

# "Estudio de factores de riesgo asociados a la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems en aislamientos clínicos del Hospital Universitario Miguel Servet"

---

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Iniciación a la Investigación en Medicina

Universidad de Zaragoza

Septiembre 2015



**Autor: Berta M<sup>a</sup> Pilar Vela Iglesia**

**Directores:** Dra. Ana Isabel López Calleja,  
Dr. Antonio Rezusta López y Dr. Javier Castillo García



**Universidad  
Zaragoza**



**Facultad de Medicina  
Universidad Zaragoza**

# ÍNDICE

---

<b>ABREVIATURAS Y ACRONIMOS</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Patogenia y epidemiología	6
1.1. Patogenia	6
1.2. Epidemiología	7
2. Estudio de la susceptibilidad antibiótica de los aislamientos clínicos de <i>P. aeruginosa</i>	11
3. Mecanismos de resistencia en aislamientos clínicos de <i>P. aeruginosa</i> no sensibles a los carbapenems	12
4. Tratamiento de las infecciones por <i>P. aeruginosa</i>	13
5. Factores de riesgo asociados a la adquisición de <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenems	14
<b>OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
1. Principal	18
2. Específicos	18
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>19</b>
1. Diseño del estudio	19
1.1. Tipo de estudio y ámbito de desarrollo	19
1.2. Métodos de identificación y estudio de sensibilidad	20
1.3. Variables incluidas en el estudio y definiciones	21
2. Análisis estadístico de los datos	23
2.1. Estudio descriptivo	23
2.2. Análisis bivariado o inferencia	23
2.3. Análisis multivariante o regresión logística	24
3. Aspectos éticos	24
<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
1. Resultados de sensibilidad antibiótica	25
2. Análisis de los factores de riesgo asociados a la adquisición de <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenems	26
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>54</b>
1. Sensibilidad antibiótica	54
2. Influencia del tratamiento antibiótico previo en la selección de aislados multirresistentes	55
3. Factores de riesgo asociados a la adquisición de <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenems	55
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>59</b>
<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>60</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>61</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>68</b>

# ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

---

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**ADVP:** Adicto a Drogas por Vía Parenteral  
**APACHE:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)  
**AmpC:** Cefalosporinasa de tipo AmpC  
**BLEE:**  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido  
**BQ:** Bronquiectasias  
**CDC:** Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)  
**CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute  
**CMI:** Concentración Mínima Inhibitoria  
**CNM:** Centro Nacional de Microbiología  
**CRTQ:** Servicios de Cirugía y Traumatología  
**CVC:** Catéter Venoso Central  
**DM:** Diabetes Mellitus  
**DPA:** Ácido dipicolínico  
**DT:** Desviación estándar  
**EARSS-Net:** Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)  
**ECDC:** Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (European Centre for Disease Prevention and Control)  
**EDTA:** Ácido etilendiaminotetraacético  
**EPINE:** Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España  
**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
**EUCAST:** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing  
**FB:** Fibrobroncoscopia  
**FQ:** Fibrosis quística  
**FR:** Factor de riesgo  
**HD:** Hemodiálisis/Hemofiltración  
**HTA:** Hipertensión Arterial  
**HUMS:** Hospital Universitario Miguel Servet  
**IC:** Intervalo de confianza  
**IQ:** Intervención Quirúrgica  
**ITU:** Infección del Tracto Urinario  
**IV:** Intravenoso  
**MALDI-TOF:** ionización desorción láser asistida por matriz  
**MBL:** metalo- $\beta$ -lactamasa  
**MDR:** Multirresistente  
**NDM:** Metallo- $\beta$ -lactamasa Nueva Delhi (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases)  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud (World Health Organization)

**oprD:** Tipo de porina (proteína-canal)  
**PANSC:** *P. aeruginosa* no sensible a carbapenems  
**PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa  
**PDR:** Panresistente  
**S:** Sensibilidad  
**SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina  
**SNG:** Sonda nasogástrica  
**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences  
**SV:** Sonda vesical  
**Tt°:** Tratamiento  
**TX:** Trasplante  
**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos  
**UE:** Unión Europea  
**VHC:** Virus de la Hepatitis C  
**VHI:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
**VIM:** Carbapenemasa de clase B o Metalobetalactama (Verona integrated metalobetalactamase)  
**VM:** Ventilación mecánica  
**XDR:** Extremadamente resistente

# RESUMEN

---

## INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo no fermentador que se aísla frecuentemente en el ámbito hospitalario, por ello es uno de los principales patógenos implicados en la infección asociada a cuidados sanitarios. Afecta mayoritariamente a pacientes inmunodeprimidos, sometidos a procedimientos invasivos en unidades de cuidados intensivos, causando diferentes cuadros clínicos. Puede causar una amplia variedad de infecciones, por el gran número de factores de virulencia que posee y su amplio espectro de resistencia.

En los estudios que detectan aumentos de la resistencia a los carbapenems, se describen tres grupos de factores de riesgo (FR) para la adquisición de aislados de *P. aeruginosa* no sensibles a estos antibióticos: el consumo antibiótico previo, ambiente hospitalario y el uso de dispositivos invasivos. Por ello, es esencial su identificación para guiar la terapia empírica eficaz.

Estudios previos realizados en nuestro hospital demuestran la prevalencia de un elevado número de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, sobre todo en unidades críticas como cuidados intensivos o hematología.

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es analizar los factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems en nuestro ámbito hospitalario.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión retrospectiva de los datos clínicos y microbiológicos de sensibilidad antibiótica de los aislados de *P. aeruginosa* en pacientes ingresados en el primer trimestre del año 2013 en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS).

Análisis estadístico de los datos mediante:

- Análisis bivariante o inferencia para establecer la relación de cada una de las variables con el estado de adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems. Se ha utilizado la prueba de Chi-cuadrado, con la corrección de Yates. Se consideró que la diferencia era significativa cuando  $p < 0,05$ .
- Análisis multivariante o regresión logística para evaluar el efecto de una serie de variables (consideradas conjuntamente) sobre el hecho de presentar "Resistencia a Carbapenems" (No/Sí). Dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivariante o su significación no se aleja del punto crítico 0,05 (se ha fijado un límite de 0,1).

## RESULTADOS

Tras el análisis estadístico realizado, se han identificado diferentes variables asociadas a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems. Las variables con significación estadística han sido los días de estancia hospitalaria, los días entre admisión y aislamiento, el destino (servicio de ingreso del paciente), el tipo de muestra (relacionado con la localización de la infección), el fallecimiento, la neoplasia hematológica y el tratamiento previo con carbapenems y con aminoglucósidos.

Los días entre admisión y aislamiento, el tipo de muestra (foco respiratorio), la presencia de neoplasia y el tratamiento previo con aminoglucósidos son los factores de riesgo independientes asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems finalmente identificados en nuestro entorno hospitalario tras el análisis multivariante.

## CONCLUSIONES

Los datos de sensibilidad antibiótica analizados ponen de manifiesto una alta tasa de resistencia de *P. aeruginosa* en nuestro hospital y el uso previo de carbapenémicos y aminoglucósidos es un factor que se asocia a la multirresistencia.

La identificación de los FR asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems permite definir la epidemiología local en nuestro hospital, aporta una información útil y beneficiosa que podría ser empleada para disminuir la tasa de infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, servir como una herramienta más en la práctica clínica, tanto para implementar intervenciones que controlen y disminuyan su aparición como para guiar a un tratamiento correcto, de la que sin duda el mayor beneficiado será el paciente.

Para dar mayor validez a estos resultados, es conveniente estudiar un mayor número de pacientes.

## PALABRAS CLAVE

---

*P. aeruginosa*, resistencia /sensibilidad, betalactamasas, carbapenemasas, metalo-  $\beta$ -lactamasas, VIM, factores de riesgo.

# INTRODUCCIÓN

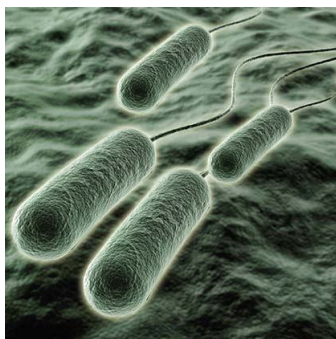
---

## 1. *Pseudomonas aeruginosa*. Patogenia y epidemiología

### 1.1 Patogenia

*Pseudomonas* spp. son bacterias quimiolitotrofas Gram negativas que no forman esporas con forma de bacilos rectos o ligeramente curvos. Generalmente son móviles, con uno o varios flagelos polares (foto 1). Poseen un metabolismo respiratorio aeróbico, caracterizado por utilizar los hidratos de carbono, pero excepcionalmente pueden crecer en anaerobiosis. Toleran un amplio rango de temperaturas y tienen escasos requerimientos nutricionales debido a su capacidad para emplear un gran número de compuestos como fuentes de carbono y nitrógeno. Gracias a esta versatilidad metabólica ocupan un gran número de hábitats acuáticos y terrestres. Son catalasa positivas y la mayoría de las especies de interés clínico son oxidasa positivas (Henry y Speert, 2011).

*Pseudomonas* spp. es un género amplio que cuenta con numerosas especies, entre las que destaca por ser la de mayor interés clínico *P. aeruginosa*.



**Foto 1.** *P. aeruginosa* (microscopía electrónica). Tomada de <http://www.bioquell.com/en-uk/resources-and-support/microbiology/multidrug-resistant-pseudomonas-aeruginosa/>

*P. aeruginosa* se aísla frecuentemente en el ámbito hospitalario, principalmente en ambientes húmedos, como respiradores, equipos de diálisis e incluso desinfectantes (Henry y Speert, 2011), por ello es uno de los principales patógenos implicados en la infección asociada a cuidados sanitarios.

*P. aeruginosa* es un patógeno oportunista que afecta mayoritariamente a pacientes inmunodeprimidos, sometidos a procedimientos invasivos en unidades de cuidados intensivos (Falagas y Kopterides, 2006) y/o afectados de fibrosis quística (Lyczak y cols, 2002).

A nivel nosocomial puede ser causa de infecciones en casi todas las partes del cuerpo o coloniza casi cualquier sitio que este expuesto. Entre los cuadros clínicos que puede causar, destacan la infección del tracto respiratorio inferior (neumonía aguda e

infecciones crónicas de las vías respiratorias), infección de piel y tejidos blandos (estima gangrenoso, pioderma, foliculitis, dermatitis, osteomielitis, infección de quemaduras), infección del tracto urinario (principalmente en pacientes portadores de catéteres urinarios de larga duración que han recibido múltiples pautas de antibióticos), infecciones óticas y oculares, así como bacteriemia, septicemia y endocarditis (en pacientes adictos a drogas por vía parenteral-ADVP). Menos frecuentes son las infecciones del aparato digestivo (enterocolitis necrosante e infecciones perirrectales), sistema nervioso central (meningitis y abscesos cerebrales) y sistema musculoesquelético (pioartrosis estenoarticular y osteomielitis) (Henry y Speert, 2011).

La capacidad de *P. aeruginosa* para causar tan amplia variedad de infecciones, se explica, en parte, por el gran número de factores de virulencia que posee. Entre otros, se han descrito factores estructurales (cápsula exopolisacáridica, adhesinas, pili, pigmentos difusibles, endotoxinas), toxigénicos y enzimáticos (Henry y Speert, 2011).

Además, posee un alto nivel de resistencia intrínseca a los antibióticos, debido en gran medida a su membrana externa, que actúa como barrera de permeabilidad, evitando eficazmente que muchos compuestos antimicrobianos alcancen sus blancos dentro de la célula. Esta propiedad junto con la actividad de las bombas de flujo y las beta-lactamasas, confieren a este patógeno su amplio espectro de resistencia antibiótica (Henry y Speert, 2011).

Así, por la gravedad de las infecciones que ocasiona y por su alta resistencia antibiótica, deja escasas posibilidades terapéuticas disponibles (Falagas y Kopterides, 2006; Martínez-Martínez y Calvo, 2010).

## 1.2 Epidemiología

La multirresistencia ha adquirido tal importancia que la OMS ha identificado este problema como la 5ª amenaza para la salud humana y sus consecuencias generan múltiples campañas para intentar controlar esta situación (Rice, 2009).

La importancia de la multirresistencia radica en que provoca un claro aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio y la repercusión en los costes sanitarios es un problema añadido para la salud pública (Boucher y cols, 2009).

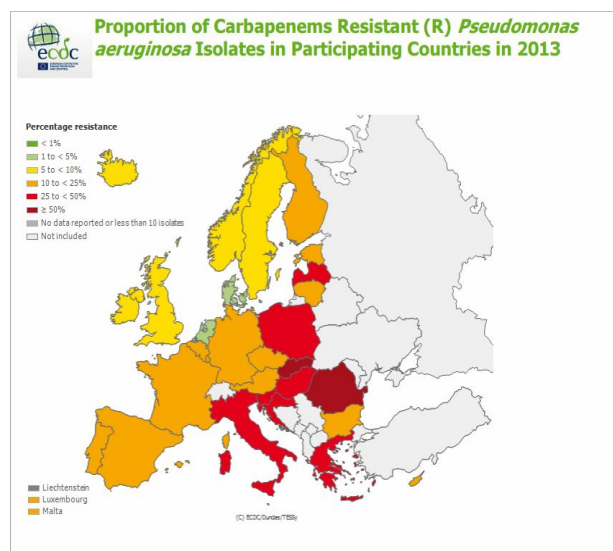
*P. aeruginosa* multirresistente (MDR) forma parte de un grupo de microorganismos llamados "PROBLEMA O CONFLICTIVOS" (junto al *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina (ERV), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), Enterobacterias multirresistentes (como enterobacterias BLEE) y *Acinetobacter baumannii*), que tienen en común la gravedad de infecciones causadas y las dificultades terapéuticas (Giske y cols, 2008).

