epidémico de *P.aeruginosa* en la literatura científica revisada.

Las características que pueden estar relacionadas con la transmisibilidad de ciertos tipos de infección por *P. aeruginosa* incluyen factores asociados a la capacidad de colonización, la capacidad para sobrevivir en superficies ambientales del hospital y la resistencia a los antibióticos.

Debido a la importancia relacionada con el potencial epidémico de este microorganismo, se decidió estudiar y comparar las características clínico-epidemiológicas de las infecciones por *P. aeruginosa* epidémica y las producidas por *P. aeruginosa* de carácter esporádico.

Asimismo, los resultados obtenidos en este estudio permitieron corroborar que el factor que más fuertemente se asoció a *P. aeruginosa* con comportamiento epidémico fue la presencia de multirresistencia. La exposición al fibrobroncoscopio fue también otro factor asociado al comportamiento epidémico de las infecciones por *P. aeruginosa*, hecho consistente con los

resultados obtenidos durante el estudio del brote epidémico al establecer la exposición al fibrobroncoscopio como origen del mismo.

P. aeruginosa multirresistente pudo favorecer su selección y persistencia en el ambiente de la UCI y en los pacientes sometidos a tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Como ya se ha comentado, *P. aeruginosa* multirresistente predominó durante el periodo durante el que se desarrolló el brote epidémico en comparación al resto del periodo de estudio. Estos resultados indican que cualquier infección por *P. aeruginosa* multirresistente puede ser una cepa potencial responsable de un brote epidémico.

Al comparar las características de las infecciones por *P. aeruginosa* epidémica y esporádica, hay que destacar que, el carácter epidémico de las infecciones por *P. aeruginosa* fue el factor que se asoció de forma más importante a la letalidad.

Como limitaciones de este trabajo hay que subrayar la ausencia de estudios que pudieran discernir a nivel molecular las características intrínsecas de *P. aeruginosa* en diferente contexto. Sin embargo, hay que tener en cuenta que por las características del centro en el que se ha desarrollado este estudio, el carácter eminentemente clínico-epidemiológico del mismo, los resultados obtenidos y su analogía con otros estudios publicados en la literatura, no se considera la ausencia de un estudio molecular como relevante.

Los pacientes con infecciones esporádicas pertenecieron a una población similar a la que se vio envuelta en el brote epidémico, dado que también fueron susceptibles al desarrollo de la infección y hubieran sido incluidos como casos si se hubieran presentado en el entorno epidémico. Así, la probabilidad de aparición de sesgos de selección se considera inapreciable. También, como las enfermedades que presentaron los casos esporádicos fueron similares a las de los casos epidémicos, los pacientes con infecciones esporádicas por *P. aeruginosa* presentaron el mismo nivel de precisión para estimar la letalidad de los pacientes con infecciones epidémicas reduciendo también la probabilidad de sesgo.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La resistencia a antibióticos fue el principal factor asociado a las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* con comportamiento epidémico.

2. El carácter epidémico de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* fue el factor que se asoció de forma más importante a la letalidad

3. Los factores responsables de la aparición del brote de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* fueron la exposición al fibrobroncoscopio y las infecciones cruzadas

4. Los factores implicados en una mayor letalidad durante el brote fueron la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la escala de gravedad APACHE II.

5. Los factores asociados con un incremento del coste en la UCI fueron la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la ventilación mecánica prolongada.

6. El gasto directo de hospitalización en UCI atribuible al brote epidémico fue de 300.000 euros.

7. La infección por *Pseudomonas aeruginosa* y el desarrollo de otras infecciones nosocomiales produjeron una prolongación de la estancia en la UCI

ANEXO TABLAS

7. ANEXO TABLAS

Tabla 29 Microorganismos más frecuentes por órden de prevalencia en 2003

Microorganismo	N	%
E coli	4	17,4
E*nterococcus fecalis*	3	13
Morganella morgagni	3	13
Pseudomonas aeruginosa	2	8,7
Staphylococcus aureus	2	8,7
SAMR	2	8,7
Enterobacter cloacae	1	4,3
Enterococcus avium	1	4,3
Hemophylus influenzae	1	4,3
Serratia marcencens	1	4,3
Staphylococcus epidemridis	1	4,3
Streptococcus aglactiae	1	4,3
Sstreptococcus viridans	1	4,3

Tabla 30 Antibióticos más prevalentes durante 2003.

Antibiótico	Prevalencia (%)
Vancomicina	18,8
Amoxicilina-clavulánico	15,15
Imipenem	12,12
Cefuroxima	9
Rifampicina, Ciprofloxacino, Ceftriaxona , Ceftazidima	6
Amikacina, Gentamicina, Clindamicina, Cefotaxima, Cefoxitina y Ampicilina	3

Tabla 31 Infecciones nosocomiales en UCI 2003 según localización y microorganismos responsables

	ITU N(%)	HQ N(%)	NAV N(%)	BACTPRIM N(%)	BACTSEC N(%)	UPP N(%)	RESP NO NAVM (%)	FLEBITIS N(%)	SNC N(%)	Total N(%)
GRAM POSITIVOS										
Staphylococcus aureus	6(*6,5*)	3*(9*)	5(*6,7*)	12(*9*)	1(*3,5*)	0	1(*5*)	0	2(*28,5*)	30(*7,2*)
SAMR[a]	2(*2,1*)	2(*6*)	4(*5.4*)	2 (*15*)	0	1(*4*)	0	0	0	11(*2,6*)
Otros *Staphylococcus*[b]	13(*14,1*)	4(*12*)	10(*13.5*)	29(*22.6*)	3(*10,7*)	2(*8,6*)	3(*15*)	1(*12,5*)	3(*43*)	68(*16,5*)
Streptococcus pneumoniae	1(*1*)	0	1(*1.3*)	0	0.	0	0	0	0	2(*0,4*)
Enterococcus faecalis	9(*9,81*)	3(*9*)	1(*1.3*)	12(*9*)	3(*10,7*)	2*(8,6*)	3(*15*)	1(*12,5*)	0	34(*8,2*)
Otros *Streptococcus*[c]	1(*1*)	2(*6*)	1(*1.3*)	1*(0.7*)	0	0	0	0	0	5(*1,2*)
GRAM NEGATIVOS										
Acinetobacter baumannii	3(*3,2*)	2(*6*)	1(*1.3*)	0	0	2(*8,6*)	0	0	0	8(*1,9*)
Escherichia colli	11(*12*)	4(*12*)	5*(6.7)*	12(*9*)	4(*14,2*)	2(*8,6*)	2(*10*)	0	0	40(*9,6*)
Pseudomonas aeruginosa	13(*14*)	5(*15*)	21(*28.3*)	26(*20*)	6(*21,4*)	6(*26*)	5(*25*)	2(*25*)	0	84(*20,3*)
Otras Enterobacteriaceas[d]	15(*16,3*)	3(*9*)	10(*13.5*)	12(*9*)	4(*14,2*)	3(*13*)	4(*20*)	3(*3,.5*)	0	54(*13*)
OTROS GN[e]	3(*3,2*)	2(*6*)	1(*1.3*)	3(*2.3*)	1(*3,5*)	1(*4*)	0	0	0	11(*2,6*)
HONGOS[f]	15(*16,3*)	3(*9*)	14(*19*)	19(*15*)	6(*21,4*)	4(*17,4*)	2(*10*)	1(*12,5*)	2(*28,5*)	66(*16*)
TOTAL N(%)	92(22,2)	33(7,9)	74(18)	128(31)	28(6,7)	23(5,6)	20(4,8)	8(2)	7(1,6)	413(100)

