



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Análisis descriptivo de los pacientes portadores de microorganismos multirresistentes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIs).

Descriptive analysis of patients carrying multiresistant microorganisms in the Intensive Care Unit (ICU).

Autor: Dña. Julia Teresa Mellado Busqué

Director/es: Dr. Eduardo Miñambres García y Dr. Borja Suberviola Cañas

Santander, junio 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN	3-4
2. INTRODUCCIÓN	5-10
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	11
4. MATERIAL Y MÉTODOS	12-14
5. RESULTADOS	15-21
6. DISCUSIÓN	22-25
7. CONCLUSIONES	26
8. BIBLIOGRAFÍA	27-28
9. AGRADECIMIENTOS	29

1. RESUMEN

Introducción: Los pacientes ingresados en unidades de críticos son especialmente vulnerables a ser colonizados/infectados por microorganismos multirresistentes (MMR), los cuales han ido aumentando en prevalencia. El objetivo de este estudio es analizar los factores de riesgo asociados en cada paciente y si existe relación con los cultivos de vigilancia epidemiológica de MMR, así como las consecuencias que conlleva ser portador.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles observacional en el que se incluyeron a los pacientes hospitalizados en la UCI con aislamiento de uno o varios microorganismos multirresistentes en las pruebas de despistaje microbiológico y a un número igual de pacientes con resultados negativos en las citadas pruebas. El periodo de estudio fue el comprendido entre el 10 de junio de 2018 y el 01 de marzo del 2019 (ambos incluidos).

Resultados y discusión: De los 100 pacientes revisados 50 presentaban aislamiento de multiR en el frotis rectal. En estos 50 pacientes se aislaron 53 cepas de MMR, siendo el más frecuente *E.coli* BLEE. Se detectó un aumento de los días de estancia, tanto en UCI como hospitalaria, por parte de los portadores de MMR, sin encontrar diferencia en cuanto a la mortalidad.

Conclusiones: En nuestro trabajo, si bien no se observó impacto sobre la mortalidad, el presentar colonización rectal por MMR se asoció a un aumento tanto en la estancia hospitalaria global, como en la UCI. Además, hemos podido comprobar que la distribución de los distintos MMR en nuestro hospital se asemeja a la de otros hospitales.

ABSTRACT

Introduction: Patients admitted to critical care units are especially vulnerable of being colonized / infected by multiresistant microorganisms (MRM), which are increasing in prevalence. The goal of this study is to analyze the relationship between risk factors and MRM epidemiological surveillance cultures, as well as the consequences of being a carrier.

Material and methods: Observational retrospective case-control study in which patients hospitalized in ICU were included with isolation of one or several MRM in the microbiological screening tests and an equal number of patients with negative results in the aforementioned tests. The study period was comprised between June 10, 2018 and March 1, 2019 (both included).

Results and discussion: From the 100 patients reviewed, 50 presented multiR isolation in the rectal swab. In these 50 patients, 53 strains of MRM were isolated, the most frequent being *E. coli* ESBL. An increase of the days of stay, both in ICU and in hospital, was detected by the MRM carriers, without finding any difference in mortality.

Conclusions: In our study, although there was no impact on mortality, presenting rectal colonization by MRM was associated with an increase in both, hospital and ICU's stay. In addition, we have been able to verify that the distribution of the different MRM in our hospital is similar from other hospitals.

PALABRAS CLAVE	KEYWORDS
Microorganismos multirresistentes	Multiresistant microorganisms
Factores de riesgo	Risk factors

2. INTRODUCCIÓN

Tanto en el ámbito sanitario como el ajeno a éste, se está produciendo un incremento significativo de infecciones por MMR, generando un problema sociosanitario de primer orden. En concreto, las infecciones nosocomiales (IN), constituyen uno de los mayores problemas de la asistencia médica por su gran repercusión en cuanto a la morbimortalidad y gasto de recursos. Se calcula que entre un 5 y 10% de los pacientes ingresados en centros hospitalarios desarrollan una IN. Por esta razón se han elaborado protocolos de vigilancia que, mediante la cuantificación de portadores, han demostrado disminuir hasta un 30% su incidencia¹.

El aumento de la prevalencia de portadores de MMR, tanto en la comunidad como en centros hospitalarios, en concreto, en la UCI, ocasiona un impacto que podemos clasificar en los siguientes estratos. Por un lado, genera un aumento del coste personal por aumento de la morbimortalidad, llegando hasta duplicar el número de muertes². Por otro lado, el aumento de MMR provoca un incremento del coste económico (directo o indirecto de hasta 1,5 billones €/año³) por diversos motivos tales como el gasto en farmacia, remuneración del personal o la propia hospitalización. Finalmente, también hablamos de un coste social, puesto que se reduce el espectro de antibióticos ⁴ que se pueden emplear, pudiendo ocasionar con más frecuencia brotes epidémicos. Por tanto, al generar un impacto socioeconómico tan relevante, es preciso tomar una serie de medidas basándonos en conocer desde un inicio qué es lo que aumenta el riesgo de ser colonizado o infectado por este tipo de microorganismos.

Los factores de riesgo se pueden clasificar en intrínsecos y extrínsecos. Los primeros son aquellos que se encuentran formando parte del paciente y en ese momento son inalterables (edad, sexo, enfermedad crónica, inmunosupresión...). En cambio, los factores extrínsecos son aquellos que forman parte del entorno del paciente como por ejemplo el uso de técnicas invasivas, antibioterapia previa al ingreso...La distinción entre ambos grupos resulta fundamental puesto que los factores extrínsecos son en los que más se puede incidir a la hora de prevención secundaria mediante la vigilancia activa y los intrínsecos, la mayoría, no se pueden alterar. No obstante, hay factores tales como la inmunosupresión o la presencia de enfermedades crónicas que se podrían llegar a reducir con las medidas generales higiénico-dietéticas y de prevención primaria para, de este modo, disminuir el riesgo de ser portador de MMR.

Los factores de riesgo resultan tan importantes que en el programa Resistencia Zero, creado para la “prevención de la emergencia y/o diseminación de bacterias multirresistentes en pacientes críticos mediante la aplicación de un paquete de medidas de intervención”, aparece la *Tabla 1* como guía para poder detectar el paciente de riesgo de infección por MMR. De este modo, si un paciente tiene alguno de estos factores se deberán de tomar precauciones previas al resultado microbiológico³.

Tabla 1. Factores de riesgo³.