Su prevalencia a escala mundial está poco aclarada, ya que no existe un consenso en la definición de multirresistencia (Giske y cols, 2008). Sin embargo, recientemente se

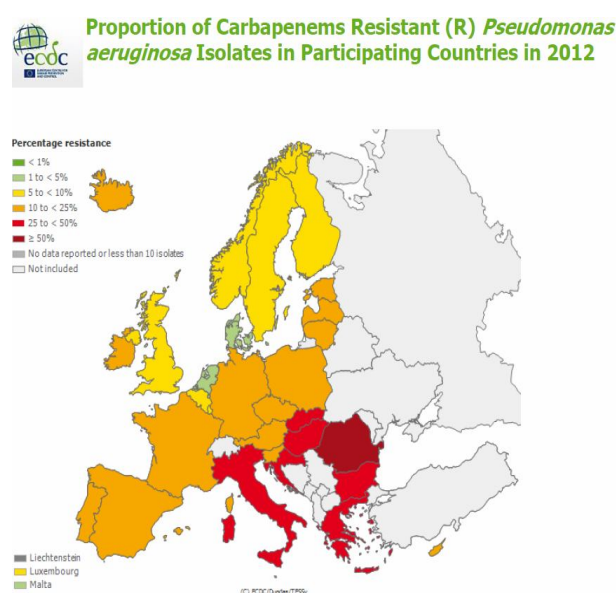


ha publicado una propuesta para la definición estandarizada de multirresistencia — adquirida— en enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* en la que, de una forma genérica, se define esta situación cuando existe resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo son sensibles a uno o 2 antimicrobianos/grupos se consideran con resistencia extrema, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes (Magiorakos y cols, 2012).

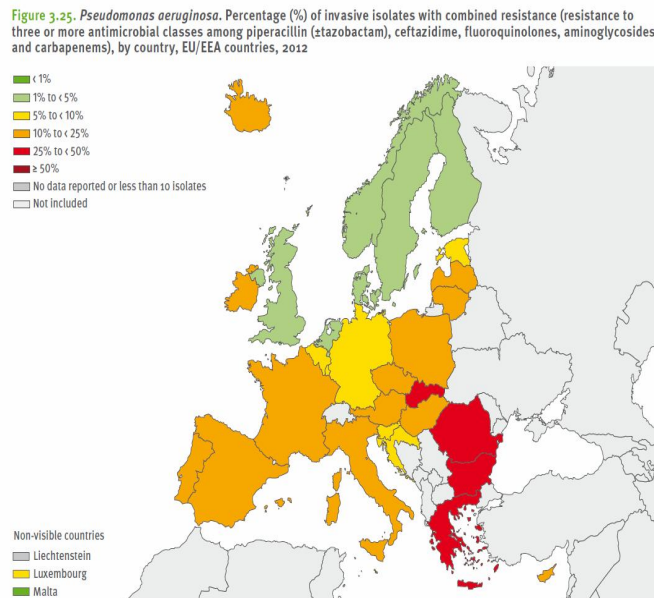
A nivel mundial, a pesar de cierta variabilidad geográfica, la resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* es generalizada y creciente (Henry y cols, 2011) (Figura 1, 2 y 3) (Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. ECDC, EARSS-Net 2012 y 2013).



**Figura 1.** Proporción de aislados de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenems entre los países participantes en 2013.



**Figura 2.** Proporción de aislados de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenems entre los países participantes en 2012.



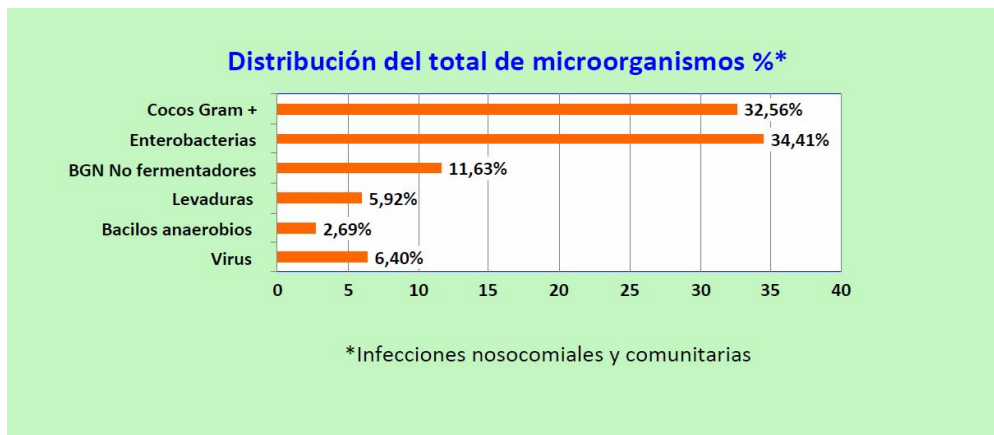
**Figura 3.** Proporción de aislados de *P. aeruginosa* multirresistentes (resistencia a tres o más antimicrobianos) entre los países participantes en 2012.

En cuanto a las cifras globales, según datos del sistema de vigilancia de infección nosocomial de Estados Unidos, el -CDC- en el informe de 2013 (Centers for Disease Control and Prevention), *P. aeruginosa* causó el 8% de los episodios infecciosos nosocomiales notificados entre los años 2009-2012. De los 51.000 casos en total, 6.700 (13,1%), fueron por *P. aeruginosa* MDR y responsable de 440 muertes anuales.

*P. aeruginosa* ocupa la cuarta posición entre los patógenos nosocomiales más frecuentes después de los estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* y *Escherichia coli* (Hidron y cols, 2008).

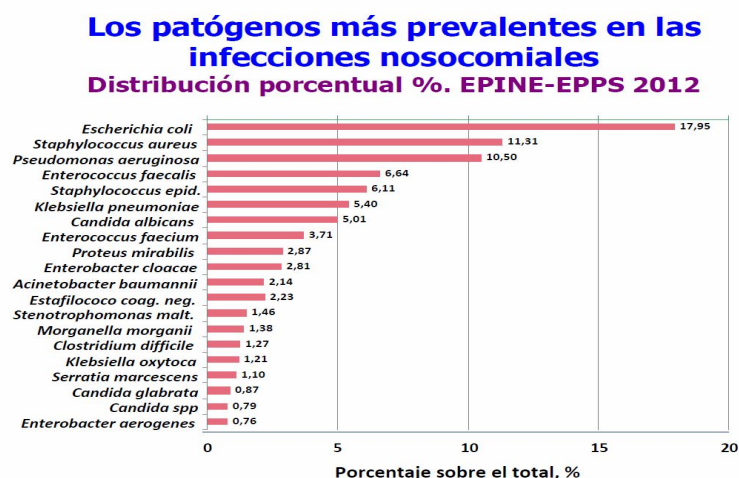
*P. aeruginosa* es la segunda causa más frecuente de neumonía nosocomial, la tercera de infección del tracto urinario, la cuarta de infección de herida quirúrgica, la séptima de infecciones del torrente sanguíneo y el quinto patógeno más frecuente en muestras de cualquier procedencia, todas ellas en el ámbito nosocomial (El Solh y Alhajhusain, 2009).

En España, según los datos del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) correspondiente año 2012, la mayoría de las infecciones bacterianas fueron causadas por bacterias gramnegativas (46,04%), tanto a nivel nosocomial como comunitario (Figura 4).



**Figura 4.** Etiología de las infecciones (EPINE-EPPS 2012).

Del total de microorganismos aislados en infecciones nosocomiales, *P. aeruginosa* fue la tercera causa de infección global (10,50%), después de *E. coli* y *S. aureus* (EPINE-EPPS, 2012) (Figura 5).



**Figura 5.** Distribución porcentual de los patógenos más prevalentes en las infecciones nosocomiales.

Estudios previos realizados en nuestro hospital demuestran la prevalencia de un elevado número de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, sobre todo en unidades críticas como cuidados intensivos o hematología (López-Calleja y cols, 2014).

## 2. Estudio de la susceptibilidad antibiótica de los aislamientos clínicos de *P. aeruginosa*

Los trabajos que analizan la susceptibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* son heterogéneos, tanto en su diseño como en los resultados obtenidos; la mayoría presentan amikacina, piperacilina/tazobactam y los carbapenems, imipenem y meropenem, como los antibióticos con mayor actividad antipseudomónica (Pardo Serrano y cols, 2010).

Otros estudios han descrito también una excelente actividad para ceftazidima frente a aislamientos de *P. aeruginosa*, con unas tasas de sensibilidad cercanas o superiores al 90% (Karlowsky y cols, 2011).

Ciprofloxacino y gentamicina se encuentran en el lado opuesto, ya que la mayoría de estudios presentan a estos dos antibióticos como los de menor actividad frente a *P. aeruginosa* (Karlowsky y cols, 2011; Pardo Serrano y cols, 2010; Sánchez-Romero y cols, 2007).

La mayoría de los estudios coinciden en describir un aumento generalizado en el número de aislamientos no sensibles (Jones y cols, 2009).

En España se ha descrito una situación similar (Sánchez-Romero y cols, 2007; Pardo Serrano y cols, 2010), concretamente en infecciones invasivas, los datos de España se presentan en la Figura 6 y 7 (ECDC 212 y 2013).

Antib.	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Carbapenemicos	81.4	85.6	81.6	84.5	80.6	79.4	80.7	79.5
Aminoglucosidos	90.0	81.5	76.1	75.5	75.3	74.1	76.0	78.5
Aminoglucosidos: Amikacina	96.9	97.1	93.7	93.8	92.9	93.4	94.6	93.4
Cefalosporinas: Ceftazidima	91.4	85.0	84.8	83.2	83.3	83.7	82.8	84.1
Fluoroquinolonas	81.4	79.9	72.3	73.1	72.4	72.1	72.4	75.8
Penicilinas + inhib. $\beta$ -lactam.: Piperaciclina + tazobactam	95.7	91.1	91.9	91.6	91.8	93.6	93.6	92.9

**Figura 6.** Porcentaje de sensibilidad de *P. aeruginosa* en España (datos de ECDC-EARSS 2012: Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos).

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Spain	2005	Carbapenems	57	1	12	70	81.4 %	1.4 %	17.1 %
Spain	2006	Carbapenems	333	11	45	389	85.6 %	2.8 %	11.6 %
Spain	2007	Carbapenems	360	14	67	441	81.6 %	3.2 %	15.2 %
Spain	2008	Carbapenems	462	13	72	547	84.5 %	2.4 %	13.2 %
Spain	2009	Carbapenems	435	18	87	540	80.6 %	3.3 %	16.1 %
Spain	2010	Carbapenems	595	21	133	749	79.4 %	2.8 %	17.8 %
Spain	2011	Carbapenems	677	25	137	839	80.7 %	3.0 %	16.3 %
Spain	2012	Carbapenems	678	35	140	853	79.5 %	4.1 %	16.4 %
Spain	2013	Carbapenems	648	32	145	825	78.5 %	3.9 %	17.6 %

**Figura 7.** Porcentaje de sensibilidad a los carbapenems de *P. aeruginosa* en España (datos de ECDC-EARSS 2013: Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos).

### 3. Mecanismos de resistencia en aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* no sensibles a los carbapenems

*P. aeruginosa* presenta un alto nivel de resistencias, por un lado resistencia intrínseca o natural a los antibióticos y por otro lado una extraordinaria capacidad para adquirir mecanismos de resistencia (resistencia adquirida), generalmente mediante mutaciones o por la adquisición horizontal de plásmidos, transposones o integrones con genes de resistencia (Bonomo y cols, 2006).

#### Mecanismos de resistencia a los carbapenems

La introducción de los carbapenems en la práctica clínica representa un gran avance para el tratamiento de infecciones bacterianas graves causadas por bacterias resistentes a beta-lactámicos. Por su amplio espectro de actividad y a su estabilidad a la hidrólisis por la mayoría de las beta-lactamasas, los carbapenems son un grupo de antibióticos ampliamente empleados en el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa*, de manera empírica o dirigida una vez conocido el antibiograma (Mesaros y cols, 2007).

Entre los carbapenems más empleados destacan imipenem, meropenem y doripenem, con espectro y mecanismo de acción similares (inhibición de la síntesis de la pared bacteriana), aunque con diferencias significativas en la actividad antimicrobiana que determinan las indicaciones clínicas de cada carbapenem. A pesar de su gran importancia terapéutica, estos antibióticos han resultado también sensibles a la acción de varios mecanismos de resistencia bacteria (Fresnadillo y cols, 2012).

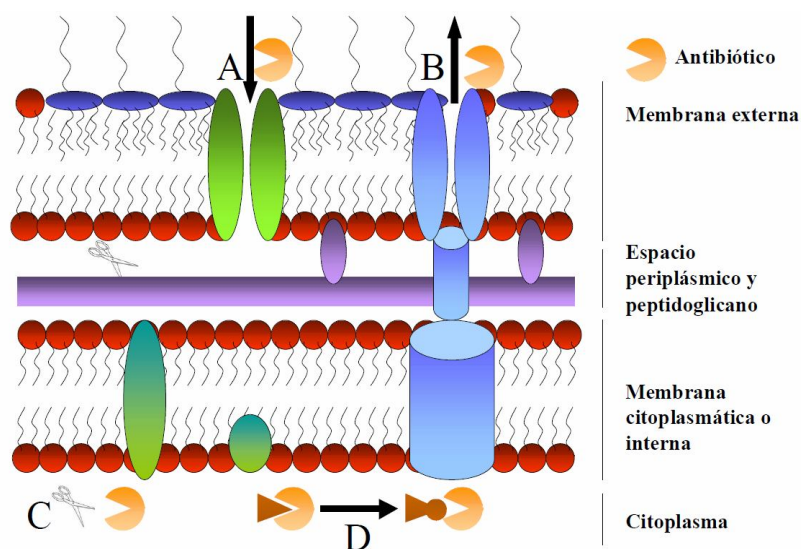
En la actualidad, la proliferación de aislamientos resistentes a carbapenems es un problema de ámbito mundial, principalmente entre las bacterias no fermentadoras como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. (Jones y cols, 2009).

Dentro del género *Pseudomonas* la resistencia a los carbapenems puede ser causada bien por mutaciones puntuales en determinados genes del cromosoma bacteriano, o bien por la adquisición horizontal de carbapenemasas, principalmente metalobetalactamasas (Gutiérrez y cols, 2007; Livermore, 2002).

En el primer caso, es necesaria la combinación de tres mecanismos moleculares: mutaciones en *oprD* que causen la inhibición de la producción de OprD, una porina que permite la entrada de varios carbapenems al interior de la célula, alteraciones a nivel genético en los reguladores de expresión de las bombas de expulsión que provoquen una sobreexpresión de estos sistemas y mutaciones en los genes reguladores de la expresión de la cefalosporinasa cromosómica AmpC que ocasionen la hiperproducción de esta enzima (El Amin y cols, 2005; Mushtaq y cols, 2004).