[a]*SAMR: Staphylococcus aureus Meticilin Resistente,* [b] *Staphylococcus no aureus* : inlcuyen *S. epidermidis* y Coagulasa negativos, [c] Incluyen: *Streptococcus viridans*, *Streptoccous spp*, [d] Incluyen géneros *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* , *Serratia*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* , [e] Inlcuyen géneros *Moraxella* y *Xantomona maltofila* ,
Abreviaturas:ITU: Infección tracto urinario,HQ: herida quirúrgica, NAV: Neumonía asociada a ventilador, BACTPRIM: bacteriemia primaria, BACTSEC: bacteriemia secundaria, UPP: Ulcera por presión, RESP NO NAV: infección respiratoria no neumonía, SNC: infección sistema nervioso central,

Tabla 32 Distribución de las tasas de infecciones asociadas a dispositivos invasivos en la UCI durante 2003

Paciente-días	Bacteriemia asociada a catéter venoso central (%)[a]	Neumonía asociada a ventilación mecánica (%)[b]	Infección urinaria asociada a sonda vesical (%)[c]
6837	45/5126=8,8	42/2656= 15,8	51/5008=10,2

[a] Número de bacteriemias asociadas a catéter venoso central/Número de días de catéter venoso central * 1000
[b] Número de neumonías asociadas a ventilación mecánica/Número de días de ventilación * 1000
[c] Número de infecciones de tracto urinario asociadas a sonda urinaria/ Número de días de sondaje urinario * 1000

Tabla 33 Otras infecciones entre los casos

Nº Caso	Infección 1	Microorganismo 1	Infección 2	Microorganismo 2	Infección 3	Microorganismo 3
1	Bacteriemia catéter	*Candida spp*				
2	Neumonía	*Candida spp*				
4	Bacteriemia catéter	*Serratia marcescens*				
6	Bacteriemia catéter	*Enterococcus cloacae*	ITU[3]	*Candida spp*	Bacteriemia	*Enterococo spp*
12	Neumonía	*Candida spp*				
13	Neumonía	*Sternotrophomona*	Bronquitis	*Sternotrophomona maltofila*	Bacteriemia	*Streptococcus spp*
15	GEA[1]	*Clostridium spp*				
16	Neumonía	TBC[2]	Ulcera	Sin gérmen		

[1]GEA: Gastroenteritis aguda, [2]TBC: Tuberculosis. [3]ITU: infeccion tracto urinario.

Tabla 34 Otras infecciones entre controles.

CONTROL	INFECCION 1	Microorg. 1	INFECCION 2	Microorg. 2	INFECCION 3	Microorg. 3	INFECCION 4	Microorg. 4	OTRAS INFECCIONE SIN Cultivo
1	BPC[1]	*S epidermidis*	ITU	*Kelbsiella spp*					
2	NEC[2] AL INGRESO		NEC AL INGRESO	*Enterobacter sp*					
3	NEC AL INGRESO	*Serratia spp*	BPC		NIH	Sin microorganismo			
4	NIH[3]	Neumococo	ITU	Enterococo	BPC	Enterobacter			
5	IRB[4]	*H. influenzae*							
6									NIH
7	NIH	*Serratia spp*							
8	SEPSIS	*Salmonella spp*							
9	NIH	*Proteus spp*	IRB	*S. aureus*					
10									NIH
11	SEPSIS AL INGRESO	*TBC*							
12									SEPSIS
13									IRB
14	NIH	Estreptococo	NIH	*S. aureus*					
15	NIH	*Nocardia spp*							
16	IRB	*S. aureus*							
17	BACTERIEMIA	*Klebsiella spp*	CONTAMINACION	*P. aeruginosa*					
18	ITU[5]	*Candidas spp*							
19									COLECISTITIS
20									IRB/BPC
21	CONTAMINACION	*S aureus*	ITU	BGN[6]					
22	SEPSIS	*E.colli*	ITU	*E.colli*	IRB	*Klebsiella spp*	ULCERAS		
23	ULCERAS		NIH	*Candidas spp*	ULCERAS	Enterococo			
24	BPC	*S hemoliticus*							NIH
25	NEC AL INGRESO	*Legionella*							NIH
26	CONTAMINACION	*P. aeruginosas*	SEPSIS AL INGRESO	*Streptococcus*					

27	NEC AL INGRESO	*Streptococcus s*

[1]BPC: Bacteriemia por cateter,[2]NEC neumonía extrahospitalaria, [3]NIH: Neumonía intrahospitalaria, [4]IRB: Infeccion respiratoria baja,[5] ITU: Infeccion tracto urinario, [6]BGN: bacilo gram negativo

Tabla 35 Características de multirresistencia y estudio molecular de los casos.

CASO	MUESTRA/ CEPA	CEPAS /FECHA	ANTIBIOGRAMA	CLON
1	AT Y HC (6 y 7) HC (20)	6y 7 (15/08/03), 20 (31/08/03)	S: AK, CIP,IMP,P/T,TM / I:CZD / R:AZT,CFF	C5
1	BAS	13 (23/08/03)	S: AK / R:CIP,IMP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP	C3
2	ORINA	10 (23/08/03)	S: AK / R:CIP,IMP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP	C3
2	BAS	14 (23/08/03)	S: AK ,CIP,IMP,TM / R: P/T,CZD,AZT/ I:CFF	C6
3	LBA	4 (12/08/03)	S: AK / R:CIP,IMP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP	C3
5	BAS	1 (9/08/03)	S: AK ,CIP,IMP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP	C1
6	ORINA (8) CAT (11) HC(12)	8 (20/08/03),11y 12(22/08/03)	S: AK / R:CIP,IMP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP	C3
9	HC	21(31/08/03)	S: AK ,CIP,IMP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP	C9
11	BAS(5), BAS(15),AT(19)	5(17/08/03),15(25/08/03),19 (30/08/03	fenotipo muy diferente	C4
13	AT	16 (26/08/03)	S: AK ,CIP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP I:IMP	C7
14	BAS	23 (10/09/03)	CEPA NO RECUPERADA	
17	BAS (2y 9)	2(9/08/03),9(21/08/03)	S: AK ,IMP,P/T,CZD,AZT,CFP R: CIP, TM	C2
EPI	PILA ENDOSCOPIO	47(24/06/05)	S: AK ,CIP,IMP,P/T,TM,CZD,AZT,CFP	C10

AT: aspirado traqueal, HC: hemocultivos, BAS: broncoaspirado, LBA: lavado brocnoalveolar. CAT: cateter central AK: Amkacina, AZT: aztreonam, CFP: cefepime, IMP: imipenem, P/T: piperazilina-tazobactam, CIP: ciprofloxacino, CZD: ceftazidima, TM:Tobramicina, A: amoxcilina.