Ingreso hospitalario \geq 5 días en los últimos 3 meses
Pacientes institucionalizados (Prisión, Centros sociosanitarios, Residencias de ancianos...)
Colonización o infección conocida por MMR
Antibioterapia durante \geq 7 días en el mes previo
Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua
Pacientes con patología crónica susceptibles de colonización: Fibrosis quística, bronquiectasia, úlceras crónicas, etc..., con alta incidencia de colonización/infección por MMR

Además del protocolo citado previamente, en el cual existen 10 recomendaciones básicas para la prevención de la aparición/diseminación de MMR³, existen otras medidas que se deben de tener en cuenta. Entre ellas destacan los programas de educación para la optimización de la utilización de antibióticos (PROA). Se trata de programas elaborados por un equipo interdisciplinar en el cual se ponen en común conocimientos para mejorar la evolución clínica de los pacientes, garantizar terapias coste-efectivas y reducir efectos adversos relacionados con el mal uso de los antibióticos (incluyendo la selección de MMR)⁵. También se trabaja en la mejora de los programas de vigilancia epidemiológica y microbiológica mediante vigilancia activa, la cual se establece a través del rastreo periódico con muestras rectales/heces, perineales, faríngeas, nasales, aspirados traqueales, orina y/o heridas/úlceras⁶. Por su mayor sensibilidad y la limitación de recursos, el frotis rectal es la medida más ampliamente aceptada en las UCIs españolas. Además, es necesario reforzar actividades para disminuir la transmisión cruzada (lavado de manos efectivo, limpieza y desinfección ambiental, educación a los profesionales, uso de material no reutilizable...). La disminución de los factores de riesgo resulta fundamental, por lo que es

necesario conocerlos y cuantificar su papel en la infección/colonización de los pacientes en unidades de críticos⁷.

Para comprender el incremento de la incidencia de portadores es preciso conocer los mecanismos que llevan a las bacterias a generar resistencias a gran velocidad y establecer reservorios en centros hospitalarios y sanitarios. La multirresistencia aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos que ocurren en la bacteria. A nivel de las Unidades de Intensivos, los MMR más relevantes son los Gram negativos. Sus principales mecanismos de resistencia se pueden clasificar en 4 tipos.

El primer grupo está constituido por aquel mecanismo que permite la síntesis de enzimas que modifican la estructura de un antibiótico en concreto, haciendo que éste pierda su actividad. Lo pueden hacer mediante hidrólisis, como es el caso de las betalactamasas, o acetilación, adenilación o fosforilación, como es el caso de las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos.

Una de las betalactamasas más habituales es el tipo AmpC, la cual tiene como característica la resistencia a inhibidores de las betalactamasas. Por otro lado, son de especial importancia por su elevada prevalencia las betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Característicamente son inhibidas por inhibidores de las betalactamasas como ácido clavulánico y sulbactam, lo que las diferencia del tipo AmpC. Su elevada capacidad de transmisión entre distintas bacterias reside en que la mutación que confiere su resistencia se encuentra en los plásmidos y no en el cromosoma.

En cuanto a las carbapenemasas, las clasificamos en dos grupos: carbapenemasas de serina (tipo A y D) y metalo-beta-lactamasas (tipo B). Dentro del grupo D es de especial importancia el tipo OXA-48, el más frecuente en nuestro medio. Del segundo grupo, destacaremos, también por frecuencia, las IMP y las VIM.

Existen otros tipos de enzimas modificadoras, como son las metilasas 16s ARN o las acetil transferasas. No obstante, son de menor importancia debido a su menor frecuencia de aparición.

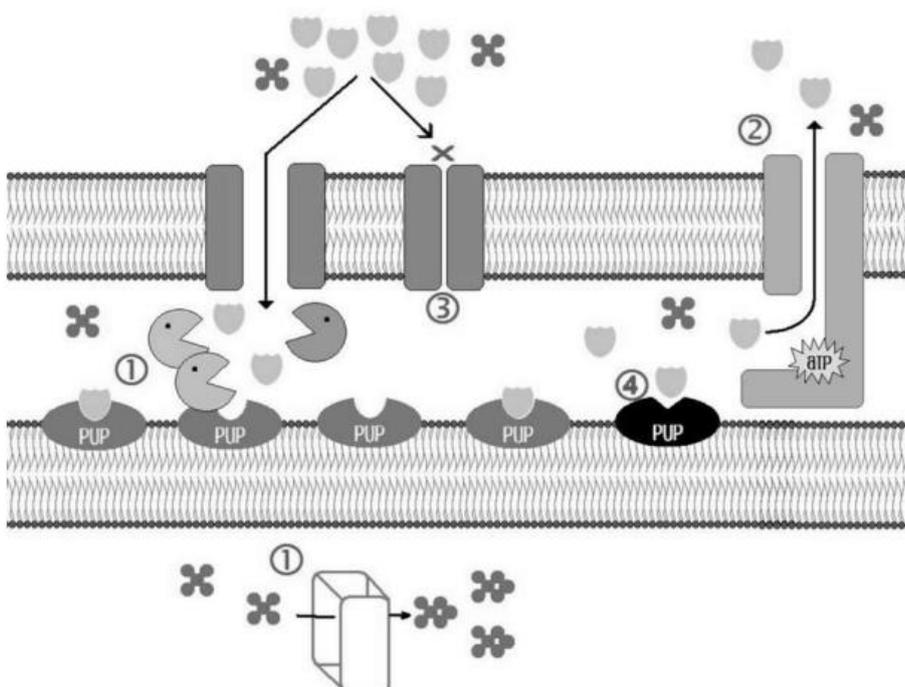
El segundo mecanismo es el de la síntesis de bombas de expulsión de antibióticos desde el espacio periplásmico al exterior, lo que evita la actuación de éstos en su sitio de acción. Las bombas pueden ser específicas para un fármaco o inespecíficas. Las primeras, generalmente, son codificadas en los plásmidos, de manera que son más transmisibles que las segundas, que suelen aparecer en el cromosoma bacteriano. De las seis familias de

transportadores destacamos la Resistance Nodulation Division (RND), dentro de la cual está la MexAB-OprM, que interviene en la resistencia intrínseca de la *P.aureginosa* a varios betalactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, cloranfenicol, novobiocina y trimetoprim, además de ser responsable de la resistencia de aminoglucósidos.

Otro mecanismo empleado es el de la generación de cambios en la conformación de las porinas de la membrana externa, alterando la permeabilidad de la membrana. De este modo, los antibióticos ven dificultado su paso al interior del microorganismo. Al igual que en el caso anterior, el mecanismo puede ser inespecífico o específico de un fármaco concreto. Es de destacar la porina OprD, específica para los carbapenems.

Por último, las bacterias son capaces de alterar el sitio de acción de los antibióticos para que éstos no puedan ejercer su actividad antimicrobiana. Se trata de un mecanismo muy empleado por las bacterias Gram positivas, las cuales modifican las proteínas unidoras de penicilinas, disminuyendo su afinidad por los betalactámicos y evitando la lisis de la bacteria. En cuanto a las bacterias Gram negativas, a pesar de no ser el principal mecanismo, existen estrategias para evitar la acción del antibiótico en su sitio. Se puede alterar la estructura de la topoisomerasa para evitar la acción de las quinolonas o la de los ribosomas, para evitar la acción de aminoglucósidos y macrólidos, entre otros⁸.

Figura 1. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos. 1. Enzimas modificadoras. 2. Bombas de expulsión. 3. Cierre de porinas. 4. Proteínas unidoras de penicilinas. Proteínas de Unión a Penicilina (PUP) ⁸.



Es importante comprender que es muy usual la presencia de varios mecanismos de manera simultánea en una misma bacteria, observando una sinergia en la resistencia y pudiéndolo objetivar con un aumento significativo en el CMI.