Por el contrario, se ha descrito que la actividad de la carbapenemasa por sí misma es suficiente para conferir resistencia a los carbapenems (El Amin y cols, 2005; Fritsche y cols, 2005; Mushtaq y cols, 2004).

En la Figura 7 se resumen los principales mecanismos de resistencia desarrollados por *P. aeruginosa* (Sánchez- Gómez, 2008).



**Figura 7.** Representación de los principales mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*: (A) Baja permeabilidad tanto intrínseca como ocasionada por la mutación de porinas, (B) Bombas de expulsión activa, (C) Enzimas modificantes, (D) Modificación de la diana antibiótica (Sánchez- Gómez, 2008).

#### 4. Tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa*

El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *P. aeruginosa* suele ser complicado. Al ser un grupo bacteriano caracterizado por presentar resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos, las sensibles pueden adquirir resistencia durante el tratamiento, por los mecanismos anteriormente citados (ver apartado 3) y porque con frecuencia, el paciente presenta alteración del sistema inmunitario, que le hace incapaz de potenciar la actividad antibiótica (Henry y Speert, 2011).



Tradicionalmente se ha postulado que las infecciones graves por *P. aeruginosa* requerían un tratamiento combinado, en el que los antibióticos actuaran de un modo sinérgico. El tratamiento convencional suele incluir una combinación de antibióticos, incluyendo con frecuencia, un beta-lactámico (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem o aztreonam) y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina) (Mensa y cols, 2014).

Con la introducción de nuevos fármacos con actividad contra *Pseudomonas* spp., destacando los carbapenems, se cuestionó la necesidad de empleo de una combinación antibiótica. Un gran número de expertos considera este tratamiento como la mejor opción. Aunque estudios observacionales indican que el tratamiento en monoterapia con un beta-lactámico de amplio espectro (cefatazidima 2 g cada 8 horas IV o cefepima 2 g cada 1 hora IV o meropenem 1 g cada 8 horas IV) es tan eficaz como la terapia combinada. Por último, colistina permanece como la única opción terapéutica en infecciones por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, necesiéndose ajustar su dosis en casos de insuficiencia renal y su posible uso en forma inhalada en casos de neumonía (Mandell, 2014).

Por tanto, además de mejorar el diagnóstico clínico y las técnicas de detección de mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*, es necesario el desarrollo de fármacos con mecanismos novedosos que actúen sobre dianas diferentes a las actualmente conocidas. En los últimos años han aparecido moléculas de estas características con acción sobre microorganismos grampositivos (linezolid, daptomicina, tigeciclina). Sin embargo, la mayoría de antibióticos desarrollados frente a los gramnegativos en las últimas décadas se derivan de familias antibióticas ya existentes (Karageorgopoulos y Falagas, 2009).

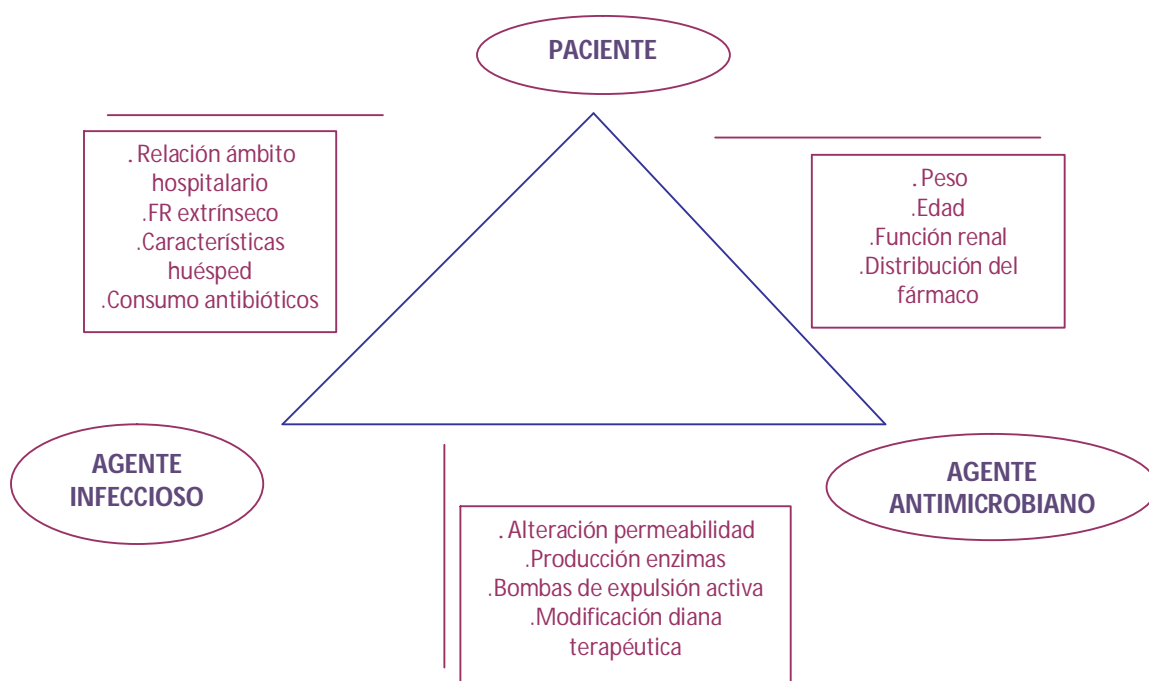
## **5. Factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems**

*P. aeruginosa* es, como hemos comentado anteriormente, uno de los principales patógenos de infección nosocomial y constituye un grave problema de salud pública por su capacidad para proliferar en el medio ambiente hospitalario, contaminar dispositivos médicos e incluso soluciones desinfectantes. Además de afectar a pacientes con enfermedad de base severa e inmunodeprimidos (fibrosis quística, neutropenia o inmunosupresión iatrogénica) (Defez y cols, 2004; Flamm y cols, 2004; Osih y cols, 2007; Onguru y cols, 2008), se ha convertido en un microorganismo endémico en muchas unidades de cuidados intensivos (Carmeli y cols, 1999; Flamm y cols, 2004; Solé y cols, 2015).

En ocasiones estas infecciones, como indican algunos estudios epidemiológicos, son secundarias a la colonización endógena de los pacientes. A su vez éstos pacientes y ambientes húmedos (equipos de diálisis o respiradores), son continuas fuentes de infección. La colonización transitoria de las manos del personal sanitario facilita también la transmisión de *P. aeruginosa* y otros microorganismos en el ámbito hospitalario (Peña y cols, 2007).

En los trabajos que detectan aumentos de la resistencia a los carbapenems (Eagye y cols, 2009; Flamm y cols, 2004; Nouér y cols, 2005), se describen tres grupos de factores de riesgo (FR) para la adquisición de aislamientos de *P. aeruginosa* no sensibles a estos antibióticos (Figura 8):

1. Consumo antibiótico previo
2. Relación del paciente con el ambiente hospitalario
3. Uso de dispositivos invasivos (ventilación mecánica, catéteres urinarios e intravasculares)



**Figura 8.** Principales agentes condicionantes en la aparición de resistencia en los microorganismos y la interacción entre los mismos (Eagye y cols, 2009).

El principal FR para la adquisición de aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenems es el tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro, especialmente carbapenems y fluoroquinolonas (Allegranzi y cols, 2002; Ding y cols, 2008; Montero y cols, 2010; Paramythiotou y cols, 2004; Peña y cols, 2009; Wang y cols, 2006).

La estancia hospitalaria está asociada con una mayor probabilidad de colonización por bacterias resistentes, por transmisión cruzada durante el ingreso o por la aparición de mutantes resistentes tras tratamientos antibióticos prolongados (Bissón y cols, 2002).

Los FR intrínsecos, inherentes al propio enfermo, como el sexo, la edad, la patología de base y/o concomitantes, también aumentan la predisposición a adquirir



microorganismos resistentes. Dentro de las comorbilidades asociadas con las infecciones por *P. aeruginosa* MDR, destacan enfermedad crónica de base, inmunodepresión como pacientes trasplantados (Lease y cols, 2010) y/o neoplasias (Tam y cols, 2010; Ohmagari y cols, 2005), enfermedades pulmonares como las bronquiectasias, fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (García-Vidal y cols, 2009; Lieberman y cols, 2003; Vuotto y cols, 2013).

Los FR exógenos, de origen médico u hospitalario (procedimientos diagnósticos o terapéuticos), también pueden predisponer al paciente a la infección. Destacando las unidades de cuidados intensivos (UCIS), donde por el tipo y gravedad del paciente se realizan de forma más sistematizada. Así, la ventilación mecánica es el factor más importante de adquisición de *P. aeruginosa* y neumonía nosocomial por *P. aeruginosa* multirresistente (Ferrer y cols, 2005; Rello y cols, 2006; Trouillet y cols, 1998). La alimentación por sonda nasogástrica para mantener la nutrición en personas desnutridas por disfagia o escasa ingesta oral, frecuentemente ancianos y/o pacientes hospitalizados y el riesgo de aspiración del contenido alimenticio a los bronquios, suponen un mayor riesgo de neumonía, en ocasiones asociado a patógenos resistentes (Defez y cols, 2004). El sondaje vesical lesiona el urotelio, induce su inflamación y es uno de los principales factores de riesgo para adquirir infección del tracto genitourinario por gérmenes resistentes (Pestaña y cols, 2012; Cao y cols, 2004).

También relacionado con el ámbito hospitalario se encuentra el tiempo de estancia hospitalaria, asociada con una mayor probabilidad de colonización por bacterias resistentes, cuya supervivencia en ambientes sanitarios puede durar semanas (Mattner, 2012), por transmisión cruzada durante el ingreso o por la selección de mutantes resistentes secundarias a la presión antibiótica (Bisson y cols, 2002).

La transmisión cruzada puede producirse de persona a persona (mediante pacientes o personal sanitario) o través del ambiente hospitalario (Lautenbach, 2009). Aunque existan casos relacionados con la “asistencia sanitaria” o directamente adquiridos en la comunidad (Rodríguez-Baño y cols, 2008; Tacconelli y cols, 2014), actualmente existen múltiples estudios que evidencian la mono u oligoclonalidad de las aislamientos. Confirmando en algunos casos la coincidencia en el tiempo de pacientes colonizados o *P. aeruginosa* multirresistente en muestras ambientales (Muscarella y cols, 2004; Breathnach y cols, 2012).

Por ser la piel una de las barreras de defensa más importantes frente a la infección, la interrupción de su integridad supone un alto riesgo. Los pacientes se infectan durante la intervención quirúrgica por su propia microbiota y/o microorganismos presentes en alguna fuente o reservorio (Kollef y cols, 1997). Esto se traduce en un retraso de la recuperación del paciente y en un aumento de los días de hospitalización y otros costes asociados al tratamiento de la infección (Arabshahi y cols, 2006).

El uso de dispositivos intravenosos, así como la posible contaminación de los preparados parenterales aumentan las posibilidades de infección. Los pacientes que reciben hemodiálisis con frecuencia padecen infección de las vías ya que requieren técnicas con acceso al sistema circulatorio (Arabshahi y cols, 2006).

La administración de corticoides, inmunosupresores, quimioterapia y radioterapia conllevan a la inmunosupresión del paciente, sumado a que por su peor condición fisiológica, suelen recibir una intensa terapia antibiótica (Ohmagari y cols, 2005).

Y finalmente los factores de riesgo relacionados directamente con el agente infeccioso, mecanismos de resistencia y la susceptibilidad antibiótica. El aumento de la resistencia de *P. aeruginosa* reduce las probabilidades de que la antibioterapia inicialmente seleccionada sea apropiada. El retraso en la selección de un tratamiento antimicrobiano adecuado puede resultar en una mayor morbilidad, mortalidad y una prolongación de la hospitalización con el consiguiente aumento del gasto por la atención médica (Defez y cols, 2004; Ding y cols, 2008; Miliani y cols, 2011; Suárez y cols, 2010; Vitkauskiene y cols, 2010).

La creciente resistencia de *P. aeruginosa* a los carbapenems supone un grave problema emergente (Eagye y cols, 2009; Onguru y cols, 2008), ya que a menudo lo son también a otros antibióticos (Furtado y cols, 2009; Lautenbach y cols, 2006; Onguru y cols, 2008).

Debido a la variedad de mecanismos de resistencia descritos, el perfil de susceptibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* varía significativamente no sólo de un área geográfica a otra, sino incluso dentro del propio hospital, según el servicio del que proceda el paciente origen del aislamiento (Zavascki y cols, 2005).

Por todo esto, es esencial identificar los FR que contribuyen al aumento de la resistencia a los carbapenems en *P. aeruginosa* para guiar a los facultativos en la elección de una terapia empírica eficaz. Y la identificación de estos FR permita optimizar los patrones de prescripción de antibióticos y contribuya a frenar el aumento de la resistencia bacteriana.

# OBJETIVOS

---

## 1. PRINCIPAL:

Analizar los factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems en nuestro ámbito hospitalario.

## 2. ESPECÍFICOS:

- Analizar los resultados de sensibilidad antibiótica de los aislados de *P. aeruginosa* aisladas en muestras clínicas de pacientes ingresados en el HUMS en el periodo de estudio.
- Analizar la influencia del tratamiento antibiótico previo en la selección de aislados multirresistentes.
- Analizar los factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* no sensibles a carbapenems.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

## 1. Diseño del estudio

### 1.1. Tipo de estudio y ámbito de desarrollo

El Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) es el hospital de referencia para las áreas de salud II y V de Aragón, y cuenta aproximadamente con 1.308 camas, y atiende de forma directa a una población de 383.046 habitantes. A él están adscritos tres centros médicos de especialidades (CME), referencia a su vez de los centros de salud: CME Ramón y Cajal, CME Grande Covián y CME San José.

Se procedió a realizar un estudio retrospectivo realizado mediante la revisión de las historias clínicas informatizadas (Historia Clínica Electrónica del Sector y del Salud), de datos clínicos, demográficos y microbiológicos de los aislados de *P. aeruginosa* en muestras clínicas de pacientes ingresados en el primer trimestre del año 2013 en el Hospital Universitario Miguel Servet. En dicha revisión nos encontramos con varias limitaciones, como la existencia de discrepancias en algunos datos recogidos en el informe de alta e historia de atención primaria, así como el no estar registrado el índice de comorbilidad de Charlson ni APACHE II en UCIS.