Tabla 36 Numero pruebas diagnósticas realizadas

PRUEBA	Número total
Angio tc poligono willis	2
Angioplastia	2
Angio-tc aortico	2
Angio-tc arteria pulmonar	2
Arteriografia cerebral completa	3
Aspirado	1
Broncoscopia	16
Colocación Sonda Nutrición	1
Colonoscopia	2
Control de drenaje biliar	1
Coronariografia y Angioplastia	1
Coronariografía y ventriculografía	1
Doppler venoso miembro inf. derecho	1
Drenaje biliar	1
Drenaje percutaneo	1
E.E.G. convencional	11
Ecocardiograma Doppler	17
Ecocardiograma Transesofágico	5
Ecografia abdominal	15
Ecografia toracica	6
Gastroscopia	4
TC columna cervical con contraste	1
m.e. tc columna dorsal con contraste	1
m.e.tc columna cervical sin contraste	1
Miopatía	1
SPECT cerebral de perfusión	3
Ortopantomografia.	1
P.E. auditivos	1
Polineuropatía	2
Proyección lateral	2
Reconstruccion volumetrica espiral	8
Rm cabeza sin contraste	1
Rm cabeza sin y con contraste	1
Rx abdomen	3
Rx abdomen pelvico	1
Rx clavicula izquierda	1
Rx codo izquierdo	1
Rx columna cervical	8
Rx columna dorsal	8
Rx columna lumbar	8
Rx columna sacrococcigea	2
Rx costillas	1
Rx cubito y radio derechos	1
Rx cubito y radio izquierdos	1
Rx dedos mano derecha	1
Rx dedos mano izquierda	2
Rx femur izquierdo	2
Rx hombro izquierdo	1
Rx humero derecho	1
Rx humero izquierdo	1
Rx muñeca y carpo derechos	1

Tabla 36 (Cont. Numero pruebas diagnosticas realizadas)

Rx muñeca y carpo izquierdos	1
Rx omoplato derecho	1
Rx omoplato izquierdo	2
Rx pelvis (protec.gonadal en e.p.)	1
Rx rodilla izquierda	1
Rx tibia y perone izq.	2
Rx tobillo derecho	1
Rx torax	67
Rx torax diafragmas	1
Tc toraco-abdominal con contraste	4
Tc abdomen sin contraste	2
Tc abdomino-pelvico con contraste	5
Tc abdomino-pelvico sin contraste	3
Tc craneo con contraste	9
Tc craneo sin contraste	17
Tc cuello sin contraste	3
Tc macizo facial-cara sin contraste	3
Tc peñascos	1
Tc senos sin contraste	1
Tc toraco-abdominal sin contraste	1
Tc toraco-abdomino-pelvico con contraste	1
Tc torax con contraste	3
Tc torax sin contraste	7
Cuenta general	300

Tabla 37 Precios pruebas diagnósticas

TIPO EXAMEN	*COSTE EXAMEN (EUROS)*
Anemias	7,01
Angio tc poligono willis	158,97
Angioplastia	1055,33
Angio-tc aortico	158,97
Angio-tc arteria pulmonar	158,97
Arteriografia cerebral completa	587,49
Aspirado	23,77
Autoinmunidad	50,85
Bioquímica general de la sangre	23,16
Bioquímica general de orina	22,26
Broncoscopia	138,77
Coagulación	16,92
Colocación sonda nutrición	283,61
Colonoscopia	138,77
Control de drenaje biliar	53,58
Coronariografia y angioplastia	2769,62
Coronariografía y ventriculografía	889,52
Doppler venoso miembro inf. derecho	73,64
Drenaje biliar	1386,84
Drenaje percutaneo	822,21
Drogas de abuso	22,26
EEG. convencional	42,84
Ecocardiograma doppler	72,65
Ecocardiograma transesofágico	67,01
Ecografia simple	34,23
Estancia	965,52
Estudio de sensibilidad	12,16
Estudio sensibilidad - 2	12,16
Gasometria	22,26
Gastroscopia	138,77
Hematimetría	7,6
Hormonas	22,26
Marcadores tumorales	22,26
Microbiologia: estudio solicitado	5,12
Miopatía	313,07
Spect cerebral de perfusión	312,07
Ortopantomografia.	16,67
P.e. auditivos	45,19
Polineuropatía	313,17
Proyección lateral	13,65
Reconstruccion volumetrica espiral	107,14
Rm cabeza sin y con contraste	182,53
Rx simple	13,65
Serología luética	1,83
Serología y biol. molec. de hepatitis	50,85
Serologia y biol. molec. de v.i.h.	6,13
Sistemático de orina	22,26
Tc simple	107,14
Tóxicos	22,26

Tabla 38 Precios fármacos por unidad

Medicamento	*Precio dósis*
Actocortina (100 mg 10 viales)	2,50
Actrapid (100 ui/ml 1 vial 10 ml)	5,56
Albumina humana behring (20% solucion 50 ml)	17,51
Aldactone 100 (100 mg 500 comprimidos)	0,20
Amikacina normon (125 mg 50 viales 2 ml)	0,57
Aspirina (infantil 125 mg 500 comp)	0,00
Atrovent monodosis (500 mcg 100 env sol inha)	0,37
Augmentine (1 g/200 mg 100 viales)	0,98
Augmentine (2g/200 mg iv 50 viales)	1,80
Augmentine (500/50 mg iv 100 viales)	1,01
Azactam (1 g 50 viales)	8,31
Benadon (300 mg 6 ampollas 2 ml)	0,10
Benerva (100 mg 6 ampollas 1 ml)	0,18
Brainal (0.2 mg/ml mg 20 viales)	3,88
Caspofungin msd (vial 50 mg)	466,71
Caspofungin msd (vial 70 mg)	593,64
Cefotaxima ips (1 g iv 100 viales)	0,81
Ceftriaxona normon (1 g iv 1 vial)	0,90
Ceftriaxona normon (2 g iv 1 vial)	1,45
Cefuroxima normon (750 mg 100 vial+100 amp)	1,05
Cemidon (300 mg 5 ampollas 5 ml)	0,42
Corhidrat dopamina grif (200 mg 6 ampollas 5 ml)	0,43
Cloxacilina normon (1 g 100 viales)	0,64
Cymevene (500 mg 5 viales)	19,46
Dalacin (fosfato 600 mg 100 amp 4ml)	1,58
Depakine (200 mg/ml solucion 60 ml)	3,78
Depakine (400 mg 1 vial+1 amp)	6,15
Diflucan (2 mg/ml 100 ml iv 50 iny)	2,27
Digoxina boehringer (0.25 mg 100 amp 1 ml)	0,11
Dobutamina rovi (250 mg iv 1 amp 20 ml)	2,43
Edemox (250 mg 20 comprimidos)	0,07
Elgadil (50 mg 50 ampollas 10 ml)	4,45
Fenitoina rubio (250 mg 50 ampolla 5 ml)	0,89
Fisiologico bieffe m (0.9% 36 bolsas 250 ml clear flex)	1,09
Flebogamma liq pasteurizada (5 g iv 1 vial 100 ml)	154,70
Fortam (1 g 50 viales)	6,93
Fortam (2 g 50 viales)	12,92
Fosfato monopotasico (amp 1m (10ml))	0,47
Fragmin (2500 ui 100 jer 0.2 ml)	0,55
Furosemida inibsa (20 mg 100 ampollas 2 ml)	0,16
Genoxal (1 g 1 vial)	3,58
Glucosada grifols (5% 20 frascos 250 ml)	0,69
Gobemicina (1 g 100 viales 4 ml)	0,43

Tabla 38 (cont.)