El uso indiscriminado de los antibióticos, tanto para tratamiento como para profilaxis, es el principal desencadenante de resistencia. Mediante su administración, las cepas de la flora bacteriana normal (sensibles al antibiótico) reducen su proliferación, mientras que las resistentes persisten. La selección clonal, la capacidad de transmisión de los distintos mecanismos de resistencia entre bacterias mediante plásmidos y la gran interacción entre centros sociosanitarios (a nivel de profesionales y de pacientes) facilita la diseminación, generando brotes epidémicos de MMR⁶.

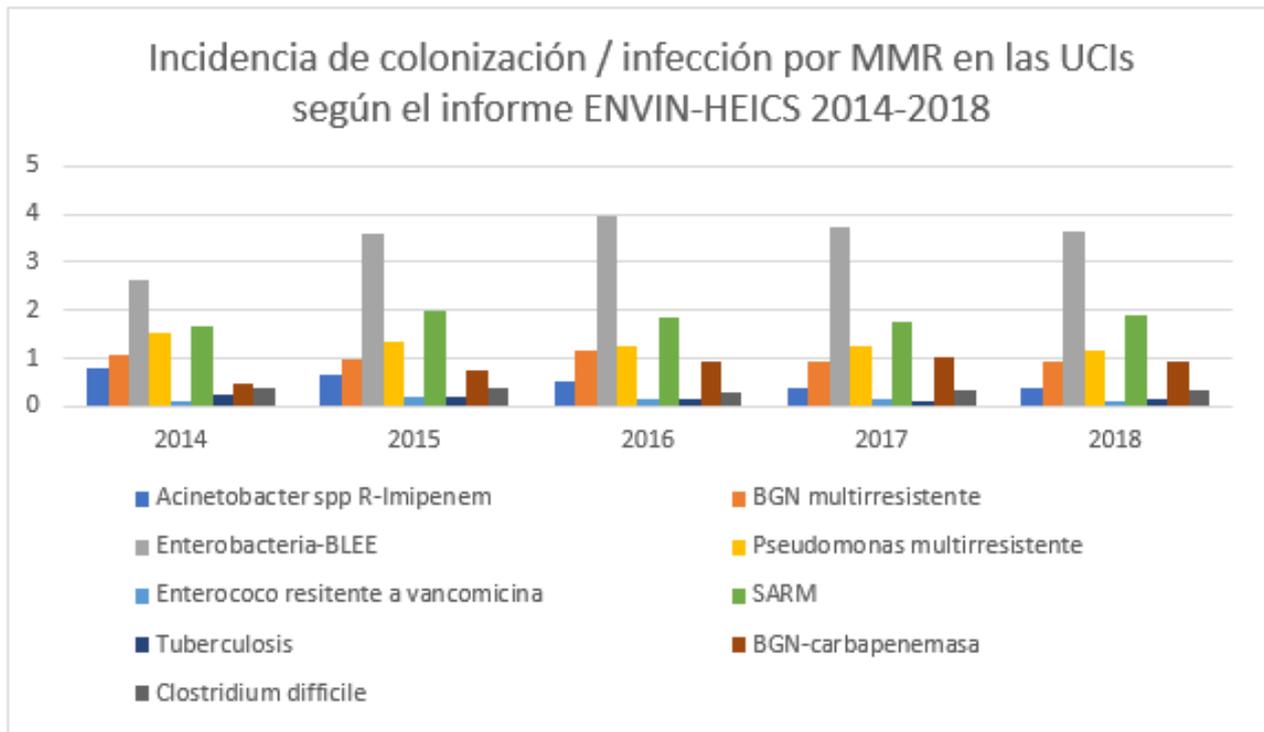
La mayor preocupación a nivel mundial se encuentra alrededor del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), los enterococos resistentes a vancomicina, las enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3^a generación y los microorganismos resistentes a antibióticos carbapenémicos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias) ⁶. En concreto, es de especial importancia la creciente diseminación de enterobacterias productoras de BLEE. Éstas presentan resistencia a penicilinas, cefalosporinas (salvo cefamicinas) y monobactámicos, además de altos niveles de resistencias a quinolonas y aminoglucósidos. Su importancia reside en la gran incidencia de brotes en medios hospitalarios y extrahospitalarios en los últimos años⁴.

En cuanto a los pacientes atendidos en las UCIs, cabe mencionar que son especialmente vulnerables a ser colonizados o infectados por estos MMR debido a varios factores, algunos de los cuales hemos analizado a lo largo del trabajo. Además, al tratarse de un medio en el cual la antibioterapia es una herramienta muy utilizada, se crea mayor presión selectiva de los microorganismos más resistentes. Por otro lado, el hecho de presentar mayor volumen de pacientes portadores provoca mayor presión de colonización/infección, lo que desencadena un círculo vicioso⁷.

Según el Informe ENVIN-HELICS del 2018, a nivel de las UCIs, la frecuencia de colonización / infección por MMR sigue el siguiente orden. En primer lugar, con una frecuencia de aislamiento del 3,64%, se encuentran las Enterobacterias BLEE, seguidas por SARM y *Pseudomonas multiR* (1,88% y 1,16%, respectivamente). Con un 0,92% y un 0,94% se encuentran los BGN (bacilos Gram negativos) multiresistentes y los BGN-carbapenemasa. En cuanto a los próximos, se observa una diferencia grande en frecuencia, pasando a aislarse en menos de 0,4%⁹.

En el **Gráfico 1** se puede observar la evolución en cuanto a infecciones / colonizaciones de MMR en las UCIs en España durante los últimos 5 años. En él se puede ver el claro aumento de las Enterobacterias BLEE en comparación con el resto de aislamientos^{9 10 11 12}

13.



Debido a la gran alarma que ha producido el aumento de los portadores de MMR en UCIs y la necesidad de toma de medidas preventivas, hemos analizado una serie de factores que consideramos que favorecen la infección o colonización del paciente crítico.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Como ya se ha mencionado previamente, se ha detectado un incremento de portadores de MMR en el entorno hospitalario, más concretamente en la UCI, lo que supone un grave problema.

La gran variabilidad de prevalencia de MMR entre países, comunidades e incluso hospitales nos ha llevado a preguntarnos cuál es la distribución en nuestro hospital. Además, hemos querido comprobar si nuestros resultados en cuanto a las comorbilidades de los portadores concuerdan con los factores de riesgo citados en la literatura.

Por tanto, postulamos que existen factores de riesgo intrínsecos al paciente ingresado en la UCI que le hace más propenso a ser portador de MMR. Por otro lado, creemos que el aumento de bacterias Gram negativas multirresistentes que se está experimentando en todo el mundo también se verá en nuestro hospital.

El objetivo del estudio es analizar los posibles factores de riesgo que presentan los pacientes para ser portadores de MMR en la UCI, así como la evolución de su enfermedad. También se evaluará la frecuencia de aparición de los distintos microorganismos además de sus mecanismos de resistencia.

4. MATERIAL Y METODOS

Selección de la población

Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles observacional en el que se incluyeron a los pacientes hospitalizados en la UCI con aislamiento de uno o varios microorganismos multirresistentes en las pruebas de despistaje microbiológico y a un número igual de pacientes con resultados negativos en las citadas pruebas. El periodo de estudio fue el comprendido entre el 10 de junio de 2018 y el 01 de marzo del 2019 (ambos incluidos).