La muestra de estudio la componen un total de 140 aislados clínicos de *P. aeruginosa* recogidos en el Servicio de Microbiología del HUMS, en las fechas comprendidas entre el 1 de enero del 2013 al 31 de marzo del 2013 e incluyendo únicamente un aislamiento por paciente.

Se recogieron los datos de susceptibilidad antibiótica de los aislamientos, tanto su categoría de sensibilidad como su valor de CMI frente a los principales antibióticos antipseudomónicos:

- Carbapenémicos: imipenem y meropenem
- Monobactámicos: Aztreonam
- Cefalosporinas: Ceftazidima y cefepima
- Penicilinas asociadas a inhibidor de beta-lactamasa: piperacilina/tazobactam
- Aminoglucósidos: Amikacina, gentamicina y tobramicina
- Fluoroquinolonas: ciprofloxacino y levofloxacino
- Polipeptídico: Colistina

## 1.2. Métodos de identificación y estudio de sensibilidad

La identificación bacteriana se realizó mediante espectrometría de masas con el sistema MALDI-TOF (Bruker Daltonic GmbH, Bremen, Germany).

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana de cada aislado frente a cada antimicrobiano antipseudomónico se llevaron a cabo en el Servicio de Microbiología del HUMS. El test de sensibilidad antibiótica empleado de rutina de forma general es el método de microdilución en caldo mediante el sistema automatizado MicroScan WalkAway® (Siemens Healthcare, actualmente Beckman Coulter), que da la lectura de la CMI y cuyos resultados se interpretaron siguiendo los criterios de CLSI del 2013. Se utilizaron paneles comerciales MicroScan® (Neg MIC Panel Type 37 y Neg Combo Panel Type 53).

Por grado de resistencia, se clasificaron los aislados en multirresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) ó panresistentes (PDR). Así se consideran MDR cuando existe resistencia a algún antibiótico de tres o más grupos de antimicrobianos, XDR si solo son sensibles a algún antibiótico de uno o dos grupos de antimicrobianos, y PDR los que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles (Magiorakos y cols, 2012).

Los grupos y antimicrobianos que se incluyen son los que se muestran en la Tabla 1.

Criterio para definir grado de resistencia		Resultados del test de sensibilidad (S o no S)	
Grado	Criterio	Grupo	Antibiótico
<p><b><u>MDR:</u></b></p> <p>No sensible a <math>\geq 1</math> antibiótico de <math>\geq 3</math> grupos</p> <p><b><u>XDR:</u></b></p> <p>No sensible a <math>\geq 1</math> antibiótico en todas menos <math>\leq 2</math> grupos</p> <p><b><u>PDR:</u></b></p> <p>No sensible a todos los antibióticos de la lista</p>		Carbapenémicos	Imipenem
			Meropenem
			Doripenem
		Monobactámicos	Aztreonam
			Ceftazidima
		Cefalosporinas	Cefepima
			Ticarcilina/ Ac.clavulánico
			Piperacilina/Tazobactam
		Beta-lactámicos	Amikacina
			Gentamicina
			Tobramicina
			Metilmicina
		Aminoglucósidos	Ciprofloxacino
			Levofloxacino
		Fluoroquinolonas	Colistina
		Polipectídico	Fosfomicina

**Tabla 1.** Grupos y antibióticos usados para definir MDR, XDR y PDR en *P. aeruginosa*. (Adaptado de Magiorakos y cols, 2012).

En los aislados que presentaron resistencia a carbapenémicos por el método anterior se determinó la presencia o ausencia de metalobetalactamasas (MBL) producidas por *P. aeruginosa* mediante pruebas fenotípicas y genotípicas:

#### Detección fenotípica de carbapenemasas

En aquellos aislados con sensibilidad intermedia (I) o resistente (R) a imipenem y/o meropenem (CMI  $\geq 4$ ) y adicionalmente I o R a ceftazidima (CMI  $\geq 16$ ) y/o cefepima (CMI  $\geq 16$ ) y/o piperacilina-tazobactam (CMI  $\geq 32/4$ ) (Nicolau 2010) se realizó detección fenotípica de MBL. Se emplearon dos pruebas de discos combinados, comparando el halo de imipenem frente al halo de imipenem adicionado de 750  $\mu\text{g}$  EDTA (4  $\mu\text{l}$  a 0,5M) (Young y cols, 2002) y el halo de imipenem adicionado de 835  $\mu\text{g}$  de ácido dipicolínico (DPA) (10  $\mu\text{l}$  a 0,5 M) (6). Se consideró como resultado positivo un incremento  $\geq 7$  mm en el halo de alguno de estos dos últimos frente al imipenem solo (Young y cols, 2012).

#### Detección genotípica de carbapenemasas

En los aislados con resultado fenotípico positivo, se confirmó la presencia de MBL mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando los cebadores descritos por Ellington y cols 2007 y Poirel y cols 2011, para los tipos de MBL: VIM, SIM, GIM, IMP, SMP, DIM, AIM y NDM. Se realizó en primer lugar PCR únicamente con los cebadores para la detección del tipo VIM, y en caso de no obtener amplificación se completó el estudio con el resto de cebadores (Poirel y cols, 2011).

### 1.3. Variables incluidas en el estudio y definiciones

Se recogieron retrospectivamente las variables clínicas, demográficas y microbiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. Para ello se configuró una hoja de recogida de datos, incluyendo datos demográficos, relacionados con el ámbito hospitalario, episodio actual, procedimientos invasivos, comorbilidades y datos sobre el tratamiento antibiótico previo recibidos (Anexo 1).

#### Factores de riesgo intrínsecos

Se incluyeron las siguientes variables:

- Edad y sexo
- País de procedencia
- Patología de base y patologías concomitantes. Se evaluó la presencia de las siguientes comorbilidades: enfermedad crónica de base, diabetes mellitus, HTA, neutropenia, enfermedad gastrointestinal/renal, VHC, VIH, enfermedad pulmonar (bronquiectasias, fibrosis quística y/o EPOC), ITU previa, inmunodepresión, trasplante órgano sólido, neoplasia de órgano sólido y neoplasia hematológica

### **Factores de riesgo relacionados con la hospitalización**

Se incluyeron como variables en el estudio los factores relacionados con el tiempo de hospitalización. Concretamente, se incluyeron los siguientes parámetros:

- Traslado desde otro centro y centro de procedencia\*
- Números de ingresos previos en el último año\*
- Estancia previa en UCI en el último año\*
- Institución cerrada\*
- Estancia hospitalaria (días): calculados desde el ingreso hospitalario en el mismo u otro servicio hasta el momento del alta hospitalaria, traslado a otro hospital, centro de cuidados o fallecimiento del paciente
- Servicio de ingreso (origen y destino)
- Motivo de ingreso
- Días entre admisión y aislamiento (días): calculados entre la fecha de ingreso y la fecha de recepción de la muestra
- Tipo de muestra
- Fallecimiento
- Mortalidad: se recogieron los pacientes que fallecieron durante los 30 días posteriores al aislamiento índice.

\*Se ha considerado un año como criterio temporal indicativo de riesgo en estas variables según (Eagye y cols, 2009; Zavascki y cols, 2005)

### **Factores de riesgo extrínsecos**

Se incluyeron las siguientes variables:

- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol y ADVP
- Quemado
- Traumatismos
- Tratamiento inmunosupresor (radioterapia, quimioterapia, esteroides y/o terapia biológica)\*
- Ventilación mecánica\*
- Hemodiálisis o hemofiltración\*
- Fibrobroncoscopia\*
- Catéter venoso central\*
- Alimentación parenteral\*
- Sonda nasogástrica\*
- Sonda vesical\*
- Cirugía y/o procedimientos invasivos\*

\*30 días previos al aislamiento fue el periodo que se consideró como indicativo de riesgo (Peña y cols, 2009; Suárez y cols, 2010; Tacconelli y cols, 2009)

### Tratamiento antibiótico previo

En este trabajo se analizó el consumo previo de antibiótico por cada paciente durante los 14 días previos al aislamiento objeto del estudio (Harris y cols, 2002a; Kohlenberg y cols, 2010). Los datos que se recogieron fueron:

- Tratamiento antibiótico previo.
- Tipo de antibiótico o grupo de antibióticos empleado: Para poder realizar el estudio, se agruparon los antibióticos en los siguientes grupos: quinolonas, carbapenems, beta-lactámicos, aminoglucósidos y otros.

## **2. Análisis estadístico de los datos**

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciencies) (SPSS Inc., Chicago, Illinois) versión 15.0 para Windows.

### **2.1. Estudio descriptivo**

Se realizó una distribución de frecuencias para las variables cualitativas y se calcularon las medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas.

No se ha incluido para todas las variables del estudio por venir inherente en las tablas de 2x2 del análisis bivariado o inferencia.

### **2.2. Análisis bivariado o inferencia**

Se ha realizado un estudio bivalente para establecer la relación de cada una de las variables con el estado de adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, es decir, para ver la relación, si existiese, entre la variable Resistencia a Carbapenems (No/Sí) y una serie de características en estudio.

Como la variable objeto de estudio, Resistencia a Carbapenems, es dicotómica, si la variable contra la que se analiza es:

- Cualitativa, se ha aplicado el test de Chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Yates o la Prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2, cuando no se cumplen las hipótesis para la Chi-cuadrado) si fuera necesario.
- Cuantitativa, se ha aplicado el test de la t-Student, si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos y de escala intervalo), sino se ha utilizado la técnica no paramétrica de la U de Mann-Whitney.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%.



### 2.3. Análisis multivariante o regresión logística

Este tipo de análisis se utiliza para contrastar conjuntamente el efecto de una serie de factores (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso.

En este caso se va a utilizar para evaluar el efecto de una serie de variables (consideradas conjuntamente) sobre el hecho de presentar resistencia a carbapenems (no/sí). Dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivariante o su significación no se aleja del punto crítico 0,05 (se ha fijado un límite de 0,1).

## 3. Aspecto éticos

El tratamiento de los datos se va a realizar de acuerdo a la normativa de protección de datos de carácter personal y de tratamiento automatizado de los mismos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter personal. BOE nº 298. 14712/1999).

Se guardará la confidencialidad, se usarán solo datos disociados al realizar la base de datos y no se publicarán datos que puedan identificar a ningún paciente.

# RESULTADOS

## 1. Resultados de sensibilidad antibiótica

La distribución de los aislados en función de los resultados de sensibilidad antibiótica se muestra en la Tabla 2.

Se entiende por aislados resistentes los que presentan un resultado de sensibilidad intermedia o resistente según los criterios CLSI 2013 empleados.

	N (%) <sup>*</sup>	Resistentes a carbapenems
<b><i>P. aeruginosa</i> sensible a todos los antibióticos antipseudomónicos</b>	43 (30,7%)	0
<b><i>P. aeruginosa</i> resistente a algún grupo de antibióticos</b>	97 (69,3%)	54 (38,5%)
<b>TOTAL</b>	<b>140</b>	<b>54</b>
<b><i>P. aeruginosa</i> resistente:</b>		
A un grupo de antibióticos	24 (17,1%)	3
A dos grupos de antibióticos	17 (12,1%)	5
A tres grupos de antibióticos ( <b>MDR</b> )	25 (17,8%)	20
Sólo sensible a uno o dos grupos ( <b>XDR</b> )	31 (22,1%)	26
Resistentes a todos antibióticos ( <b>PDR</b> )	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>97</b>	<b>54</b>

**Tabla 2.** Resultados de sensibilidad antibiótica de los 140 aislamientos incluidos en el estudio.

\*Todos los porcentajes se refieren al total de 140 aislados.

De los 140 aislados estudiados, se realizó test fenotípico para la detección de carbapenemasas en 44 (31.4%), de los 54 aislados que presentaron resistencia a carbapenems, por cumplir los criterios de realización indicados en el apartado 1.2.1. de métodos de identificación y estudio de sensibilidad.

El test fenotípico resultó positivo en 11 de los 44 realizados, que se confirmaron todos por PCR como metalobetalactamasa tipo VIM.

## 2. Análisis de los factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems

### ANÁLISIS BIVARIANTE – INFERENCIA

Se ha realizado un estudio bivalente para ver la relación, si existiese, entre la variable resistencia a carbapenems (no/sí) y una serie de características en estudio.

Las características en estudio fueron clasificadas en 6 grupos, datos demográficos, ámbito hospitalario, "episodio actual", procedimientos invasivos, comorbilidades y tratamiento antibiótico previo.

El nivel de confianza escogido para los diferentes test es del 95%. Se resalta en azul el test que es significativo.

Los resultados obtenidos se resumen en las tablas 3 y 4.

COVARIABLES	p-valor ( $\leq 0,05$ )
Estancia hospitalaria (días)	0.000
Destino	0.046
Destino hematología	0.020
Días entre admisión y aislamiento	0.000
Muestras (agrupadas)	0.001
Fallecimiento	0.014
ITU previa	0.028
Neoplasia hematológica	0.008
Tt° previo carbapenems	0.002
Tt° previo aminoglucósidos	0.008

**Tabla 3.** Tabla recopilación variables significativas en estudio análisis bivalente-inferencia.

COVARIABLES	p-valor ( $\leq 0,05$ )
DATOS DEMOGRÁFICOS	
Sexo	0,216
Edad	0,185
Extranjero	0,559
ÁMBITO HOSPITALARIO	
Institucionalizado	0,911
Ingreso Previo en el último año	0,185
Número de ingresos (cualitativa)	0,319
Número de ingresos (cuantitativa)	0,092
Estancia Previa en UCI en el último año	0,137
EPISODIO ACTUAL	
Destino oncología	1,000
Mortalidad 30 días	0,204
PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	
VM (Ventilación mecánica)	0,472
HD (Hemodiálisis/Hemofiltración)	0,108
FB (Fibrobroncoscopia)	0,469
CVC (Catéter venoso central)	0,064
AP (Alimentación parenteral)	0,150
SNG (Sonda nasogástrica)	0,575
SV (Sonda vesical)	1,000
IQ (Cirugía)	0,659
COMORBILIDADES	
Enfermedad crónica de base	0,770
DM (Diabetes mellitus)	0,905
HTA	0,736
Neutropenia	0,055
Enfermedad gastrointestinal/renal	1,000
VHC	1,000
VIH	1,000
Enfermedad pulmonar	0,315
Bronquiectasias	1,000
Fibrosis quística	1,000
EPOC	0,240
Hábitos Tóxicos	0,410
Tabaco	0,572
Alcohol	1,000
ADVP	1,000
Inmunodepresión	0,453
Trasplante órgano sólido	0,386
Neoplasia órgano sólido	0,051
Comorbilidad quemado	1,000
Traumatismo	0,638
Tratamiento inmunosupresor	0,183
Radioterapia	0,369
Quimioterapia	0,180
Esteroides	0,414
Terapia biológica	0,535
TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO	
Antibiótico previo	0,146
Quinolonas	0,141
Beta-Lactámicos	0,895
Otros	0,920

**Tabla 4.** Tabla recopilación variables NO significativas en estudio análisis bivalente-inferencia.

A continuación se exponen los resultados detallados para cada una de las variables analizadas en el estudio.