Medicamento	*Precio dósis*
Gobemicina (500 mg 100 viales 4 ml)	0,39
Klacid (500 mg iv 1 vial)	9,11
Konakion (10 mg 50 ampollas 1 ml)	0,35
Kurgan (1 g iv 100 vial+amp 4 ml)	61,00
Lasain (2 g 100 ampollas 5 ml)	0,18
Levothroid (500 mcg 1 vial)	7,15
Losec (40 mg iv 1 vial 10 ml)	4,97
Maxipime (2 g iv 50 vial 10 ml)	15,04
Mefoxitin (1 g iv 100 viales)	3,44
Meronem (1 g iv vial 30 ml)	3,44
Metronidazol normon (5 mg/ml iv 50x100 ml)	2,38
Midazolam rovi (15 mg 50 ampollas 3 ml)	0,00
Neosidantoina (100 mg 100 comprimidos)	0,02
Nimbex (2 mg/ml 5 amp 10 ml)	7,47
Pantocarm (40 mg iv 1 vial)	6,32
Pirazinamida prodes (250 mg 100 comprimidos)	0,03
Plast apyr fisiologico (0.9% 1000 ml 10 fras)	0,82
Plavix (75 mg 28 comprimidos)	0,00
Primperan (10 mg 12 ampollas 2 ml)	0,18
Propofol 1% fresenius (10 mg/ml 10 frasc 100 ml)	5,25
Pulmicort susp nebuliz (0.25 mg/ml 100 dos 2 ml)	0,80
Ranitidina predilu grif (50 mg iv bolsa 100 ml)	2,00
Remontal (30 mg 500 comprimidos)	0,18
Renitec (1 mg iv 50 ampollas 1 ml)	0,03
Rifaldin (600 mg iv 1 vial+amp 10m)	2,23
Rigoran (0.2% iv 20 bolsas 200 ml)	1,91
Ringer lactado grifols (10 frascos 500 ml)	0,65
Rivotril (1 mg 50 ampollas 1 ml)	0,65
Soltrim (800/160 5 viales 5 ml)	0,40
Sulfato de magnesio (amp 1.5g 10ml)	0,24
Targocid (400 mg iv 1 vial 3 ml)	37,81
Tavanic (0.5% iv frasco 20x100 ml)	30,51
Tazocel (4 g/500 mg iv 50 viales)	13,53
Theo dur (retard 300 mg 500 compr)	0,07
Tienam (500/500 mg monovial iv)	10,84
Toriol (50 mg 100 ampollas)	0,17
Trangorex (200 mg 500 comprimidos)	0,10
Uniket (20 mg 500 comprimidos)	0,04
Urbason soluble (8 mg 100 ampollas)	0,52
Urokinase vedim (100000 ui 25 viales)	57,50
Uromitexan (200 mg iv 15 amp 2 ml)	0,59
Vancomicina normon (1 g iv 100 viales 20 ml)	3,52
Vancomicina normon (500 mg iv 100 vial 20 ml)	2,04
Ventolin respirador (0.5% solucion 10 ml)	0,71
Voltaren (50 mg 500 compr enteric)	0,00
Yatrox (8 mg 50 ampollas 4 ml)	3,39

Tabla 39 Pruebas extraidas para cada pacientes de Servicios Centrales

Angio tc poligono willis
Angio-tc aortico
Angio-tc arteria pulmonar
Arteriografia cerebral completa
Doppler venoso miembro inf. derecho
Ecografia abdominal
Ecografia toracica
M.e.tc columna cervical sin contraste
Ortopantomografia.
Reconstruccion volumetrica espiral
Rm cabeza sin contraste
Rm cabeza sin y con contraste
Rx abdomen
Rx abdomen pelvico
Rx clavicula izquierda
Rx codo izquierdo
Rx columna cervical
Rx columna dorsal
Rx columna lumbar
Rx columna sacrococcigea
Rx costillas
Rx cubito y radio derechos
Rx cubito y radio izquierdos
Rx dedos mano derecha
Rx dedos mano izquierda
Rx femur izquierdo
Rx hombro izquierdo
Rx humero derecho
Rx humero izquierdo
Rx muñeca y carpo derechos
Rx muñeca y carpo izquierdos
Rx omoplato derecho
Rx omoplato izquierdo
Rx pelvis (protec.gonadal en e.p.)
Rx rodilla izquierda
Rx tibia y perone izq.
Rx tobillo derecho
Rx torax
Tc toraco-abdominal con contraste
Tc abdomen sin contraste
Tc abdomino-pelvico con contraste
Tc abdomino-pelvico sin contraste
Tc craneo con contraste
Tc craneo sin contraste
Tc cuello sin contraste
Tc macizo facial-cara sin contraste
Tc peñascos
Tc senos sin contraste
Tc toraco-abdominal sin contraste
Tc toraco-abdomino-pelvico con contraste
Tc torax con contraste
Tc torax sin contraste

Tabla 39. (Cont.)

Angioplastia
Aspirado
Coronariografia y angioplastia
P.E. auditivos
ENG polineuropatía
Ner-spect cerebral de perfusión
Broncoscopia
Colonoscopia
Gastroscopia
EEG convencional
EMG miopatía
Ecocardiograma doppler
Ecocardiograma transesofágico
Colocación sonda nutrición
Control de drenaje biliar
Drenaje biliar
Drenaje percutaneo

Anexo 1 Protocolo limpieza broncoscopio Olympus ® 2004:

Realizar la prelimpieza al endoscopio inmediatamente después de la intervención. Desactivar la fuente de luz. Si el endoscopio tiene canal de aspiración, este tiene que estar conectado a la toma de aspiración.

- Limpieza
    1. Limpiar el exterior del endoscopio con una gasa con solución de limpieza.
    2. Llenar una jeringuilla de 30cc con detergente (Instrunet®). Inyectar el detergente en el canal de trabajo. Repetir el proceso 3 veces.
    3. Introducir el extremo distal en solución de limpieza. Pulsar la válvula de aspiración y aspirar durante 30 segundos.
    4. Conectar el test de fugas a la fuente de luz y actívarla. Ajustar el regulador de aire de la fuente de luz a la potencia máxima.
    5. Conecte el test de fugas a la válvula de ventilación del endoscopio. Esperar 30 segundos hasta que el endoscopio se llene de aire. Sumergir en un recipiente con agua durante 30 segundos. Asegurarse de que no salen burbujas.
    6. Sumergir en un recipiente con solución limpieza (perasafe 10?), junto con las válvulas de succión y accesorios. Limpiar el endoscopio a fondo sumergido en el detergente con cepillos suaves o paños.
    7. Cepillar los canales.
    8. Manteniendo el endoscopio totalmente sumergido en la solución detergente, utilizando una jeringa de 30 ml, inyectar solución de limpieza en los canales. Repetir la operación 3 veces en cada canal. Retirar la jeringuilla y dejar el endoscopio y accesorios sumergidos
- Desinfección
    9. Repetir 6,7 y 8 con solución desinfectante, de forma manual o con lavadora automática
- Aclarado y Secado
    10. Se sumerge el endoscopio en agua esteil limpia, inyectando agua esteril en los canales como en 6,7 y 8. Igualmente los accesorios y válvulas.

Anexo 2 Criterios definitorios de los CDC

Neumonía:

Debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios

Estertores crepitantes o matidez a la percusión y al menos uno de los siguientes:

- Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo.
- Hemocultivo positivo.
- Cultivo positivo de aspirado traqueal, cepillado bronquial o biopsia.