El protocolo de despistaje microbiológico de la UCI incluye la realización de un frotis rectal al ingreso del paciente en la UCI, una toma de muestra semanal y otra al alta del paciente.

La gravedad de los pacientes se estimó mediante la utilización del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score y del Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score. El primero se aplicó transcurridas las primeras 24 horas de ingreso en la UCI y el otro en el momento del ingreso en la UCI.

La escala APACHE II valora los siguientes elementos: temperatura, PAM, FC, FR, oxigenación (FiO₂), pH arterial, Na plasmático, K plasmático, creatinina, hematocrito y leucocitos. Además, se tiene en cuenta la edad del paciente y la presencia/ausencia de enfermedad crónica. Con la suma de puntos (0-67) para cada ítem se puede estimar la gravedad o riesgo de muerte del paciente.

En cuanto a la SOFA, permite el seguimiento del paciente a lo largo de su estancia en la UCI. Su importancia reside en que ofrece datos dinámicos del paciente, pudiendo ver la evolución y detectar situaciones de alarma o de fallo multiorgánico. En esta escala se valoran 6 ítems: respiración (PaO₂/FiO₂ o SaO₂/FiO₂), coagulación (plaquetas), función hepática (bilirrubina), estado cardiovascular (PAM), SNC (GCS) y función renal (creatinina o flujo urinario).

Registro de variables

Se registraron las siguientes variables de los pacientes incluidos en el estudio: edad, sexo, tipo de paciente (médico, traumático o quirúrgico), ingreso en residencia de tercera edad o centro de crónicos, ingreso previo en UCI (1 mes previo), tratamiento antibiótico previo (1 mes anterior a su ingreso en la UCI), comorbilidades, inmunodepresión (SIDA, neutropenia

[recuento de neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$], tratamiento con glucocorticoides [> 0.5 mg/kg durante > 30 d] y/o con fármacos inmunosupresores o citotóxicos, trasplante de órgano sólido, trasplante alogénico o autólogo de médula ósea, enfermedad hematológica maligna, o tumores sólidos), necesidad de empleo de ventilación mecánica invasiva (VMI) y duración de la misma.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm DE o mediana y rango intercuartílico si la distribución fue no normal. Las variables cualitativas se expresaron como su valor absoluto acompañado de su porcentaje.

La comparación de las medias de las variables continuas de ambos grupos se efectuó mediante el análisis de la varianza o mediante el test no paramétrico de Kruskal Wallis cuando estuvo indicado. La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba de la ji cuadrado, con la corrección de Yates cuando estuvo indicada. Se tomó un riesgo alfa con una $p < 0,05$ para considerar una relación como estadísticamente significativa. Se efectuó un análisis univariable para determinar la asociación de las diferentes variables con la mortalidad.

Se efectuaron análisis de regresión logística para estimar la capacidad predictiva de muerte de los diferentes factores analizados. Se forzaron en el modelo todas aquellas variables clínicas y de laboratorio que en el análisis univariable se asociaron con el riesgo de fallecimiento ($p < 0,15$). Se ajustó por las siguientes covariables: edad, sexo, inmunodepresión, APACHE II, SOFA y otros posibles factores de confusión que se identificaron. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia empleando curvas de Kaplan Meier.

Se empleó el programa estadístico SPSS 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) para el análisis estadístico.

Definiciones

Para unificar ideas, consideramos de utilidad comenzar por un breve recuerdo de los conceptos básicos en esta materia.

Tabla 2. Definiciones de multirresistencia, resistencia extrema y panresistencia⁴.

Multirresistencia (MDR)	Resistencia a tres o más familias de antimicrobianos consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por un microorganismo concreto.
Resistencia extrema (XDR)	Bacterias sensibles a únicamente uno o dos antimicrobianos/grupos que se consideran de utilidad para en tratamiento de las infecciones producidas por un microorganismo concreto.
Panresistencia (PDR)	Resistencia a todos los antibióticos/familias habitualmente utilizadas en el tratamiento de la bacteria considerada.

Tabla 3. Definiciones de caso incidente y caso prevalente⁶.

Caso incidente	Paciente ingresado con primera muestra positiva para un MMR sin constancia previa de infección/colonización en el mismo u otro centro hospitalario.
Caso prevalente	Paciente ingresado con primera muestra positiva para un MMR con constancia previa de infección/colonización en el mismo u otro centro hospitalario.

Tabla 4. Definiciones de paciente infectado, paciente colonizado y paciente portador⁶.

Paciente infectado	Positividad en resultado de prueba microbiológica asociada a criterios de infección.
Paciente colonizado	Positividad en resultado de prueba microbiológica sin criterios de infección.
Paciente portador	Positividad en resultado de prueba microbiológica con o sin criterios de infección.

5. RESULTADOS

Características demográficas de la población a estudio

Las características demográficas de la población a estudio se exponen en la **Tabla 5**. Del periodo señalado se revisaron 100 pacientes, 50 de los cuales eran portadores de un microorganismo multirresistente y los otros 50 controles. De ellos, 57 eran varones y 43 mujeres, con una media de edad de $61,9 \pm 18,3$ años.

El 70% de los pacientes tenían patología médica, mientras que el 22% procedían de servicios quirúrgicos y el 8% eran pacientes traumáticos.

En cuanto a las características intrínsecas de los pacientes, el 34% estaban inmunodeprimidos y el 37% eran diabéticos, tanto tipo 1 como tipo 2. Un 15% de ellos tenían diagnóstico de neoplasia en el momento del ingreso y, hasta el 31% habían sido tratados con antibioterapia el mes previo al ingreso en UCI. Además, 34 de los 100 pacientes revisados eran enfermos crónicos (EPOC, cirrosis/hepatopatía, cardiopatía, ERC, fibrosis quística). Sólo un 3% de los pacientes vivían en una residencia.

De la población seleccionada, 18 pacientes habían sido ingresados en el hospital (H. Sierrallana, HUMV, H. Laredo) en el mes previo, siendo únicamente un 2% los que requirieron del ingreso en la UCI.

La estancia media en UCI fue de $11,2 \pm 15,4$ días, prolongándose su estancia hospitalaria total hasta de $23,1 \pm 22,3$ días.

Durante el ingreso en Intensivos, el 65% de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva (VMI), con una media de $6,4 \pm 7,2$ días.

En cuanto a su gravedad, empleando las escalas APACHEII y SOFA, hemos podido estimar que, al ingreso, los pacientes tenían una media de $16,4 \pm 6,9$ puntos en la escala APACHE II y $5,1 \pm 2,9$ puntos en la SOFA.