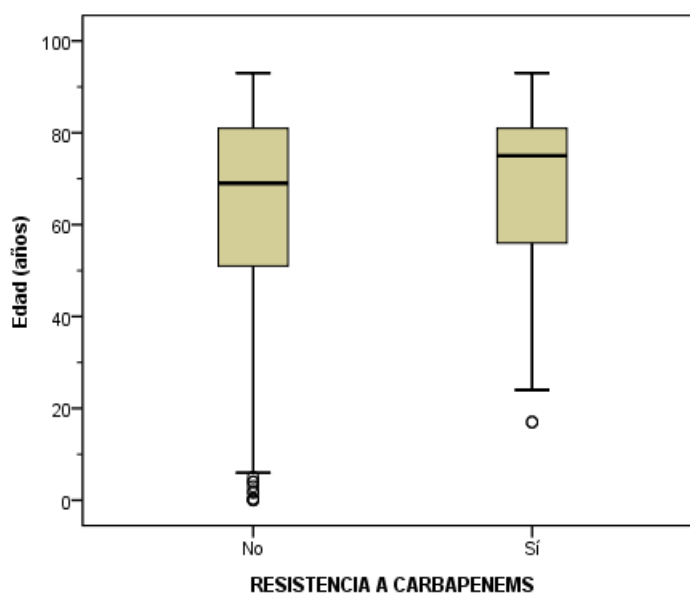
### DATOS DEMOGRÁFICOS

#### Resistencia a Carbapenems – Sexo

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	SEXO			Significación Chi-cuadrado
	Hombre	Mujer	Total	
No	52 60,5%	34 39,5%	86 100,0%	0,216
Sí	39 72,2%	15 27,8%	54 100,0%	
Total	91	49	140	

Viendo el p-valor=0,216 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre sexo y resistencia a carbapenems.

#### Resistencia a Carbapenems – Edad



RESISTENCIA A CARBAPENEMS	EDAD				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	DT	Mediana	
No	86	60,40	26,44	69,00	0,185
Sí	54	67,50	19,03	75,00	
Total	140	63,14	24,03	69,50	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,185$  ( $>0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que, no existen diferencias significativas en la edad según se tenga o no resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Extranjero

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	EXTRANJERO			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	85 98,8%	1 1,2%	86 100,0%	0,559
Sí	52 96,3%	2 3,7%	54 100,0%	
Total	137	3	140	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,559$  ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher observa que, no existe asociación entre extranjero y resistencia a carbapenems.

### ÁMBITO HOSPITALARIO

### Resistencia a Carbapenems – Institucionalizado

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	INSTITUCIONALIZADO			Significación Chi-Cuadrado
	No	Sí	Total	
No	72 83,7%	14 16,3%	86 100,0%	0,911
Sí	44 81,5%	10 18,5%	54 100,0%	
Total	116	24	140	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,911$  ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación, entre pacientes institucionalizado y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Ingreso Previo en el último año

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	INGRESO PREVIO ÚLTIMO AÑO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	43 50,0%	43 50,0%	86 100,0%	0,185
Sí	20 37,0%	34 63,0%	54 100,0%	
Total	63	77	140	

Viendo el p-valor=0,185 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre ingreso previo en el último año y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Número de ingresos (cualitativa)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	Nº DE INGRESOS					Significación Chi-Cuadrado
	0	1	2	$\geq 3$	Total	
No	43 50,0%	24 27,9%	12 14,0%	7 8,1%	86 100,0%	0,319
Sí	20 37,0%	17 31,5%	8 14,8%	9 16,7%	54 100,0%	
Total	63	41	20	16	140	

Viendo el p-valor=0,319 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson observa que, no existe asociación entre número de ingresos (tratada cualitativamente) y resistencia a carbapenems.

De todos modos, esta variable es de escala ordinal, por tanto, también se la va a tratar cuantitativamente en el siguiente apartado.

### Resistencia a Carbapenems – Número de ingresos (cuantitativa)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	Nº DE INGRESOS				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	DT	Mediana	
No	86	0,80	0,97	0,50	0,092
Sí	54	1,11	1,09	1,00	
Total	140	0,92	1,03	1,00	

Viendo el p-valor=0,092 ( $>0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que, no existen diferencias significativas en el número de ingresos según se tenga o no resistencia a carbapenems.

Aunque podemos observar que el p-valor no se aleja excesivamente del punto crítico 0,05.

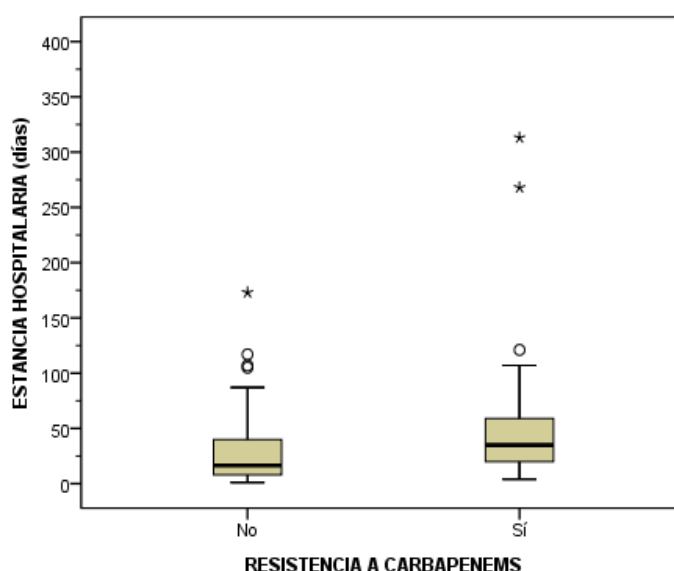
### Resistencia a Carbapenems – Estancia Previa en UCI en el último año

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	ESTANCIA PREVIA UCI ÚLTIMO AÑO			Significación Chi- cuadrado
	No	Sí	Total	
No	81 94,2%	5 5,8%	86 100,0%	0,137
Sí	46 85,2%	8 14,8%	54 100,0%	
Total	127	13	140	

Viendo el p-valor=0,137 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre estancia previa en UCI en el último año y resistencia a carbapenems.

### EPISODIO ACTUAL

### Resistencia a Carbapenems – Estancia Hospitalaria (días)





RESISTENCIA A CARBAPENEMS	ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	DT	Mediana	
No	86	27,42	29,89	16,50	0,000
Sí	54	50,22	55,44	35,00	
Total	140	36,21	42,92	22,50	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que existen diferencias significativas en el número de días ingresados de estancia hospitalaria según se tenga o no resistencia a carbapenems.

Observando el gráfico y las estadísticas de la tabla, se aprecia que los pacientes con resistencia a carbapenems, en media, tienen mayor número de días de estancia hospitalaria (media 50,22) que en el grupo que no tienen resistencia (media 27,42).

### Resistencia a Carbapenems – Destino

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	DESTINO							Significación Chi-Cuadrado
	H. General	C.R. T.Q.	H. Infantil	UCIS	HEMATO	ONCO	Total	
No	45 52,3%	16 18,6%	11 12,8%	13 15,1%	0 0,0%	1 1,2%	86 100,0%	-
Sí	28 52,8%	8 15,1%	0 0,0%	12 22,6%	4 7,5%	1 1,9%	53 100,0%	
Total	73	24	11	25	4	2	139	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías. Se soluciona de la siguiente forma, realizando el test excluyendo las categorías hematología y oncología, en las que hay pocos datos. Y para trabajar estas dos variables, se crean dos variables nuevas, destino hematología sí/no, y destino oncología sí/no, y se ejecuta el test con estas dos variables.

### EXCLUYENDO HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	DESTINO (sin HEMATO y ONCO)					Significación Chi-Cuadrado
	H. General	C.R. T.Q.	H. Infantil	UCIS	Total	
No	45 52,9%	16 18,8%	11 12,9%	13 15,3%	85 100,0%	0,046
Sí	28 58,3%	8 16,7%	0 0,0%	12 25,0%	48 100,0%	
Total	73	24	11	25	133	

Viendo el p-valor=0,046 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre destino (sin hematología y oncología) y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia con valor hospital infantil ingresados en destino, y el grupo con resistencia a carbapenems se asocia con valor UCIS en destino.

#### VARIABLES: HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	DESTINO HEMATO			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	86 100,0%	0 0,0%	86 100,0%	0,020
Sí	49 92,5%	4 7,5%	53 100,0%	
Total	135	4	139	

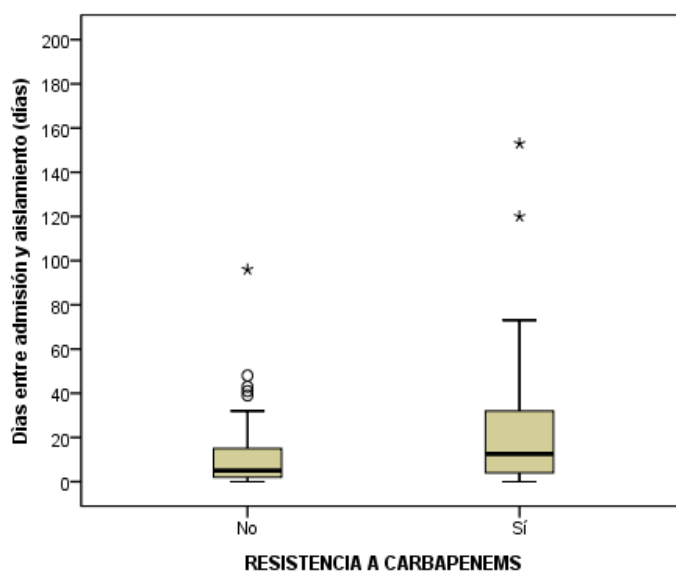
Viendo el p-valor=0,020 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que existe asociación entre destino hematología y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia con valor No y el grupo con resistencia a carbapenems se asocia con valor Sí, en destino hematología. Es decir, el porcentaje de pacientes con destino hematología, es significativamente mayor en las personas que tienen resistencia a carbapenems.

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	DESTINO ONCO			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	85 98,8%	1 1,2%	86 100,0%	1,000
Sí	52 98,1%	1 1,9%	53 100,0%	
Total	137	2	139	

Viendo el p-valor=1,000 ( $> 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre destino oncología y resistencia a carbapenems.

## Resistencia a Carbapenems – Días entre Admisión y Aislamiento



RESISTENCIA A CARBAPENEMS	DIAS ENTRE ADMISIÓN Y AISLAMIENTO				Significación U Mann-Whitney
	N	Media	DT	Mediana	
No	85	10,31	14,24	5,00	0,000
Sí	54	22,81	28,64	12,50	
Total	139	15,17	21,82	8,00	

Viendo el p-valor=0,000 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba U de Mann-Whitney se observa que existen diferencias significativas en el número de días entre admisión y aislamiento según se tenga o no resistencia a carbapenems.

Observando el gráfico y las estadísticas de la tabla, se aprecia que los pacientes con resistencia a carbapenems, tienen mayor número de días entre admisión y aislamiento (media 22,81) que en el grupo que no (media 10,31).

## Resistencia a Carbapenems – Muestra

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	MUESTRA						Significación Chi-Cuadrado
	Respiratoria	Piel y tejidos	Orina	Sangre y catéter	Muestras invasivas	Total	
No	35 40,7%	25 29,1%	18 20,9%	3 3,5%	5 5,8%	86 100,0%	-
Sí	38 70,4%	3 5,6%	6 11,1%	4 7,4%	3 5,6%	54 100,0%	
Total	73	28	24	7	8	140	

No se puede aplicar el test debido a la falta de datos en alguna de las categorías. Para poder aplicar el test se han agrupado las categorías sangre/catéter y muestras invasivas.

#### MUESTRA AGRUPADA

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	MUESTRA (agrupada)					Significación Chi- Cuadrado
	Respiratoria	Piel y tejidos	Orina	Sangre /catéter M. invasivas	Total	
No	35 40,7%	25 29,1%	18 20,9%	8 9,3%	86 100,0%	0,001
Sí	38 70,4%	3 5,6%	6 11,1%	7 13,0%	54 100,0%	
Total	73	28	24	15	140	

Viendo el p-valor=0,001 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre muestra y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia principalmente con muestra de piel y tejidos, seguido de orina y el grupo con resistencia principalmente con muestra respiratoria, y en menor medida con sangre y catéter/muestras invasivas.

#### Resistencia a Carbapenems – Mortalidad 30 Días

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	MORTALIDAD 30 DÍAS			Significación Chi- cuadrado
	No	Sí	Total	
No	67 77,9%	19 22,1%	86 100,0%	0,204
Sí	36 66,7%	18 33,3%	54 100,0%	
Total	103	37	140	

Viendo el p-valor=0,204 ( $> 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre mortalidad en 30 días y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Fallecimiento

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	FALLECIMIENTO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	53 61,6%	33 38,4%	86 100,0%	0,014
Sí	21 38,9%	33 61,1%	54 100,0%	
Total	74	66	140	

Viendo el p-valor=0,014 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre fallecimiento y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia con valor no en fallecimiento.

Es decir, el porcentaje de pacientes que fallecen es significativamente mayor en las personas que poseen resistencia a carbapenems.

### PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

#### Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos VM (Ventilación mecánica)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS VM			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	65 75,6%	21 24,4%	86 100,0%	0,472
Sí	37 68,5%	17 31,5%	54 100,0%	
Total	102	38	140	

Viendo el p-valor=0,472 ( $> 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre ventilación mecánica y resistencia a carbapenems.

**Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos  
HD (Hemodiálisis/Hemofiltración)**

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS HD			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	84 97,7%	2 2,3%	86 100,0%	0,108
Sí	49 90,7%	5 9,3%	54 100,0%	
Total	133	7	140	

Viendo el p-valor=0,108 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher observa que, no existe asociación entre hemodiálisis/hemofiltración y resistencia a carbapenems.

**Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos P.  
FB (Fibrobroncoscopia)**

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS FB			Significación Chi- cuadrado
	No	Sí	Total	
No	68 79,1%	18 20,9%	86 100,0%	0,469
Sí	39 72,2%	15 27,8%	54 100,0%	
Total	107	33	140	

Viendo el p-valor=0,469 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre fibrobroncoscopia y resistencia a carbapenems.

**Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos  
CVC (Catéter venoso central)**

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS CVC			Significación Chi- cuadrado
	No	Sí	Total	
No	65 75,6%	21 24,4%	86 100,0%	0,064
Sí	32 59,3%	22 40,7%	54 100,0%	
Total	97	43	140	

Viendo el p-valor=0,064 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre catéter venoso central y resistencia a carbapenems.

Sin embargo, podemos observar que el p-valor está cerca del punto crítico 0,05.

**Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos  
AP (Alimentación parenteral)**

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS AP			Significación Chi- cuadrado
	No	Sí	Total	
No	76 88,4%	10 11,6%	86 100,0%	0,150
Sí	42 77,8%	12 22,2%	54 100,0%	
Total	118	22	140	

Viendo el p-valor=0,150 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre alimentación parenteral y resistencia a carbapenems.

**Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos  
SNG (Sonda nasogástrica)**

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS SNG			Significación Chi- cuadrado
	No	Sí	Total	
No	67 77,9%	19 22,1%	86 100,0%	0,575
Sí	39 72,2%	15 27,8%	54 100,0%	
Total	106	34	140	

Viendo el p-valor=0,575 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre sonda nasogástrica y resistencia a carbapenems.

**Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos  
SV (Sonda vesical)**

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS SV			Significación Chi- cuadrado
	No	Sí	Total	
No	43 50,0%	43 50,0%	86 100,0%	1,000
Sí	27 50,0%	27 50,0%	54 100,0%	
Total	70	70	140	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre portador de sonda vesical y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Procedimientos invasivos IQ (Cirugía)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	P. INVASIVOS IQ			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	46 53,5%	40 46,5%	86 100,0%	0,659
Sí	26 48,1%	28 51,9%	54 100,0%	
Total	72	68	140	

Viendo el p-valor=0,659 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre intervención quirúrgica y resistencia a carbapenems.

### COMORBILIDADES

#### Resistencia a Carbapenems – Enfermedad Crónica de Base

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	ENFERMEDAD CRÓNICA DE BASE			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	14 16,3%	72 83,7%	86 100,0%	0,770
Sí	7 13,0%	47 87,0%	54 100,0%	
Total	21	119	140	

Viendo el p-valor=0,770 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre padecer enfermedad crónica de base y resistencia a carbapenems.

#### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad DM (Diabetes mellitus)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD DM			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	60 69,8%	26 30,2%	86 100,0%	0,905
Sí	39 72,2%	15 27,8%	54 100,0%	
Total	99	41	140	

Viendo el p-valor=0,905 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre diabetes mellitus y resistencia a carbapenems.



### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad HTA

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD HTA			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	34 39,5%	52 60,5%	86 100,0%	0,736
Sí	19 35,2%	35 64,8%	54 100,0%	
Total	53	87	140	

Viendo el p-valor=0,736 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre hipertensión arterial y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Neutropenia

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD NEUTROPENIA			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	84 97,7%	2 2,3%	86 100,0%	0,055
Sí	48 88,9%	6 11,1%	54 100,0%	
Total	132	8	140	

Viendo el p-valor=0,055 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre neutropenia y resistencia a carbapenems.

Sin embargo, podemos observar que el p-valor está muy cerca del punto crítico 0,05.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Enfermedad Gastrointestinal/Renal

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD ENF. GI/RENAL			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	41 47,7%	45 52,3%	86 100,0%	1,000
Sí	25 46,3%	29 53,7%	54 100,0%	
Total	66	74	140	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre enfermedad gastrointestinal/renal y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad VHC

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD VHC			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	83 96,5%	3 3,5%	86 100,0%	1,000
Sí	52 96,3%	2 3,7%	54 100,0%	
Total	135	5	140	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre VHC y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad VIH

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD VIH			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	85 98,8%	1 1,2%	86 100,0%	1,000
Sí	53 98,1%	1 1,9%	54 100,0%	
Total	138	2	140	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre VIH y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Enfermedad Pulmonar

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD ENF. PULMONAR			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	51 59,3%	35 40,7%	86 100,0%	0,315
Sí	26 49,1%	27 50,9%	53 100,0%	
Total	77	62	139	

Viendo el p-valor=0,315 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre enfermedad pulmonar y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo de Enfermedad Pulmonar (Bronquiectasias)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO ENF. PULMONAR BQ			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	70 81,4%	16 18,6%	86 100,0%	1,000
Sí	43 81,1%	10 18,9%	53 100,0%	
Total	113	26	139	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre bronquiectasias y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo de Enfermedad Pulmonar (Fibrosis quística)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO ENF. PULMONAR FQ			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	85 98,8%	1 1,2%	86 100,0%	1,000
Sí	53 100,0%	0 0,0%	53 100,0%	
Total	138	1	139	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre fibrosis quística y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo de Enfermedad Pulmonar (EPOC)

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO ENF. PULMONAR EPOC			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	60 69,8%	26 30,2%	86 100,0%	0,240
Sí	31 58,5%	22 41,5%	53 100,0%	
Total	91	48	139	

Viendo el p-valor=0,240 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre EPOC y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Hábitos Tóxicos

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD H. TÓXICOS			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	56 65,1%	30 34,9%	86 100,0%	0,410
Sí	30 56,6%	23 43,4%	53 100,0%	
Total	86	53	139	

Viendo el p-valor=0,410 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre hábitos tóxicos y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo Hábitos Tóxicos Tabaco

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO H. TÓXICOS TABACO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	62 72,1%	24 27,9%	86 100,0%	0,572
Sí	35 66,0%	18 34,0%	53 100,0%	
Total	97	42	139	

Viendo el p-valor=0,572 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre consumo de tabaco y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo Hábitos Tóxicos Alcohol

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO H. TÓXICOS ALCOHOL			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	72 83,7%	14 16,3%	86 100,0%	1,000
Sí	45 84,9%	8 15,1%	53 100,0%	
Total	117	22	139	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre consumo de alcohol y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo Hábitos Tóxicos ADVP

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO H. TÓXICOS ADVP			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	84 97,7%	2 2,3%	86 100,0%	1,000
Sí	52 98,1%	1 1,9%	53 100,0%	
Total	136	3	139	

Viendo el p-valor=1,000 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad ITU Previa

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD ITU PREVIA			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	73 84,9%	13 15,1%	86 100,0%	0,028
Sí	51 98,1%	1 1,9%	52 100,0%	
Total	124	14	138	

Viendo el p-valor=0,028 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre ITU previa y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia con valor sí en ITU previa, es decir, el porcentaje de pacientes con ITU previa es significativamente mayor en las personas que no tienen resistencia a carbapenems (15,1% vs 1,9%).

La resistencia a carbapenems no está asociada al antecedente de haber padecido previamente una ITU.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Inmunodepresión

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD INMUNODEPRESIÓN			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	53 61,6%	33 38,4%	86 100,0%	0,453
Sí	29 53,7%	25 46,3%	54 100,0%	
Total	82	58	140	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,453$  ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre inmunodepresión y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Trasplante órgano sólido

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD TX ÓRGANO SÓLIDO			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	84 97,7%	2 2,3%	86 100,0%	0,386
Sí	52 98,1%	1 1,9%	53 100,0%	
Total	136	3	139	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,386$  ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre trasplante órgano sólido y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Neoplasia órgano sólido

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD NEO ÓRGANO SÓLIDO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	67 77,9%	19 22,1%	86 100,0%	0,051
Sí	33 61,1%	21 38,9%	54 100,0%	
Total	100	40	140	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,051$  ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre neoplasia órgano sólido y resistencia a carbapenems.

Sin embargo, podemos observar que el  $p\text{-valor}$  está rozando el punto crítico 0,05.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Neoplasia Hematológica

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD NEO HEMATOLÓGICA			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	86 100,0%	0 0,0%	86 100,0%	0,008
Sí	49 90,7%	5 9,3%	54 100,0%	
Total	135	5	140	

Viendo el p-valor=0,008 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que existe asociación entre neoplasia hematológica y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia con valor no en neoplasia hematológica y el grupo con resistencia se asocia con valor sí.

Es decir, el porcentaje de pacientes con neoplasia hematológica es significativamente mayor en las personas que tienen resistencia a carbapenems (9,3% vs 0%).

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Quemado

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD QUEMADO			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	83 96,5%	3 3,5%	86 100,0%	1,000
Sí	53 98,1%	1 1,9%	54 100,0%	
Total	136	4	140	

Viendo el p-valor=1,000 ( $> 0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre comorbilidad quemado y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Comorbilidad Traumatismo

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	COMORBILIDAD TRAUMATISMO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	71 82,6%	15 17,4%	86 100,0%	0,638
Sí	47 87,0%	7 13,0%	54 100,0%	
Total	118	22	140	

Viendo el p-valor=0,638 ( $> 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre antecedente de traumatismo y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tratamiento Inmunosupresor

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TTO. INMUNOSUPRESOR			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	47 54,7%	39 45,3%	86 100,0%	0,183
Sí	22 41,5%	31 58,5%	53 100,0%	
Total	69	70	139	

Viendo el p-valor=0,183 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre tratamiento inmunosupresor y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo Tratamiento Radioterapia

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO TTO. RT			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	84 97,7%	2 2,3%	86 100,0%	0,369
Sí	50 94,3%	3 5,7%	53 100,0%	
Total	134	5	139	

Viendo el p-valor=0,369 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre radioterapia (RT) previa y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo Tratamiento Quimioterapia

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO TTO. RT			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	82 95,3%	4 4,7%	86 100,0%	0,180
Sí	47 88,7%	6 11,3%	53 100,0%	
Total	129	10	139	

Viendo el p-valor=0,180 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre quimioterapia (QT) previa y resistencia a carbapenems.



### Resistencia a Carbapenems – Tipo Tratamiento Esteroides

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO TTO. ESTEROIDES			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	48 55,8%	38 44,2%	86 100,0%	0,414
Sí	25 47,2%	28 52,8%	53 100,0%	
Total	73	66	139	

Viendo el p-valor=0,414 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre toma de esteroides y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Tipo Tratamiento Terapia biológica

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TIPO TTO. T. BIOLÓGICA			Significación Fisher
	No	Sí	Total	
No	80 93,0%	6 7,0%	86 100,0%	0,535
Sí	47 88,7%	6 11,3%	53 100,0%	
Total	127	12	139	

Viendo el p-valor=0,535 ( $>0,05$ ) de la prueba exacta de Fisher se observa que, no existe asociación entre terapia biológica previa y resistencia a carbapenems.

## TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO

### Resistencia a Carbapenems – Tratamiento Antibiótico Previo

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	TTO. ANTIBIOTICO PREVIO			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	16 20,5%	62 79,5%	78 100,0%	0,146
Sí	5 9,4%	48 90,6%	53 100,0%	
Total	21	110	131	

Viendo el p-valor=0,146 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre tratamiento antibiótico previo y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Quinolonas

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	QUINOLONAS			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	51 65,4%	27 34,6%	78 100,0%	0,141
Sí	27 50,9%	26 49,1%	53 100,0%	
Total	78	53	131	

Viendo el p-valor=0,141 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre tratamiento previo con quinolonas y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Carbapenems

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	CARBAPENEMS			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	75 96,2%	3 3,8%	78 100,0%	0,002
Sí	41 77,4%	12 22,6%	53 100,0%	
Total	116	15	131	

Viendo el p-valor=0,002 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre tratamiento previo con carbapenems y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia con valor no en carbapenems, y el grupo con resistencia con valor sí.

Es decir, el porcentaje de pacientes que ha recibido previamente tratamiento con carbapenems es significativamente mayor en las personas que tienen resistencia a carbapenems (22,6% vs 3,8%).

### Resistencia a Carbapenems – Beta-Lactámicos

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	BETA-LACTAMICOS			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	36 46,2%	42 53,8%	78 100,0%	0,895
Sí	23 43,4%	30 56,6%	53 100,0%	
Total	59	72	131	

Viendo el p-valor=0,895 ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre tratamiento previo con beta-lactámicos y resistencia a carbapenems.

### Resistencia a Carbapenems – Aminoglucósidos

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	AMINOGLUCÓSIDOS			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	69 88,5%	9 11,5%	78 100,0%	0,001
Sí	33 62,3%	20 37,7%	53 100,0%	
Total	102	29	131	

Viendo el p-valor=0,001 ( $\leq 0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que existe asociación entre tratamiento previo con aminoglucósidos y resistencia a carbapenems.

Se observa en los porcentajes que el grupo de pacientes de no resistencia a carbapenems se asocia con valor no en aminoglucósidos, y el grupo con resistencia con valor sí.

Es decir, el porcentaje de pacientes que ha recibido previamente tratamiento con aminoglucósidos es significativamente mayor en las personas que tienen resistencia a carbapenems (37,7% vs 11,5%).

### Resistencia a Carbapenems – Otros

RESISTENCIA A CARBAPENEMS	OTROS			Significación Chi-cuadrado
	No	Sí	Total	
No	60 76,9%	18 23,1%	78 100,0%	0,920
Sí	42 79,2%	11 20,8%	53 100,0%	
Total	102	29	131	

Viendo el  $p\text{-valor}=0,920$  ( $>0,05$ ) de la prueba Chi-cuadrado de Pearson se observa que, no existe asociación entre tratamiento previo con otros antimicrobianos y resistencia a carbapenems.