Infiltrado nuevo o progresivo, consolidación, cavitación o derrame pleural en RX de tórax y cualquiera de los siguientes:

- Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo.
- Hemocultivo positivo.
- Cultivo positivo de aspirado traqueal (>106 ufc/ml), cepillado bronquial (>103 ufc/ml) o biopsia (>104 ufc/ml).
- Aislamiento de virus o detección de antígeno viral en secreciones respiratorias.
- Título diagnóstico de anticuerpos específicos (IgM) aislado, o incremento de cuatro veces en muestras séricas pareadas del patógeno (IgG).
- Evidencia histopatológica de neumonía.

(ufc: unidades formadoras de colonias.)

Infección del tracto respiratorio inferior excluyendo la Neumonía:

Bronquitis, traqueobronquitis, bronquiolitis, traqueitis: en ausencia de signos clínicos o radiológicos de neumonía cumple dos de los siguientes criterios: fiebre (>38ºC), tos, esputo reciente o incremento en la producción del mismo, estertores, disnea y cualquiera de los siguientes:

- Aislamiento de microorganismos en cultivo de secreciones bronquiales por aspirado traqueal o por broncoscopia.
- Detección de antígeno positivo en secreciones respiratorias.

Otras infecciones, incluyendo absceso pulmonar y empiema, deben ajustarse a los siguientes criterios:

- Visualización de microorganismos en muestras aisladas del cultivo de tejido, fluido pulmonar o líquido pleural.
- Absceso pulmonar o empiema visualizado durante la cirugía o por examen histopatológico.
- Absceso cavitado visualizado por estudio radiológico de pulmón.

Infección urinaria:

Infección sintomática de las vías urinarias:
Uno de los siguientes: fiebre (>38ºC), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolorimiento suprapúbico. Y cultivo de orina con >=10^5 organismos/ml con no más de dos especies de organismos o
Dos de los siguientes: fiebre (>38ºC), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolorimiento suprapúbico y cualquiera de los siguientes:

- Nitratos o leucocito-estearasa positivo.
- Piuria >10 leucocitos/ml.
- Visualización de microorganismos en la tinción de Gram.
- Dos urocultivos con >10^2 organismos/ml del mismo microorganismo.
- Urocultivo con >= 10^5 colonias/ml de orina de un solo patógeno en paciente tratado con terapia antimicrobiana apropiada.

Bacteriuria asintomática:

Paciente sin fiebre, tenesmo, polaquiuria, disuria o dolorimiento suprapúbico con:

- Sonda urinaria presente siete días antes de un cultivo de orina y cultivo de orina con >=10^5 organismos/ml con no más de dos especies de organismos, o
- Sonda urinaria no presente siete días antes del primero de dos cultivos de orina y cultivo de orina con >=10^5 organismos/ml del mismo microorganismo.

Infección de otras regiones del tracto urinario:

Microorganismos aislados del cultivo de fluidos, excepto orina, de los tejidos del lugar afectado.

Absceso u otra evidencia de infección apreciable bajo examen directo o análisis histopatológico, o
Dos de los siguientes: fiebre (>38ºC), dolor o hipersensibilidad local y alguno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento.
- Hemocultivo positivo.
- Evidencia radiológica de infección.
- Diagnóstico de infección por el médico o el cirujano.
- Prescripción antibiótica adecuada su médico.

Infección de herida quirúrgica:

Infección superficial de la incisión:

- Aparición dentro de los 30 días que siguen a la cirugía.
- Afectan a la piel, tejido celular subcutáneo o músculo por encima de la fascia y debe cumplir alguno de los siguientes criterios:
  - Drenaje purulento.
  - Aislamiento de microorganismos en herida cerrada de forma primaria.
  - Herida deliberadamente abierta, excepto los casos en los que el cultivo es negativo.
  - Diagnóstico de infección por el médico o el cirujano.

Infección profunda de la herida quirúrgica:

En los primeros 30 días, o dentro del primer año si existen implantes. Ante cualquiera de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento.
- Dehiscencia espontánea en paciente febril y/o dolor o hipersensibilidad localizados, excepto los casos en los que el cultivo es negativo.
- Absceso diagnosticado por inspección, cirugía o examen histopatológico.
- Diagnóstico de infección por el médico o el cirujano.

Infección de úlcera de decúbito:

Enrojecimiento, hipersensibilidad o hinchazón de los bordes de la herida y cualquiera de lo que sigue:

- Aislamiento de gérmenes en fluidos del borde de la úlcera obtenidos por punción o biopsia.
- Hemocultivo positivo.
-

Bacteriemia primaria / cateter:

Patógeno reconocido aislado en hemocultivo y que no está en relación con otra localización, excepto dispositivos intravasculares, ó

Uno de los siguientes: fiebre >38ºC, escalofríos o hipotensión, con uno de los siguientes:

- Contaminante común de la piel aislado en dos hemocultivos tomados en diferentes localizaciones, y no relacionados con infecciones de otra localización.
- Contaminante común de la piel aislado en hemocultivo de paciente con dispositivo intravascular y sometido a tratamiento antibiótico apropiado.
- Antigenemia positiva y que el organismo no esté relacionado con la infección en otra localización.

Bacteriemia secundaria

Aquella en la que el organismo aislado en hemocutivo sea compatible con otra infección nosocomial.

Bacteriemia asociada a cateter intravascular:

Bacteriemia que cumpla alguno de los dos siguientes criterios:

- Cuando se ha realizado el cultivo del cateter. El microorganismo aislado en los hemocultivos es el mismo que se aisla de la punta del cateter, de la conexión o del líquido de infusión. El número de colonias para determinar si el cultivo del cateter es positivo dependerá de la técnica utilizada (más de 15 colonias para la técnica de cultivo cuantitativo de Cleri).
- Cuando no se ha realizado el cultivo del cateter. Eñl hemocultivo es positivo, no se puede reconocer ningún foco de sepsis, el origen más probable es el cateter y el paciente ,mejora tras la retirada del mismo.

Gastroenteritis:

Diarrea de comienzo agudo, (heces líquidas durante más de 12 h) con o sin vómitos o fiebre (>38ºC) y ausencia de causa no infecciosa probable, o

Dos de los siguientes sin otra causa reconocida: náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, y alguno de los siguientes:

- Patógeno entérico aislado en coprocultivo o torunda rectal.
- Patógeno entérico detectado por microscopía óptica o electrónica.
- Patógeno entérico detectado por antígenos o anticuerpos en heces o sangre.
- Evidencia de patógeno entérico detectado por cambios citológicos en cultivo de tejidos (toxinas).
- Título diagnóstico de anticuerpos (IgM) o seroconversión (elevación 4 veces) de IgG.

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Risk factors and Clinical Impact. Antimicrob Agents Chemother, Jan. 2006; 43-48.

2. Álvarez-Lerma F., M. Palomar, P. Olaechea, J.J. Otalb, J. Insausti, E. Cerdá y grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. Med Intensiva 2007; 31(1):6-17.

3. Álvarez-Lerma F., Pavesa M., Calizaya M., Vallés J., Palomar M.y Grupo De Estudio de Bacteriemias en Pacientes Críticos de la SEMICYUC. Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos., Med Clin 2001; 117: 7251-726.