	Población total
	n = 100
Edad (años)	61,9 ± 18,3
Sexo masculino, n (%)	57 (57%)
Tipo de paciente, n (%):	
Médico	70 (70%)
Quirúrgico	22 (22%)
Traumático	8 (8%)
Inmunosupresión, n (%)	34 (34%)
Diabetes, n (%)	37 (37%)
Estancia residencia, n (%)	3 (3%)
Enfermedad crónica, n (%)	34 (34%)
Neoplasias, n (%)	15 (15%)
Tratamiento antibiótico previo, n (%)	31 (31%)
Hospitalización previa, n (%)	18 (18%)
Estancia en UCI previa, n (%)	2 (2%)
Ventilación mecánica, n (%)	65 (65%)
APACHE II	16,4 ± 6,9
SOFA	5,1 ± 2,9
Días de ventilación mecánica	6,4 ± 7,2
Estancia UCI (días)	11,2 ± 15,4
Estancia hospital (días)	23,1 ± 22,3

Características demográficas diferenciales entre portadores y no portadores de MMR

La media de edad de los pacientes que se detectó la presencia de MMR en el frotis de control fue de $57,3 \pm 21,6$ años, mientras que la de los controles fue de $66,6 \pm 13,1$ años. Por tanto, los portadores de este tipo de microorganismos resultaron ser más jóvenes que los controles seleccionados ($p = 0,01$).

Aunque sin llegar a observarse una diferencia significativa, los varones supusieron el 60% de los casos, mientras que sólo lo fueron el 54% de los controles.

En cuanto al tipo de paciente, en ambos casos resultaron la mayoría médicos, seguidos de pacientes quirúrgicos y, por último, traumáticos. No obstante, hay un mayor porcentaje de pacientes quirúrgicos y traumáticos en los portadores respecto de los controles; un 28% y un 10% de los portadores (respectivamente) y un 16% y 6% de los no portadores (respectivamente). Si bien no se observaron diferencias significativas entre ambas poblaciones a este respecto.

De los 50 pacientes portadores de MMR, 20 estaban inmunosuprimidos, mientras que en los controles sólo 14. No obstante, el resultado no es estadísticamente significativo. Por el contrario, no siendo tampoco significativo, los casos con diabetes son menores que los controles (24% frente a 30%).

La población procedente de residencias de ancianos o centros de crónicos, tanto en los portadores como en los no portadores ha resultado muy escasa, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa. Un 4% de portadores provenían de residencias, mientras que sólo un 2% de los controles. Lo mismo ocurre con la VMI. No se encuentran diferencias entre portadores y no portadores a la hora de precisar VMI. Del total, la requirieron 65 pacientes, 33 portadores y 32 no portadores. Con respecto a la media de días que requirieron el uso de VMI, en los portadores fue de 4,46 días, mientras que los controles requirieron una media de 3,96 días.

Con respecto a los pacientes con enfermedades crónicas, no hemos encontrado diferencias significativas entre ambas poblaciones, siendo el mismo número en ambos casos (17/50). La distribución de los pacientes con enfermedad maligna se comportó de manera que hubo un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de neoplasia al ingresar en UCI entre los no portadores (18% frente al 12%), no alcanzando niveles estadísticamente significativos ($p = 0,57$).

El 38% de los pacientes portadores de MMR habían tomado tratamiento antibiótico en el mes previo, siendo sólo el 24% de los no portadores ($p=0,19$). En total, de los 100 pacientes revisados, 18 habían estado hospitalizados previamente a su ingreso en UCI, 11 de los cuales fueron portadores posteriormente y 7 no. Además, un 4% de los portadores habían ingresado en UCI el mes previo, frente a un 0% de los no portadores ($p = 0,49$).

Las escalas de valoración de gravedad del paciente han resultado similares para ambos grupos poblacionales. En concreto, en la APACHE II, la media de puntuación en los casos es de $15,7 \pm 7,0$, siendo la de los controles mayor, $16,2 \pm 6,9$. Por el contrario, la media de puntuación de la escala SOFA es mayor en los casos $5,1 \pm 2,6$, frente a $4,9 \pm 3,2$ de los controles. No obstante, en ninguna de las dos escalas se encuentran diferencias estadísticamente significativas, siendo la p de 0,72 y 0,84, respectivamente.

Tabla 6. Diferencias demográficas entre portadores y NO portadores de microorganismos multirresistentes.

	Portadores n = 50	NO portadores n = 50	Valor de p
Edad (años)	57,3 ± 21,6	66,6 ± 13,1	0,01
Sexo masculino, n (%)	30 (60%)	27 (54%)	0,68
Tipo de paciente, n (%):			0,21
Médico	31 (62%)	39 (78%)	
Quirúrgico	14 (28%)	8 (16%)	
Traumático	5 (10%)	3 (6%)	
Inmunosupresión, n (%)	20 (40%)	14 (28%)	0,29
Diabetes, n (%)	12 (24%)	15 (30%)	0,65
Estancia residencia, n (%)	2 (4%)	1 (2%)	1,0
Enfermedad crónica, n (%)	17 (34%)	17 (34%)	1,0
Neoplasias, n (%)	6 (12%)	9 (18%)	0,57
Tratamiento antibiótico previo, n (%)	19 (38%)	12 (24%)	0,19
Hospitalización previa, n (%)	11 (22%)	7 (14%)	0,43
Estancia en UCI previa, n (%)	2 (4%)	0 (0%)	0,49
Ventilación mecánica, n (%)	33 (66%)	32 (64%)	1,0
APACHE II	15,7 ± 7,0	16,2 ± 6,9	0,72
SOFA	5,1 ± 2,6	4,9 ± 3,2	0,84

Los pacientes portadores de microorganismos multirresistentes presentaron estancias en UCI y hospitalarias más prolongadas que aquellos que no sufrieron colonización. Respecto a la estancia en UCI, si bien no se alcanzó significación estadística, el grupo de pacientes colonizados tuvo una estancia mayor que aquellos que no lo estaban (14 días vs. 8 días; p 0,07). Igualmente, al evaluar la estancia hospitalaria también se encuentran diferencias, en este caso estadísticamente significativas. Los portadores tuvieron de media 11 días más de estancia hospitalaria (28 días vs. 17 días; p 0,01).

Gráfico 2. Diferencias en la estancia en UCI entre los portadores y NO portadores de microorganismos multirresistentes.