## **ANÁLISIS MULTIVARIANTE – REGRESIÓN LOGÍSTICA**

La regresión logística se utiliza para contrastar conjuntamente el efecto de una serie de factores (cuantitativos o cualitativos en forma de variables dummy) sobre la presencia o ausencia de un suceso.

En nuestro caso para evaluar el efecto de una serie de variables (consideradas conjuntamente) sobre el hecho de presentar resistencia a carbapenems (no/sí).

..Dichas variables son las que han salido significativas en el análisis bivalente o su significación no se aleja del punto crítico 0,05 (se ha fijado un límite de 0,1).

Las covariables de las que se pretende estudiar su influencia son las expuestas en la tabla 5.

COVARIABLE	Valor	Significado del valor
Nº ingresos		Cuantitativa
Estancia hospitalaria (días)		Cuantitativa
Destino	0*	H. General ingresados
	1	C.R.T.Q. ingresados
	2	H. Infantil ingresados
	3	UCIS
	4	Hematología
	5	Oncología
Días admisión y aislamiento		Cuantitativa
Muestras agrupadas	0*	Respiratoria
	1	Piel y tejidos
	2	Orina
	3	Sangre y catéter / Muestras invasivas
Fallecimiento	0*	No
	1	Sí
P. invasivos CVC	0*	No
	1	Sí
Comorbilidad neutropenia	0*	No
	1	Sí
Comorbilidad ITU previa	0*	No
	1	Sí
Comorbilidad Oncología / Neoplasia **	0*	No
	1	Sí
Carbapenems	0*	No
	1	Sí
Aminoglucósidos	0*	No
	1	Sí

**Tabla 5.** Variables analizadas como factores pronósticos de resistencia a carbapenems.

\*Categoría de referencia

\*\*El factor neoplasia hematológica tenía el problema de presencia de una casilla con frecuencia igual a cero. Se ha resuelto tratándolo conjuntamente con la variable neoplasia órgano sólido, creando una única variable oncológica que toma el valor no, si ambas variables son no, y sí, en el caso de que en una de las dos o ambas tomen el valor sí.

El objetivo de esta técnica es el de predecir el resultado que un cierto suceso ocurra o no en función de un conjunto de covariantes (variables independientes).

La estimación de los odds-ratio de resistencia a carbapenems, dependiendo de la presencia de cada uno de los factores de riesgo, son los siguientes (Tabla 6):

FACTOR DE RIESGO	Odds-ratio	I.C.	p-valor
Días entre admisión y aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	1,038	1,009 – 1,068	<b>0,011</b>
Muestras agrupadas (Base respiratoria)			<b>0.000</b>
Piel y tejido	0,039	0,008 - 0,189	<b>0,000</b>
Orina	0,055	0,009 - 0,335	<b>0,002</b>
Sangre y catéter/ Muestras invasivas	0,200	0,038 - 1,065	<b>0,059</b>
Oncología / Neoplasia	10,492	3,067 - 35,884	<b>0,000</b>
Tratamiento previo con aminoglucósidos	4,246	1,253 - 14,386	<b>0,020</b>

**Tabla 6.** Estimación de los odds-ratio de resistencia a carbapenems.

En nuestro entorno hospitalario y tras el estudio multivariante-regresión logística, los FR asociados a la adquisición resistencia a carbapenems han sido:

- Un aumento de un día entre admisión y aislamiento de *P. aeruginosa* (aislamiento de la bacteria a partir del cultivo de muestra clínica) aumenta el riesgo de padecer resistencia a carbapenems un 3,8%.
- El riesgo de padecer resistencia a carbapenems disminuye un 96,1% en un paciente cuyo aislamiento de *P. aeruginosa* se de en muestra de piel y tejidos sobre muestra respiratoria.
- Disminuye el riesgo de padecer resistencia a carbapenems un 94,5% en un individuo que en muestras agrupadas toma el valor muestra orina sobre uno que toma el valor muestra respiratoria.
- No existen diferencias significativas entre los valores sangre y catéter/muestras invasivas y respiratoria en muestras agrupadas.
- Un paciente con valor sí en neoplasia órgano sólido y/o neoplasia hematológica incrementa 10,4 veces el riesgo de padecer resistencia a carbapenems con respecto a un paciente con valor no en ambos factores.
- Los individuos con tratamiento previo con aminoglucósidos incrementan el riesgo de padecer resistencia a carbapenems 4,2 veces sobre los pacientes que no poseen este factor.

# DISCUSIÓN

---

## 1. Sensibilidad antibiótica

Del total de 140 aislados incluidos en el estudio, solo el 30,7% fue sensible a todos los antibióticos antipseudomónicos testados. Un 69,35% de los aislados presentó resistencia a al menos uno de los antibióticos (o grupos de antibióticos testados); dato que es considerablemente menor al aportado por el informe ECDC 2013, donde el porcentaje de aislamientos completamente sensibles del total incluido a nivel europeo fue del 64,5%. Se debe tener en cuenta que el informe ECDC incluye únicamente aislamientos procedentes de muestras invasivas, y no se ajustan las diferencias de población de los países incluidos.

Diferentes estudios coinciden en describir un aumento generalizado en el número de aislamientos no sensibles en *P. aeruginosa* (Jones y cols, 2009; Yoo y cols, 2008).

El porcentaje de aislados MDR fue del 17,8%, el de aislados XDR del 22,1%. En total, el porcentaje de aislamientos resistentes a más de tres grupos de antibióticos (MDR junto con XDR, con un total de 56 aislados) sería del 40%, dato bastante superior al indicado para España en el informe ECDC 2013, con un 10 a 25% de aislados no sensibles a al menos tres grupos de antibióticos, lo que de nuevo pone de manifiesto la alta tasa de resistencia encontrada en nuestro hospital.

El porcentaje de aislamientos resistentes a carbapenems fue del 38,5%, también superior al indicado para España (10 al 25%) en el informe ECDC 2013. Comparando con otras regiones españolas (Del Mar y cols 2012; Asencio y cols 2012), se observa una gran variabilidad en las cifras publicadas de resistencias a carbapenems según la región, del 16% en Córdoba (Del Mar y cols 2012), o del 38% (similar a nuestra cifra) en Ciudad Real (Asencio y cols 2012).

Tal y como indican estos estudios (Del Mar y cols 2012; Asencio y cols 2012), y después de analizar nuestros datos, es necesario destacar la importancia de realizar estudios de los patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* en cada zona y periódicamente, para poder valorar las diferentes pautas terapéuticas, pues no es posible extrapolar los datos de las diferentes regiones españolas.

Las diferencias encontradas se pueden explicar por el distinto uso de los antibióticos en cada centro y por las variaciones geográficas de los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa* (Del Mar y cols 2012; Asencio y cols 2012).

En cuanto a la presencia de metalobetalactamasas en los aislados estudiados, 11 de 140 aislados (7,8%) presentaron una metalobetalactamasa tipo VIM. Estas cifras son

superiores a otras españolas publicadas (Gutiérrez y cols, 2007), aunque habría que aumentar el periodo de estudio para tener una visión más amplia de la situación.

## **2. Influencia del tratamiento antibiótico previo en la selección de aislados multirresistentes.**

Tal y como hemos expuesto en el párrafo anterior, nuestras cifras de aislados multirresistentes y de aislados resistentes a carbapenems son muy superiores a las descritas para alguna región española y las cifras europeas.

Teniendo en cuenta la variable “tratamiento antibiótico previo” analizada (punto 2 de Resultados), del total de 140 pacientes estudiados, un total de 110 pacientes (78,5%), habían recibido algún antibiótico en los 14 días previos al aislamiento de *P. aeruginosa*. De éstos, 48 pacientes (43% de los 110 con tratamiento antibiótico previo) presentaron *P. aeruginosa* resistente a carbapenems. Los grupos de antibióticos prescritos fueron por orden decreciente: betalactámicos (72 pacientes), quinolonas (53 pacientes), aminoglucósidos (29 pacientes), otros antibióticos (29 pacientes) y carbapenems (15 pacientes). Estos datos evidencian el amplio uso de antibióticos en nuestro hospital, tal y como sucede en otras regiones españolas (Del Mar y cols, 2012; Asencio y cols, 2012).

Nuestra alta tasa de resistencia está muy probablemente relacionada con esta fuerte presión antibiótica tal y como indican los estudios citados. (Allegranzi y cols, 2002; Ding y cols, 2008; Montero y cols, 2010; Paramythiotou y cols, 2004; Peña y cols, 2009; Wang y cols, 2006, Del Mar y cols, 2012; Asencio y cols 2012).

Uno de los principales FR para la adquisición de aislamientos de *P. aeruginosa* no sensibles a carbapenems es el consumo antibiótico previo (Eagye y cols, 2009), siendo carbapenems y quinolonas los más directamente relacionados (Allegranzi y cols, 2002; Ding y cols, 2008; Montero y cols, 2010; Paramythiotou y cols, 2004; Peña y cols, 2009; Wang y cols, 2006).

## **3. Factores de riesgo asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenem**

Tras el análisis estadístico realizado, se han identificado diferentes variables asociadas a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems en nuestro entorno hospitalario. Las variables con significación estadística identificadas han sido los días de estancia hospitalaria, los días entre admisión y aislamiento, el destino (servicio de ingreso del paciente), el tipo de muestra (relacionado con la localización de la infección), el fallecimiento, la neoplasia hematológica y el tratamiento previo con carbapenems y con aminoglucósidos. (Ver tabla 3).



**Los días entre admisión y aislamiento, el tipo de muestra (foco respiratorio), la presencia de neoplasia y el tratamiento previo con aminoglucósidos** son los factores de riesgo independientes asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems finalmente identificados en nuestro entorno hospitalario tras el análisis multivariante.

Al analizar cada una de las variables identificadas:

- **Días de estancia hospitalaria:** Los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, en media, tienen mayor número de días de estancia hospitalaria (media 50,22) frente al grupo sin resistencia (media 27,42). La estancia hospitalaria prolongada se asocia con una mayor probabilidad de colonización por bacterias resistentes, ya sea por transmisión cruzada durante el ingreso (persona a persona o a través del ambiente hospitalario) o por la aparición de mutantes resistentes tras tratamientos antibióticos prolongados (Bisson y cols, 2002).

- **Días entre admisión y el aislamiento:** Los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, en media, tienen mayor número de días entre admisión/ingreso y aislamiento (media 22,81) que el grupo sin resistencia (media 10,31). Un aumento de un día entre admisión y aislamiento, aumenta el riesgo de padecer resistencia a carbapenems un 3,8%. Estos resultados coinciden con estudios previos (Kohlenberg y cols, 2010; Montero y col, 2010) en los que se ha descrito como FR independiente.

- **Destino** (servicio de ingreso del paciente): dos fueron los servicios con diferencias estadísticamente significativas para la adquisición de resistencia a carbapenems: UCIS y hematología. En estos servicios los pacientes presentan características especiales, en cuanto a gravedad, pluripatología asociada, maniobras invasivas y presión antibiótica que favorecen la adquisición de aislamientos resistentes (Ferrer y cols, 2005).

- **Tipo de muestra:** Las muestras respiratorias, fueron las más frecuentes con aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems en nuestro trabajo. La no resistencia se asoció principalmente con muestras de piel y tejidos, seguido de orina. En concordancia con lo publicado en otros trabajos, los lugares más frecuentes de los aislamientos índice fueron tracto respiratorio (Montero y cols, 2010; Park y cols, 2011).

- **Fallecimiento:** En nuestro trabajo hemos recogido la mortalidad a los 30 días del aislamiento índice además de la variable fallecimiento. En múltiples estudios publicados se constata el aumento de la mortalidad en los pacientes con aislamientos de *P. aeruginosa* no sensible a carbapenems (PANSC), con tasas que oscilan entre el 30%/45% (Eagye y cols, 2009; Peña y cols, 2007b; Suárez y cols, 2009). Estos resultados no se han confirmado en nuestro estudio, ya que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre mortalidad a los 30 días y resistencia a carbapenems. Esto es así porque en estos estudios previos, uno de los factores que analizan es la "gravedad de la enfermedad del paciente" mediante distintos índices que permiten cuantificar el estado del paciente en un determinado momento, siendo

el índice de comorbilidad de Charlson y el APACHE II, dos de los más utilizados (Montero y cols, 2010). Esto ha sido una de las limitaciones de nuestro estudio al no estar implementados de forma rutinaria y registrados en nuestro hospital.

Sin embargo, en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que fallecen es significativamente mayor en los que poseen esta resistencia.

- **Neoplasia:** En nuestro estudio, un paciente con neoplasia incrementa 10,5 veces el riesgo de padecer resistencia a carbapenems. En diferentes estudios se describe la presencia de neoplasias como una de las comorbilidades asociadas con las infecciones por *P. aeruginosa* MDR (Tam y cols, 2010; Ohmagari y cols, 2005).

- **Tratamiento antibiótico previo:** el uso previo de antibióticos es un factor que se asocia a la multirresistencia de *P. aeruginosa* (Eagye y cols, 2009), siendo significativamente mayor en nuestro estudio el tratamiento previo con carbapenems (22,6% vs 3,8%) y con aminoglucósidos (37,7% vs 11,5%) en aquellos pacientes con *P. aeruginosa* resistente a carbapenems.

En nuestro estudio, tras el análisis multivariado, el tratamiento previo con aminoglucósidos incrementa el riesgo de padecer resistencia a carbapenems 4,2 veces.

Muchos son los estudios que hablan del papel que juega el uso previo de antibióticos como factor de multirresistencia. La mayoría señalan determinados grupos de antibióticos como FR desencadenantes de la resistencia. Así, por ejemplo en los estudios sobre FR implicados en la colonización por PANSC, destacó el uso previo de imipenem en pacientes portadores de estos microorganismos en el tracto gastrointestinal (Lepelletier y cols, 2010) y el uso previo de carbapenems y fluoroquinolonas en pacientes colonizados por PANSC en el tracto respiratorio (Peña y cols, 2007a). En otros estudios llevados a cabo en pacientes infectados o colonizados por PANSC, se describió como FR para la adquisición de estos microorganismos el uso previo de imipenem, piperacilina/tazobactam, vancomicina y/o aminoglucósidos (Harris y cols, 2002a).

- Pocos son los estudios que señalen como FR a alguna de las **variables demográficas** (Defez y cols, 2004; Oliver, 2009; Tacconelli y cols, 2009). En nuestro estudio el sexo, y edad (aún siendo casi una constante la edad avanzada) fueron variables en las que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre éstas y la adquisición de resistencia a carbapenems.