4. Asensio, A.; Cantón, R.; Vaqué Rafart, J.; Rosselló Urgell, J.; Arribas, J.L.; Grupo de trabajo EPINE. Etiologia de las infecciones hospitalarias en España (EPINE 1990-1999). Med Clin 2002;118(19):725-730

5. Austin H., Hill H., Flanders D., Greenberg R. Limitations in Application of Case-Control Methodology. Epidemiol Rev 1994;16(1):65-76.

6. Babcock HM, Zack JE, Garrison T, Trovillion E, Kollef MH, Fraser VJ Ventilator-associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. Infect Contorl Hosp Epidemiol 2003; 24: 853-858.

7. Berdal JE, Smith-Erichsen N, Bjornholt JV, Blomfeldt A, Bukholm G. Does *Pseudomonas* colonization influence morbidity and mortality in the intensive care unit patient? Experience from an outbreak caused by contaminated oral swabs. Acta Anesthesiol Scand 2006; 50: 1095-1102.

8. Bergmans DC, Bonten MJ, van Tiel FH, Gaillard CA, van der Geest S, Wilting RM, De Leeuw PW, Stobberingh EE. Cross-colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. Thorax 1998; 53: 1053-1058.

9. Berrouane,Y., Mc nut L., Buschelman B., rhomberg P., Sanford M., hollis R., Pfaller M., Herwalt L.. Outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by a contaminated drain in a whirlpool bathtub. Clin Infect Dis 2000; 31: 1331-1337

10. Blanc, DS, Parret T, Janin B, Raselli P, Francioli P. Nosocomial infections and pseudoinfections from contaminated bronchoscopes: two-year follow up using molecular markers. Infect Control Hosp Epidemiol. 1997, Feb; 18(2):134-6.

11. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Colardyn F. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomona aeruginosa*. J Hosp Infect 2002; 53:18-24.

12. Bouza E., Garcia Garrote F., Cercenado E., Marin M., Diaz MS., Sanchez Romero I., Vindel A. *Pseudomonas aeruginosa*: Estudio multicéntrico en 136 hositales españoles. Rev Esp Quimioterap. Marzo 2003, 1681): 41-52.

13. Brun-Buisson, Ch., Roudot-Thoraval F., Girou E., Grenier-Sennelier C., Durand-Zaleski I. The costs of septic sindromes in the intensive care unit: influence of hospital-acquired sepsis. Intensive Care Med (2003) 29; 1464-1471

14. Bukolm, G., Tannaes T., Bye Kjelsberg A. B., Smith- erichsen N.An Outbreak of multidrug- Resisntant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23:441-446

15. Cao, B, Wang H., Sun H., Zhu Y., Chen M. Risk factors and clinical outcomes of noscomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hop Infect 2004;57:112-118

16. Carmelli Y., Troillet N., Karschmer A., Samore M. Health and Economic Outcomes of Antibiotic resistence in *Pseudomonas aeruginosa*. Arch Intern Med 1999;159:1127-1132

17. CDC, Bronchoscopy-Related Infections and Pseudoinfections. Centers for Disease Control, Morbidity and Mortality Weekly Report July 09, 1999/48 (26): 557-560.

18. Cêtre JC, Nicolle MC, Salord H, Pérol M, Tigaud S, David G, Bourjault M, Vanhems P. Outbreaks of contaminated broncho-alveolar lavage related to intrinsically defective bronchoscopes. J Hosp Infect (2005) 61: 39-45.

19. Chaix C. Duran-zalleski I., Alberti C., Brun-Buisson C. A model to compute the medical cost of patients in intensive care. Pharmacoeconomics 1999; 15(6): 573-582.

20. Charlson ME., Pompei P., Ales KL., Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5):373-83.

21. Clark N., Patterson J.,Lynch J. Antimicrobial Resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit Curr Opin Crit Care,Oct 2003; 9(5): 413-423

22. Coll P. Coque T., Domínguez MA., Vazquez J., Vila J. Métodos moleculares de tipificación epiedemiológica en bacteriología. Documento Científico: Procediemientos en Microbiología Clínica. SEIMC-2005.

23. Corne P., Godreuil S., Jean-Pierre H., Jonquet O., Campos J., Jumas-Bilak E., Parer S., Marchandin H. Unusual implication of biopsy forceps in outbreaks of *Pseudomonas aeruginosa* infections and pseudo-infections related to bronchoscopy. J Hosp Infect 2005 ;61 :20-26.

24. Cosgrove S. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortaliy, legth of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis 2006; 42:S82-9.

25. Crnich ChJ., Safdar N., Maki D. The Role of the Intensive Care Unit Enviroment in the Pathogenesis and Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. Respir Care 2005; 50(6):813-836.

26. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT.Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. Crit Care Med 2005; 33(6): 1266-1271.

27. Davies J., Bilton D. Bugs, Biofilms and Resistance in Cystic Fibrosis. Respir Care 2009; 54 (5): 628-640.

28. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daures JP, Sotto A. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. J Hosp Infect 2004; 57:209-216.

29. Deplano A., Denis O., Poiriel L., Hocquet D., Nonhoff C., Byl B., Nordmann P., Vincent JL., Struelens MJ. Molecular Characterization of an Epidemic Clone of Panantibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Clin Microbiol 2005; 43(3): 1198-1204.

30. Depuydt P., Vandijck D., Bekaert M., Decruyenaere J., Blot S., Vogelaers D., Benoit D. Determinats and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2008; 12(6): R142.

31. Driscoll J., Brody S., Kollef M. The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. Drugs 2007; 67 (3): 351-368

32. Eagye K., Nicolau D., Kuti J. Impact of Superinfection on Hospital Length of Stay and Costs in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. Sem Resp Crit Care Med 2009; 30, (1) : 116-123.

33. EPINE (Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España 1990-1999).

34. Engelhasrt, S., Krizek L., Glasmacher A., Fishnaller E., Marklein G., Exner M. *Pseudomonas Aeruginosa* outbreak in a haematology-oncology unit assicated with contaminated surface cleaning equipment. J Hosp Infect 2002; 52:93-98

35. ENVIN. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2002. Grupo de Trabajo de enfermedades Infecciosas de la Sociedad de Medicina Intensiva Critica y Unidades Corornarias.

36. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (ENVIN). Informe evolutivo de los años 2003-2005. Alvarez-Lerma F., Palomar M., Olaechea P., Otal J.J., Insausti J., Cerdá E. y grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Med Intensiva.2007;31(1):6-17

37. Evans H, lefrak S., lyman J., Smith R., Chong T., McElearney S., Schukman A., hugues M., Raymond D., Pruett T., Sawyer R. Cost of Gram Negative Resistance. Crit Care Med 2007; 35(1): 89-95.

38. Fernandez-Cuenca F. Aplicaciones de las técnicas de PCR a la epidemiología molecular de las enfermedades infecciosas. Enf Inf microbiol Clin 2004; 22(6): 355-360

39. Fraser T., Reiner S., Malczynski M., yarnold P., Warren J., Noskin G. Multidrug.resistant *Pseudomonas aeruginosa* cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: failure of routine endoscope cultures to prevent an outbreak. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 856-859.

40. Gales AC., Jones RN., Turnidge J. et al. Characterization of Pseudomonas aeruginosa isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecuar typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001,32(supl 2):S146-S155.

41. Graves N, Nicholls TM, Morris AJ. Modeling the costs of hospital-acquired infections in New Zealand. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 214-223.

42. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC).U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA 30333, 2003

43. Guardiola JJ, Sarmiento X., Rello J. Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. Med Intensiva 2001; 25: 113-123.

44. Haley S., Cummings S. Diseño de la Investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico.1996.Ed Doyma.

45. Harbarth S., Sax H., Gastemeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. J Hosp Infect (2003) 54, 258-266.

46. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multirresistant *Pseudomonas aeruginosa*. CID 1999;28: 1128-1133

47. Harrison´s principles of Internal Medicine. Kasper D., Fauci A., Longo D., Braunwald E., Hansen S., Jameson J. 16 th ed. The Mc Graw-Hill Co., Inc 2005.

48. HELICS, 2005. Hospital in Europe Links for Infection Control through Surveillance.

49. Hugonnet S., Eggiman Ph., Borst F., Maricot P., Chevrolet JC., Pittet D. Impact of Ventilator-Associated Pneumonia on Resource Utilization and Patient Outcome. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25: 1090-1096.

50. Hussain, 1978. Fiberoptic bronchoscope-related outbreak of infection with *Pseudomonas.* Chest. 1978 Oct; 74(4):483.

51. Jones R. Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens.Trends over the past few years.Chest 2001;119:397S-404S

52. Kikuchi T., Nagashima G. Taguvhi K., Kuraishi H., Nemoto H., Yamanaka M., Kawano R., Ugajin K., Tazawa S., Marumo K. Contaminated oral intubation equipment associated with an outbreak of carbapenm-resitant *Pseudomonas* in an intensive care unit. J Hosp Infect 2007;65: 54-57.

53. Kirschke DL, Jones TF, Craig AS, Chu PS, Mayernick GG, Patel JA, Schaffner W. *Pseudomonas Aeruginosa* and *Serratia Marcensens* Contamination Associated with a Manufacturating defect in Bronchoscopes. NEJM Jan16 2003; 3(248): 214-220

54. Knaus W., Draper E., Wagner D., Zimmerman J. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10): 818-829.

55. Kollef K.; Schramm G.; Wills A., Reichley A., Micek S., Kollef, M. Predictors of 30-Day Mortality and Hospital Costs in Patients UIT Ventilator-Associated Pneumonia Attributed to Potentially Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria. Chest 2008; 134:281–287.

56. Kolmos H., Lerche A., Kristoffersen K., Rosdahl V. Pseudo-outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in HIV-infected patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. Scand J Infect Dis, 1994;26: 653-657.

57. Laupland K., Parkins M., Church D., Gregson D., Louie T., Conly J., Elsayed S., Pitout J. Population- based Epidemiological Study of Infections caused by Carbapenem-Resistant P*seudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region: importance of metallo-β-Lactamase(MBL)-Producing Strains. J Infect Dis 2005; 192:1606-12.

58. Lee, SC, Hua CC., Yu TJ., Shieh WB., See LC. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of initial anti-microbial therapy. Int J Clin Pract, 2005; 59(1): 39-45.

59. Lessens O., Methlin C., Hansman Y., Remy V., martinet M., Bergin C., Meyer P., Chirstman D. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 890-896.

60. Ley 11/2002, de 23 de diciembre, de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat Valenciana EN: Diari Oficial de la Generalitat Valenciana 31 12 2002 Nº 4409; 33761-33766.

61. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimirobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare?. Clin Infect Dis 2002, 34:634-640.

62. Majumdar S, Kirby A, Berry N, Williams C, Hassan I, Eddleston J, Burnie JP. An outbreak oh imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. J Hosp Inf 2004; Oct; 58(2): 160-161.

63. Mc Neil S., Nordstrom-Lerner L., Malani P., Zervos M., Kauffman C. Outbreak of sternal surgical site infections due to *Pseudomonas aeruginosa* traced to a scrub nurse with onychomycosis. Clin Infect Dis 2001 ; 33 : 317-323

64. Mah M.W., Memish Z. A., Cunningham G., Bannatyne R.M. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit associated with tracheostomy. Am J Infect Control 2001;29:284-8

65. Mandell G., Bennet J., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. 2000, Churchill-Livingston. Philadelphia, Pensylvania.

66. Marra AR., Bearman GM., Wenzel RP., Edmond MB. Comparison of the systemic inflammatory response syndrome between monomicrobial and polymicrobial Psueodmonas aeruginosa nosocomial bloodstream infections. BMC Infect Dis. 2005 Oct 31;5:94.

67. Mehta AC, Prakash UB, Garland R, Haponik E, Moses L, Schaffner W, Silvestri G. American College of Chest Physicians and American Association for Bronchology Consensus Statement. Prevention of Flexible Bronchoscopy-Associated Infection. Chest 2005;128: 1742-1755.

68. Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, Sewell LV, Hutwagner LC, Carson LA, Robison DA, Smithee LM, Jarvis WR. A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission?. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 80-85.

69. Morano Amado L., Campo V., López I., Martinez MJ., Vázquez O., Pereira J. Bacteriemia Nosocomial en el paciente adulto. Estudio de costes asociados. Rev Clin Esp 2002, 202:476-484.

70. Morís De la Tassa J., Antuña Egocheaga A., Gutiérrez del Río MC.,Fernández Muñoz P., Cartón Sánchez JA. Estimacion de costes asociados a la infeccion urinaria nosocomial: un estudio de casos y controles. Rev Clin Esp 2003; 203: 119-124.

71. Muscarella L, 2002. Application of enviromental sampling to flexible endoscope reprocessing: the importante of monitoring the rinse water. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23: 285-289.

72. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. Am J Infect Control 2001, 29: 404-421.

73. Navarrete NS, Mejía AJM, Rivera GB, Rangel FS. ¿Cómo estudiar brotes de Infección nosocomial?. Enf Infecc Microbiol. 2003; 23 (1): 17-22.

74. Neuhauser MM., Weinstein R., Rydman R. et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacili in US Intensive care units: implications for fluorquinolone use. JAMA 2003, 289: 885-888.

75. Niederman M. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. Crit Care Med 2001, 29;4: 114-120.

76. Ortega, B., Groenveld J., Schultz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. Infec Control Hosp Epidemiol 2004;25: 825-831

77. Pagani L., Colinon C., Migliavacca R., Labonia M., Docquier JD., Nucleo E., Spalla M., Li Bergoli M., Rossolini G. Nosocomial outbreak caused by Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing IMP-13 metallo-β-Lactamase. J Clin Microbiol, 2005; 43: 3824-3828.

78. Peña C., Pujol M., Pallares R., Corbella X., Vidal T, Torras N., Ariza J., Gudiol F. Estimación del coste atribuible a la infeccion nosocomial: prolongación de la estancia hospitalaria y cálculo de costes alternativos. Med Clin 1996; 106: 441-444

79. Peña C., Dominguez MA., Verdaguer R., Pujol M., Gudiol F., Ariza J. An outbreak of carbapenem-reistant *Pseudomonas aeruginosa* in a urology ward. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 938-943

80. Petignat C, Francioli P, Nahimana I, Wenger A, Bille J, Schaller MD, Revelly JP, Zanetti G, Blanc DS. Exogenous sources of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit patients: implementation of infection control measures and follow-up with molecular typing. Infect Control Hosp. Epidemiol 2006; 27: 953-957.

81. Pitten FA, Kramer A., Panzig B, Schroder G, Tietze K,. Transmission of a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain at a German University Hospital. J Hosp Infect. 2001 Feb;47(2):125-30.