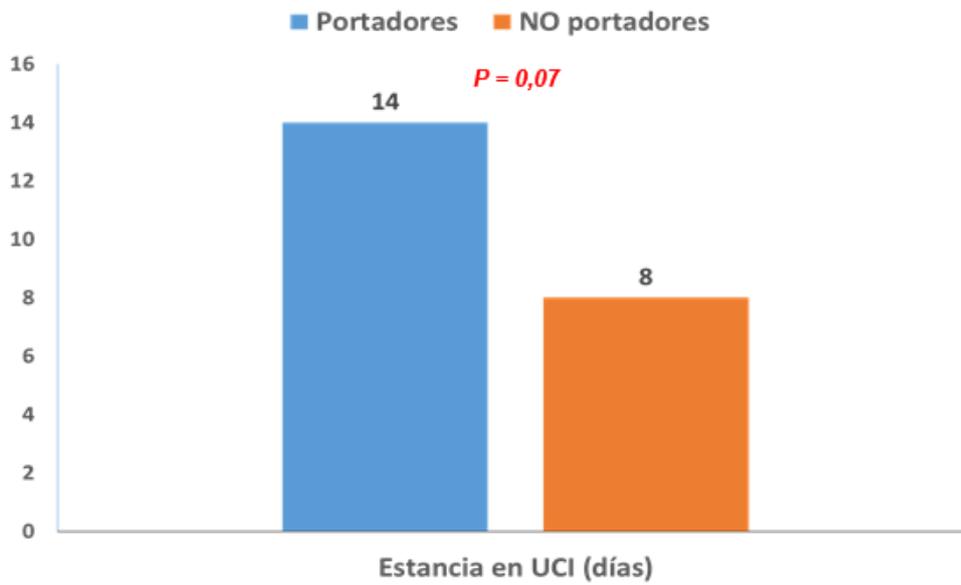
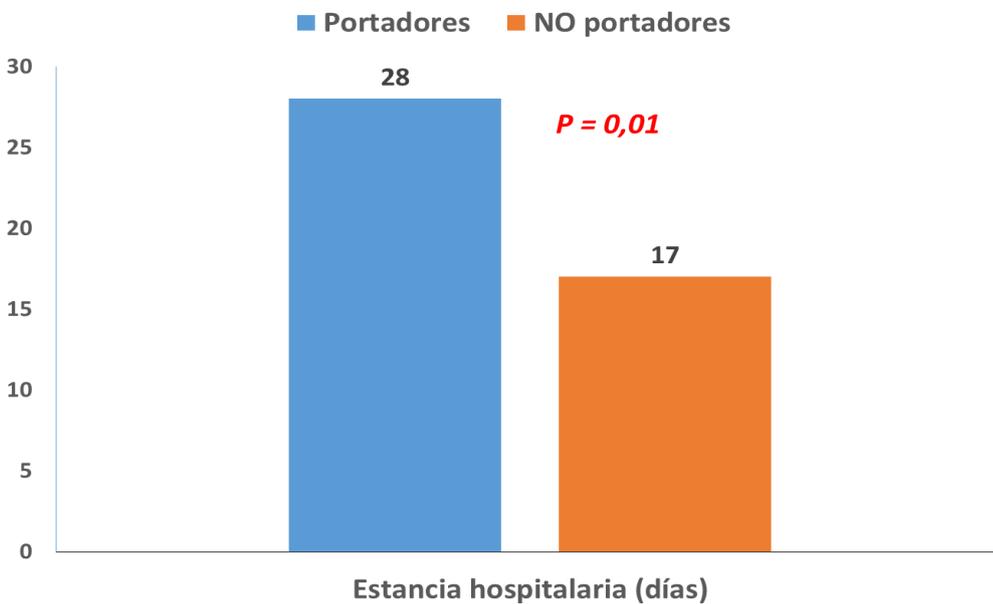
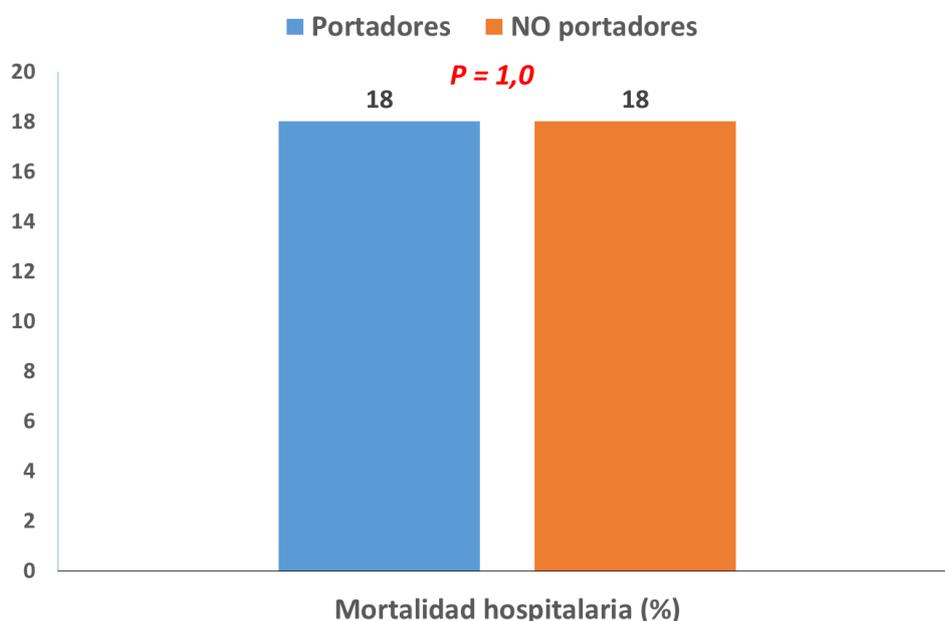


Gráfico 3. Diferencias en la estancia hospitalaria entre los portadores y NO portadores de microorganismos multirresistentes.



Respecto a la mortalidad, no se han encontrado diferencias entre las dos poblaciones a estudio. Se objetivaron 18 muertes (36%) durante el periodo de estudio, con igual número de fallecidos en ambos grupos poblacionales.

Gráfico 4. Diferencias en la mortalidad hospitalaria entre los portadores y NO portadores de microorganismos multirresistentes.



Características/Perfil de microorganismos MR aislados

De los 50 pacientes portadores de este tipo de microorganismos multirresistentes, se aislaron 53 bacterias diferentes. El *E.coli* es el que con más frecuencia se encuentra (69,81%), seguido por *Klebsiella pneumoniae*, con un 22,64%. En cuanto al resto de bacterias, sólo se hallan 2 casos de portadores de *Enterobacter cloacae complex* (3,77%), otro de *Pseudomonas putida* y otro de *Proteus mirabilis* (1,89% cada uno).

Con gran diferencia, el mecanismo de resistencia más frecuente (71,21%) fue el de la síntesis de BLEE. Un 27,28% de los frotis hallaron cepas productoras de carbapenemasas, de las cuales casi el 40% (38,89%) fueron OXA-48. Por último, sólo se encontró un aislamiento de MMR con mutaciones en los genes que regulan la producción de AmpC, constituyendo el 1,52% del total de aislamientos.

Gráfico 5. Frecuencia de los microorganismos aislados.