82. Pue, A.; Pacht, R. Complications of Fiberoptic Bronchoscopy at a University Hospital. Chest, 107(2), February 1995, pp 430-432.

83. Quinn JP. *Pseudomonas aeruginosa* infections in the Intensive Care Unit. J. Sem Resp Crit Care Med, 2003; 24(1): 61-67.

84. Raymond D., Pelletier S., Crabtree T. Impact of antibiotic-resistant Gram negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. Crit Care Med 2003;31: 1035-1041.

85. Reinikainen M, Niskanen M, Uusaro A, Ruokonen E. Impact of gender on treatment and outcome of ICU patients.Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Aug; 49(7):984-90.

86. Rello, J., Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. Crit Care Med 2003; 31:2544-2551.

87. Rios J. Murillo C., Carrasco G. Humet C. Incremento de costes atribuible a la infeccion quirúrgica de la apendicectomía y colectomía. Gac Sanit 2003; 17(3).

88. Rius C, Pérez G, Martínez JM, Bares M, Schiaffino A, Gispert R, Fernández E. An adaptation of Charlson comorbidity index predicted subseqyuent mortality in a health survey. J Clin Epidem .2004 Abr; 57:403-408.

89. Roberts RR, Scott RD 2nd, Cordell R, Solomon SL, Steele L, Kampe LM, Trick WE, Weinstein RA. The use of economic modeling to determine the hospital costs associated with nosocomial infections. CID 2003;36: 1424-32.

90. Rodriguez-Martinez JM., Pascual A. Actividad de los antimicrobianos en biocapas bacterianas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(2):107-114.

91. Rosenthal V. D., Maki D. G., Mehta A, Alvarez-Moreno C. Leblebicioglu H., Higuera F.,et al. International Nosocomial Infection Control Consortium Members. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. Am J Infect Control 2008;36: 627-37.

92. Ruiz Morales A., Gomez Restrepo C., Londoño Trujillo D. Investigación clínica: epidemiología clínica aplicada. Centro Editorial Javeriano, 2001.

93. Rumbak, M.J. Pneumonia in patients who required prolongued mechanical ventilation. Microbes and Infection 2005,7:275-278.

94. Safdar N. Defzulian C., Collard H., Saint S. Clinical and economical consequences of ventilator- associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med 2005; 33:2184-2193.

95. Samet J. et al. Epidemiologic Reviews, 1998 .The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health,Vol. 20 (1):1-136

96. Sammartino M., Israel RH., Magnusen CR. *Pseudomonas aeruginosa* contamination of fibreoptic bronchoscopes. J Hosp Infection (1982) 3, 65-71.

97. Schellongowsky P., Benesch M., Lang T., Tranmüller F., Zauner Ch., Laczika K., Locker G., Frass M., Staudinger T. Comparison of three severity scores for critically ill cancer patients. Intensive Care Med (2004)30:430-436.

98. Seoane-Vázquez E., Rodriguez R., Visaria J., Carlson A. Exogenous endoscopy-related infections, pseudoinfections, and toxic reactions: clinical and economic burden. Curr Med Res Opin 2006; 22(10):2007-2021.

99. Seong Yong L., Gee Young S., Jae Chol C., Won Jung K., Si Young L.,Joungho H., Kyung Soo L. et al. Usefulness of open lung biopsy in mechanically ventilated patients with undiagnosed diffuse pulmonary infiltrates: influence of comorbidities and organ dysfunction. *Critical Care* 2007, 11:R93.

100. Silva CV, Magalhães VD, Pereira CR, Kawagoe JY, Ikura C, Ganc AJ. Pseudo-Outbreak Of *Pseudomonas Aeruginosa* and *Serratia marcensens* Related To Bronchoscopes. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24: 195-197

101. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones-Paul L, Barry C, Gomez M, Fish JS, Cartotto RC, Palmer R, Louie M. An Outbreak due to multirresistant A*cinetobacter baumanii* in a Burn unit: Risk factors for Acquisition and Management. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:261-267

102. Singh A., Goering R., Simjee S., Foley S., Zervos M. Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection. Clin Microbiol Rv, 2006; 19(3): 512-530.

103. Sorin M, Segal-Maurer S, Mariano N, Urban C, Combest A, Rahal JJ. Nosocomial Transmision of Imipenem- Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* Following Bronchoscopy Associated With Improper Connection To The Steris System 1 Processor. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:409-413

104. Spencer R.C. Predominant Pathogens Found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study.Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996, 15:281-285

105. Srinivasen A, Wolfenden LL, Song X, Perl TM, Haponik EF. Bronchoscope reprocessing and Infection Prevention and Control. Chest 2003; 125:307-314.

106. Srinivasen A, Wolfenden LL , Song X et al. An Outbreak os Pseudomonas aeruginosa Infections Associated with Flexible Bronchoscopes. N Engl J Med 2003;348:221-7.

107. Stone P., Braccia D., Larson E. Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. Am J Infect Control 2005; 33:501-509.

108. Talon D, Mulin B, Rouget C, Bailly P, Thouverez M, Viel JF. Risks and routes for ventilation-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. Am J Resp Crit Care Med 1998;157: 978-984.

109. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, Régnier B. Epidemiology of *Pseudomonas Aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. J Hosp Infect ; 2003; 53: 274-282.

110. Tobin M. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 2 nd Ed. Mc Graw-Hill, 2006.

111. Trick WE, Kioski CM, Howard KM, Cage GD, Tokars JI, Yen BM, Jarvis WR. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis among patients in a neurosurgical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:204-208

112. Vaqué J., Domínguez A., Rosselló J., Hermosilla E., Gabari M., Gavaldà L., Barrio J., Trilla A., Javaloyas M., Olona M., Izquierdo C., Cardeñosa N. Infecciones nosocomiales. Evaluación de los objetivos del Plan de Salud de Cataluña para el año 2000. Med Clin (Barc) 2003; 121(Supl 1):112-8.

113. Vallés J, Mesalles E, Mariscal D, del Mar Fernandez M, Pena R, Jimenez JL, Rello J. A 7 years study of severe hospital-aquired pneumonia requiring ICU admission. Intesive Care Med 2003; 29: 1981-1988.

114. Vallés J., Mariscal D. Neumonía por *Pseudomonas aeruinosa*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(Supl. 3):30-6

115. Verweij PE, Bijl D, Melchers WJ, De Pauw BE, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA, Voss A. Pseudo-outbreak of multirresintant *Pseudomonas aeruginos*a in a haematology unit. Infect Control hosp Epidemiol 1997; 18-128-131

116. Vincent J.-L 2000. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. Intensive Care Med (2000) 26: S3±S8

117. Vincent J.-L 2004.Ventilator-associated pneumonia. J Hosp Infection 2004; 57:272-280.

118. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, Cohen MM, Fraser VJ. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. Crit Care Med 2003;31:1312-1317

119. Weber, D.J., Rutala W. A. Lessons From Outbreaks Associated With Bronchoscopy. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22:403-408.

120. Yardy, GW., Cox RA. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with contaminated urodynamic equipment. J Hosp Infect 2001; 47: 60-63.

121. Zhuo H., Yang K., Lynch S., Dotson R., Glidden D., Singh G. et al. Increased mortality of ventilated patients with endotracheal *Pseudomonas aeruginosa* without clinical signs of infection. Crit Care Med 2008; 36:2495–2503.