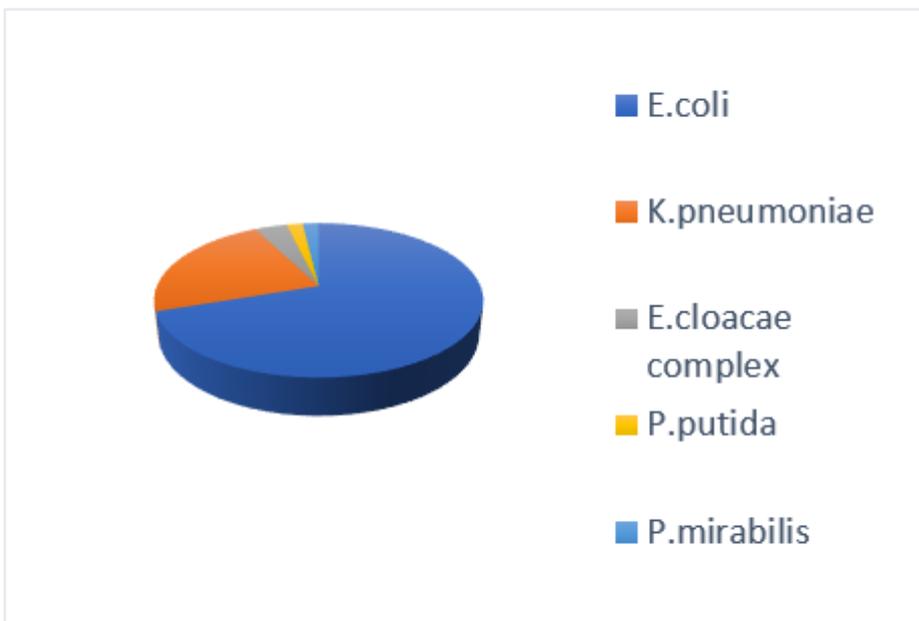
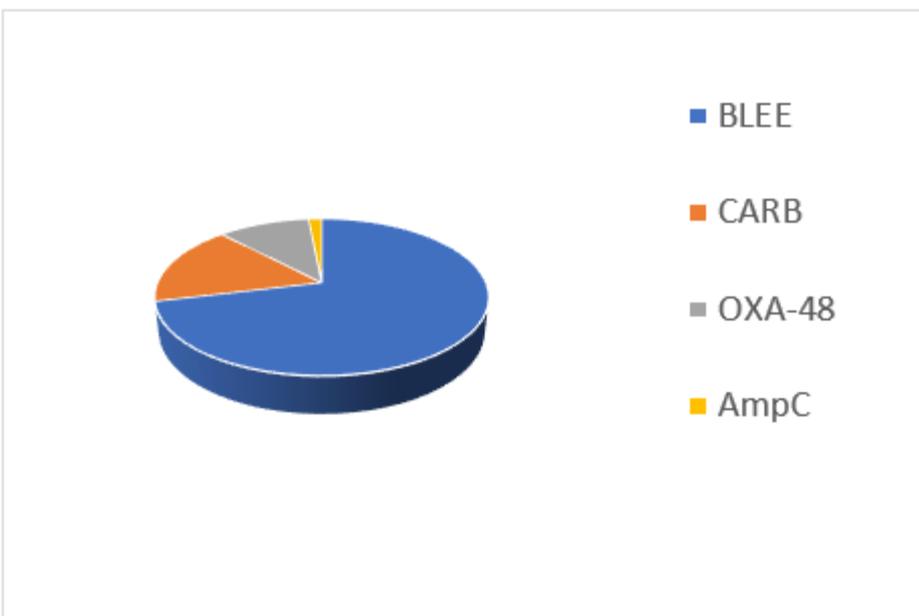


Gráfico 6. Mecanismos de resistencia más frecuentemente detectados.



6. DISCUSIÓN

A pesar de haber obtenido una mayoría de resultados no significativos estadísticamente, se pueden extraer una serie de ideas respecto a los factores de riesgo para la colonización/infección por MMR. No obstante, antes de comenzar a exponerlos, es necesario hacer un breve comentario sobre por qué no ha resultado significativo. Consideramos que al haber estudiado a una $n = 100$, y no mayor, no se han encontrado suficientes diferencias entre ambas poblaciones. En cambio, para determinados factores, tales como el tiempo de estancia hospitalaria global o el tiempo en UCI, el tamaño muestral sí que ha sido suficiente para encontrar diferencias significativas.

Se seleccionaron tanto los casos como los controles de manera aleatoria, de modo que las poblaciones de presuponen iguales. Además, que los propios resultados del estudio no encontraran diferencias entre varios factores intrínsecos de los pacientes, hacen a los dos grupos más similares aún. Por tanto, ante dos poblaciones similares, hemos encontrado que la estancia hospitalaria y, en concreto, la de UCI se prolonga al ser portador de un MMR o bien que las propias estancias prolongadas en UCI o el hospital, son factores de riesgo para ser colonizado o infectado por MMR.

Revisando otros artículos, hemos podido comprobar que coinciden en este aspecto. En concreto, se ha descrito el aumento de riesgo de infección por *A.baumannii* durante una estancia prolongada en UCI⁴. Por otra parte, se ha comprobado que la propia estancia en UCI aumenta la tasa de incidencia de infección nosocomial por gérmenes multirresistentes (INGM)¹. No obstante, en nuestro análisis, no lo hemos podido comprobar, al haber seleccionado únicamente pacientes ingresados en la unidad de críticos.

Lo mismo ocurre con los procedimientos invasivos. Hay mucha bibliografía sobre la influencia de los catéteres intravenosos, las sondas vesicales, la hemodiálisis y las traqueostomías, es decir, sobre las técnicas invasivas^{3 14 15}. No hemos podido analizar su influencia puesto que todos los pacientes ingresados en UCI han precisado de alguno de ellos. Por tanto, únicamente hemos podido cuantificar los días de ventilación mecánica y observar si existen diferencias entre portadores y no portadores. Por falta de tamaño muestral, a pesar de encontrar mayor incidencia de intubados con más días de media de intubación, la diferencia no es estadísticamente significativa.

En contra de lo descrito en la literatura^{1 6 7 2}, en la que se afirma el aumento de la mortalidad en los portadores de MMR, en nuestro trabajo no se puede confirmar, al igual que en el

grupo del Hospital Universitario Central de Asturias (Fernández-Verdugo A, Fernández J, Escudero D, Cofiño L, Forcelledo L, Telenti M, García-Prieto E, Rodríguez-García R,3 Álvarez-García L, Pérez-García A, Rodríguez-Lucas C, Vázquez F. Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente. Rev Esp Quimioter 2017;30(3): 201-206) ¹⁶.

En cuanto al resto de factores, hemos encontrado referencias sobre la mayor propensión del sexo masculino para ser portador de este tipo de microorganismos. En concreto, se habla del sexo masculino como factor de riesgo para las infecciones adquiridas en la comunidad⁴, aunque no para las asociadas a la asistencia sanitaria. Además, las edades extremas (15-54 y ≥ 85)¹ y, en concreto, la edad avanzada⁴ ¹⁴, resulta un factor fundamental en diversos artículos. En nuestro estudio, paradójicamente, se da la situación contraria, siendo más joven la población portadora.

Con respecto al perfil del paciente, se ha descrito un aumento del riesgo de infección/colonización en pacientes diabéticos por MMR, concretamente, de infecciones del tracto urinario por enterobacterias BLEE⁴. La inmunosupresión también juega un papel importante en la infección/colonización en el ambiente sanitario¹⁴, como el padecer una enfermedad crónica¹⁴, siendo el riesgo mayor si la enfermedad crónica es grave⁴. En nuestro caso sólo se han observado ciertas diferencias de incidencia en cuanto a la inmunosupresión, sin ser éstas significativas estadísticamente.

El uso de antibioterapia en los meses previos y su mal uso parece ser un factor predisponente claro ⁴ ¹⁴. Existen varias razones para ello. Una de ellas se fundamenta en que la mayoría de los antibióticos prescritos son de amplio espectro, de modo que barren la flora bacteriana de los pacientes, haciendo más fácil la colonización/infección por MMR. Por otro lado, el uso indiscriminado de antibióticos facilita la selección clonal de las bacterias multirresistentes. En nuestro estudio hemos podido comprobar este hecho, puesto que se observa que hay un mayor porcentaje de portadores que habían tomado tratamiento antibiótico que de no portadores.

Tanto la estancia en UCI previa como la hospitalización en otros servicios resulta ser factor de riesgo, siendo Intensivos el área en el que hay mayor incidencia, seguido del área quirúrgica y médica¹. Nuestros resultados coinciden a pesar de que, por disponer de un tamaño muestral reducido, no se hayan encontrado diferencias significativas. Además, hemos analizado las características de la patología del paciente, teniendo en cuenta que los pacientes quirúrgicos y, probablemente, los traumáticos han ingresado en el servicio

desde el área quirúrgica o, a lo largo de su estancia en UCI, han pasado por ella. Por tanto, al igual que los artículos revisados, los pacientes quirúrgicos y traumáticos son más frecuentemente portadores de estos microorganismos.

Pasando al perfil de aislamientos, los resultados se asemejan a los obtenidos en el registro ENVIN-HELICS del 2018. En éste, se muestra que la gran mayoría de microorganismos aislados en las UCIs son Gram negativos, constituyendo el 57,46%, mientras que los Gram positivos y los hongos se detectaron un 30,18% y un 11,72%, respectivamente. Además, dentro del grupo de los Gram negativos, los microorganismos aislados son muy similares a los revisados a lo largo de este trabajo, siendo el *E.coli* el más frecuente (15,01% en el registro ENVIN-HELICS y 69,81% en el nuestro). Le sigue *Pseudomonas aureginosa*, la cual, en nuestra revisión no se aísla, aunque sí que lo hace *Pseudomonas putida*, que no lo hace en el registro de referencia. En cuanto al resto de microorganismos que hemos encontrado, éstos también aparecen representados, con un 7,46% *Klebsiella pneumoniae*, un 3,21% *Enterobacter cloacae* y un 1,93% *Proteus mirabilis*. A pesar de ser porcentajes aparentemente pequeños, las bacterias descritas se encontraron entre los 10 Gram negativos más frecuentes¹³.

Los mecanismos de resistencia hay que analizarlos en función del microorganismo, puesto que su frecuencia varía según el patógeno. Mayoritariamente se aisló *E.coli* BLEE, el cual se encuentra en aumento en los últimos años, llegando a aparecer con esta beta lactamasa hasta en el 100% de los casos. En cambio, al igual que lo refleja nuestro estudio, las carbapenemasas no están muy extendidas. En Europa varían entre un 0 y un 2,6% en función del país. El segundo en frecuencia es *K.pneumoniae*, que está aumentando su resistencia a nivel hospitalario por medio de carbapenemasas^{1 6}. También es muy frecuente que empleen las BLEE, como aparece en nuestro análisis. Además de las previamente citadas, existen otras bacterias, tales como *Proteus* spp y *Enterobacter* spp, las cuales también han aumentado su resistencia por medio de BLEE y otras carbapenemasas. Destacamos el aumento de OXA-48 dentro de las enterobacterias, resultado que concuerda con nuestro trabajo. Por otro lado, si nos referimos a *Pseudomonas*, se puede observar un incremento en su resistencia por varios medios. Por un lado, destaca la pérdida de la porina OprD que se puede asociar a AmpC. A lo largo de nuestro análisis no hemos encontrado ningún portador de *Pseudomonas* con estos mecanismos de resistencia. En cambio, sí que lo hemos hecho de otras carbapenemasas, que también se ha encontrado en la literatura. No obstante, el mecanismo que con más frecuencia aparece en este tipo de microorganismos es el de la producción de enzimas modificadoras⁴.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones que debemos destacar. La más relevante es el reducido tamaño muestral, que podría justificar que algunas de las diferencias observadas no lleguen a alcanzar significación estadística.

7. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos sobre las comorbilidades de los pacientes ingresados en UCI portadores de un MMR, las características y la distribución de los propios microorganismos, así como el desenlace de la enfermedad de los pacientes estudiados, podemos concluir que:

- I. Existen factores de riesgo que incrementan el riesgo de ser colonizado / infectado por este tipo de microorganismos. Estos pueden ser intrínsecos al paciente o bien extrínsecos.
- II. Los días de estancia hospitalaria y en UCI varía significativamente en función de si se es portador o no de MMR, no pudiendo comprobar si también lo hace la mortalidad.
- III. Los microorganismos aislados y sus mecanismos de resistencia son similares a lo que se ha encontrado en otros estudios similares, tanto a nivel nacional como internacional.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Jover-Sáenz A, Barcenilla Gaité F, Barbé Illa E, García González M, López Salcedo R, Castellana Perelló D, et al. Infección nosocomial por gérmenes multirresistentes durante 1 año en un hospital de segundo nivel: análisis clínico y microbiológico. *An Med Interna*. 2010;22(2):59–64.
2. Iregui M, Ward Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002; 122:262-8.
3. Resistencia Zero [Internet]. *Hws.vhebron.net*. 2019 [Consultado 1 May 2019]. Available from: <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/RZero.asp>
4. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(6):402–9.
5. Armiñanzas C, Fernández-Sampedro M, Gutiérrez-Cuadra M, González-Rico C, Arnaiz de las Revillas F, Arnaiz A, et al. Uso racional de los antibióticos y multirresistencia. *Nuevos antimicrobianos. Rev Med Vald*. 2016;1(1):35–43.
6. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo General De Vigilancia Y Control De Microorganismos Multirresistentes O De Especial Relevancia Clínico-Epidemiológica. 2016;1–85.
7. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiotica en unidades de criticos. *Med Intensiva*. 2011;35(1):41–53.
8. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Cent Int Entren e Investig Médicas*. 2008;12(3):217–26.
9. Palomar M, Álvarez Lerma F, Olaechea P, Gimeno Costa R, Gracia Arnillas M, Seijas Betolaza I et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. *Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)*; 2018.
10. Palomar M, Álvarez Lerma F, Olaechea P, López Pueyo M, Gimeno Costa R, Gracia Arnillas M et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. *Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)*; 2014.

11. Palomar M, Álvarez Lerma F, Olaechea P, López Pueyo M, Gimeno Costa R, Gracia Arnillas M et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2015.
12. Palomar M, Álvarez Lerma F, Olaechea P, Gimeno Costa R, Gracia Arnillas M, Seijas Betolaza I et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2016.
13. Palomar M, Álvarez Lerma F, Olaechea P, Gimeno Costa R, Gracia Arnillas M, Seijas Betolaza I et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2017.
14. Rodríguez Camacho E, Díaz García B. Infecciones/colonizaciones por Gérmenes Multirresistentes. Galicia Clínica. 2017;75(1):17.
15. Muñoz Bellido JL. Bacterias problemáticas. Rev Esp Quimioter. 2008;21(1):2-6.
16. Fernández-Verdugo A, Fernández J, Escudero D, Cofiño L, Forcelledo L, Telenti M, García-Prieto E, Rodríguez-García R,3 Álvarez-García L,Pérez-García A, Rodríguez-Lucas C, Vazquez F. Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente. Rev Esp Quimioter 2017;30(3): 201-206.

9. AGRADECIMIENTOS

A Borja Suberviola Cañas por su ayuda en todos los aspectos académicos del trabajo y por su paciencia.

Al servicio de Microbiología por la base de datos cedida.