- Con la variable **“ámbito hospitalario”** se pretende discernir si el hecho de que el paciente haya estado en contacto con el ámbito hospitalario durante un periodo más amplio puede definirse como riesgo para la adquisición de resistencias. En nuestro estudio, las variables traslado desde otro centro o institución, número de ingresos previos y estancia previa en UCI durante el último año fueron variables en las que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

-Con respecto a la asociación entre **procedimientos invasivos** y la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, a diferencia de estudios publicados en los que se destaca la ventilación mecánica (Park y cols, 2011) y el uso de sonda vesical (Park y cols, 2011; Peña y cols, 2009) como FR asociados a la adquisición de PANSC.

Es recomendable tener precaución al extrapolar los resultados de otros estudios al propio hospital y seguir las recomendaciones formuladas por otros autores, que consideran que la aparición de microorganismos resistentes generalmente refleja la práctica clínica local, siendo necesario identificar los FR específicos de cada centro (Losifidis y cols, 2008; Lodise y cols, 2007). Así, con este trabajo hemos identificado los FR asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems con el objetivo de definir la epidemiología local en nuestro hospital.

## CONCLUSIONES

---

1. Los datos de sensibilidad antibiótica analizados ponen de manifiesto una alta tasa de resistencia de *P. aeruginosa* en nuestro hospital, con un elevado porcentaje de aislamientos MDR, XDR y resistentes a carbapenems.
2. Un 78,5% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico previo al aislamiento de *P. aeruginosa* lo que evidencia el uso masivo de antibióticos en nuestro hospital. Esta presión antibiótica seguramente favorece la selección de resistencias en *P. aeruginosa*.
3. Los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, de media, tienen mayor número de días de estancia hospitalaria.
4. Un aumento de un día entre admisión y aislamiento, aumenta el riesgo de padecer resistencia a carbapenems un 3,8%.
5. *P. aeruginosa* resistente a carbapenems aumenta la mortalidad de manera significativa. Las muestras más frecuentes con aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems fueron las respiratorias.
6. El porcentaje de pacientes con destino hematología y UCI, es significativamente mayor con aislamientos de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems.
7. El porcentaje de pacientes con neoplasia es significativamente mayor en las personas que tienen resistencia a carbapenems (9,3% vs 0%) e incrementa 10,5 veces el riesgo de presentar dicha resistencia.
8. El uso previo de antibióticos carbapenémicos, y aminoglucósidos es un factor que se asocia a la multirresistencia de *P. aeruginosa*, siendo significativamente mayor en nuestro estudio. El tratamiento previo con aminoglucósidos incrementa el riesgo de padecer resistencia a carbapenems 4,2 veces.
9. La identificación de los FR independientes asociados a la adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenems permiten establecer la epidemiología local en nuestro hospital.
10. Esta información puede ser útil y beneficiosa para disminuir la tasa de infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenems, servir como una herramienta en la práctica clínica, tanto para implementar intervenciones que controlen y disminuyan su aparición como para guiar a un tratamiento correcto, de la que sin duda el mayor beneficiado será el paciente.

## PERSPECTIVAS

---

Posteriormente a la realización de este trabajo presentado, pretendemos continuar con la recogida de datos para ampliar el estudio a todo el año 2013 y poder contar con más información, para seguir analizando las características de estos aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* en nuestro hospital.

Con todo ello, aportar datos que puedan ayudar al clínico en el mejor manejo de estos pacientes y reducir la elevada resistencia que, actualmente y desde hace unos años, constituye un problema de gran importancia en el HUMS.

# BIBLIOGRAFIA

---

Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L, Raiteri R, Di Perri G, Concia E. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect.* 2002 Oct;52(2):136-40.

Arabshahi K. S., Koohpayezade J. Investigation of risk factors for surgical wound infection among teaching hospitals in Tehran. *Int Wound J.* 2006 Mar;3(1):59-62.

Asencio MA, Carranza R, Huertas M. Antimicrobial resistance of the most frequently isolated microorganisms in the Hospital General La Mancha Centro between June 2009 and May 2010. *Rev Esp Quimioter.* 2012 Sep;25(3):183-8.

Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella species*: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 May;23(5):254-60.

Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006 Sep 1;43 Suppl 2:S49-56. Review.

Breathnach AS, Cubbon MD, Karunaharan RN, Pope CF, Planche TD. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in two hospitals: association with contaminated hospital waste-water systems. *J Hosp Infect.* 2012.Sep;82(1):19-24.

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan 1;48(1):1-12.

Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999. Jun;43(6):1379-82.

Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect.* 2004 Jun;57(2):112-8.

Cao B, Wang H, Zhu YJ, Chen MJ. [Risk factors and clinical outcomes of nosocomial infections caused by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2004 Jan;27(1):31-5.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).2013. Document M100-S24. Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.

Del Mar Casal M, Causse M, Rodríguez-López F, Casal M. [Antimicrobial resistance in clinical patterns of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Esp Quimioter.* 2012 Mar;25(1):37-41.

Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daurès JP, Sotto A. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect.* 2004 Jul;57(3):209-16.

Ding H, Yang Y, Wei J, Fan S, Yu S, Yao K, Wang A, Shen X. Influencing the use of antibiotics in a Chinese pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci.* 2008 Dec;30(6):787-93.

Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Risk factors and outcomes associated with isolation of meropenem high-level-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Aug;30(8):746-52.

EPINE.(2012).Estudio de Prevalencias de las Infecciones Nosocomiales 2012.Informe global de España. Sociedad Española de Medicina preventiva, Salud Pública e Higiene.

EPINE.(2013).Estudio de Prevalencias de las Infecciones Nosocomiales 2013.Informe global de España. Sociedad Española de Medicina preventiva, Salud Pública e Higiene.

El Amin N, Giske CG, Jalal S, Keijser B, Kronvall G, Wretling B. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*: alterations of porin OprD and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. APMIS. 2005 Mar;113(3):187-96.

El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2009 Aug;64(2):229-38.

Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, Woodford N. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. J Antimicrob Chemother. 2007 Feb;59(2):321-2.

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014 )

Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. J Hosp Infect. 2006 Sep;64(1):7-15

Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med. 2005.Sep;33(9):2003-9.

Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jul;48(7):2431-6.

Fresnadillo-Martínez MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, Martín-Del-Rey A, Rodríguez-Encinas A, Rodríguez-Sánchez G, García-Sánchez JE. [Mathematical modeling of antibiotic resistance: perspectives from a meta-analysis]. Rev Esp Quimioter. 2012 Sep;25(3):172-9.

Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin Infect Dis. 2005 Aug 15;41 Suppl 4:S276-8.

Furtado GH, Bergamasco MD, Menezes FG, Marques D, Silva A, Perdiz LB, Wey SB, Medeiros EA. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. J Crit Care.2009 Dec;24(4):625.e9-14.

García-Vidal C, Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. Eur Respir J. 2009 Nov;34(5):1072-8.

Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y; ReAct-Action on Antibiotic Resistance.Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli.Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):813-21.

Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, Pérez JL, Oliver A. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Dec;51(12):4329-35.

Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC, Morris G, Kaye KS, Johnson JA. Risk factors for piperacillin-tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Mar;46(3):854-8.

Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 1;34(3):340-5.

Henry D.A y Speert D.P, American Society for Microbiology (ASM). (2011). *Manual of clinical Microbiology*, Tenth Edition. Vol.2. *Pseudomonas* spp. 677-686.

Hidron AI(1), Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK; NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):996-1011.

Jones RN, Stilwell MG, Rhomberg PR, Sader HS. Antipseudomonal activity of piperacillin/tazobactam: more than a decade of experience from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2007). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Nov;65(3):331-4.

Jones M, Nielson C, Gupta K, Khader K, Evans M. Collateral benefit of screening patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: isolation of patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Am J Infect Control*. 2015 Jan;43(1):31-4.

Karlowsky JA, Adam HJ, Decorby MR, Lagacé-Wiens PR, Hoban DJ, Zhanel GG. In vitro activity of ceftaroline against gram-positive and gram-negative pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2837-46.

Karageorgopoulos DE, Falagas ME. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 Suppl 4:S55-62.

Kohlenberg A(1), Weitzel-Kage D, van der Linden P, Sohr D, Vögeler S, Kola A, Halle E, Rüden H, Weist K. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a surgical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2010 Apr;74(4):350-7.

Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, Trovillion E. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997 Sep;112(3):765-73.

Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Sep;27(9):893-900.

Lieberman D, Lieberman D. Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med*. 2003;2(6):459-68.

Lease ED, Zaas DW. Complex bacterial infections pre- and posttransplant. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Apr;31(2):234-42.

Lepelletier D, Cady A, Caroff N, Marraillac J, Reynaud A, Lucet JC, Corvec S. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Jan;66(1):1-6.

Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 1;34(5):634-40.



- Lodise TP, Miller CD, Graves J, Furuno JP, McGregor JC, Lomaestro B, Graffunder E, McNutt LA. Clinical prediction tool to identify patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Feb;51(2):417-22.
- López-Calleja, A.I; Ferrer, I.; Alcalá, L.; Delgado, P; Villuendas, M.C.; Palacián, P.; Martín, G.; Rezusta, A; High level of antimicrobial resistance of *Pseudomonas* spp. isolates in a haematology unit compared with the intensive care unit and other hospital units in Zaragoza, Spain. Poster session. ECCMID 2014
- Losifidis E, Antachopoulos C, Tsivitanidou M, Katragkou A, Farmaki E, Tsiakou M, Kyriazi T, Sofianou D, Roilides E. Differential correlation between rates of antimicrobial drug consumption and prevalence of antimicrobial resistance in a tertiary care hospital in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Jul;29(7):615-22.
- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Apr;15(2):194-222.
- Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: Current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Suppl 2:25-31.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar; 18(3):268-81.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of infectious Diseases 2014. The efficacy of treatment with two antipseudomonal antimicrobial agents versus monotherapy has not been definitively. Vol II. 2599-07.
- Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Jan; 109(3):39-45.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, et al. Guía de terapéutica antimicrobiana (2014 Ed. 24ª).
- Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, Van Laethem Y, Jacobs F, Lebecque P, Malfroot A, Tulkens PM, Van Bambeke F. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Jun;13(6):560-78.
- Miliani K, L'Héritau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P; Antimicrobial Surveillance Network Study Group. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect*. 2011 Apr;77(4):343-7.
- Montero M, Sala M, Riu M, Belvis F, Salvado M, Grau S, Horcajada JP, Alvarez-Lerma F, Terradas R, Orozco-Levi M, Castells X, Knobel H. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Mar;29(3):335-9.
- Muscarella LF. Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Apr;25(4):342-5.
- Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug;48(8):3086-92.

Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, Li J, Edeki T, Learoyd M, Das S. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jul 1. pii: dkv170.

Nouér SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FL, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3663-7.

Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, Hackett B, Perego C, Gonzalez V, Dvorak T, Hogan H, Hachem R, Rolston K, Raad I. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):205-12.

Oliver A. [Impact of dissemination of metallo-beta-lactamase-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals: present and future]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 May;27(5):255-6.

Onguru P, Erbay A, Bodur H, Baran G, Akinci E, Balaban N, Cevik MA. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for nosocomial infections. *J Korean Med Sci*. 2008 Dec;23(6):982-7.

Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, Perencevich EN, Harris AD. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Mar;51(3):839-44.

Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 1;38(5):670-7.

Pardo Serrano FJ, Tirado Balaguer MD, García Zúñiga ED, Granados Ortega J, Campos Aznar A, Moreno Muñoz R. [*Pseudomonas aeruginosa*: antimicrobial resistance in clinical isolates. Castellón 2004-2008]. *Rev Esp Quimioter*. 2010.Mar;23(1):20-6.

Park YS, Lee H, Chin BS, Han SH, Hong SG, Hong SK, Kim HY, Uh Y, Shin HB, Choo EJ, Han SH, Song W, Jeong SH, Lee K, Kim JM. Acquisition of extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms to carbapenems. *J Hosp Infect*. 2011 Sep;79(1):54-8.

Peña C, Suarez C, Tubau F, Gutierrez O, Domínguez A, Oliver A, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* producing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a Spanish hospital: clinical and epidemiological implications. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Oct;13(10):1026-9. Epub 2007 Jul 25.

Pestana M, Coentrão L, Santos-Araújo C, Dias C, Neto R. Effects of starting hemodialysis with an arteriovenous fistula or central venous catheter compared with peritoneal dialysis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012 Aug 23;13:88.

Peña C, Suarez C, Tubau F, Dominguez A, Sora M, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: factors influencing multidrug-resistant acquisition in non-critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 May;28(5):519-22.

Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 May;70(1):119-23.

Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, de la Torre MV, Sirvent JM, Bodi M. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Jun;27(6):1210-6.

- Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2009 Oct;12(5):476-81.
- Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008 Sep 22;168(17):1897-902.
- Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Oct;6(5):671-83.
- Sánchez-Gómez S, Lamata M, Leiva J, Blondelle SE, Jerala R, Andrä J, Brandenburg K, Lohner K, Moriyón I, Martínez-de-Tejada G. Comparative analysis of selected methods for the assessment of antimicrobial and membrane-permeabilizing activity: a case study for lactoferricin derived peptides. *BMC Microbiol*. 2008 Nov 11;8:196.
- Sánchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, García-Martínez J, Bouza E; Spanish Group for Study of *Pseudomonas aeruginosa*. Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: second national study (2003). *Rev Esp Quimioter*. 2007 Jun;20(2):222-9.
- Suárez C, Peña C, Tubau F, Gavalda L, Manzur A, Dominguez MA, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *J Infect*. 2009 Apr;58(4):285-90.
- Suárez C, Peña C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis*. 2010 Sep;14 Suppl 3:e73-8.
- Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Mantengoli E, Spanu T, Pan A, Corti G, Radice A, Stolzli L, Antinori S, Paradisi F, Carosi G, Bernabei R, Antonelli M, Fadda G, Rossolini GM, Cauda R. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4264-9.
- Tacconelli E, Cataldo MA. Identifying risk factors for infections: the role of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Jun;23(2):211-24.
- Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55.
- Tam VH, Chang KT, Abdelraouf K, Brioso CG, Ameka M, McCaskey LA, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):1160-4.
- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Feb;157(2):531-9.
- Vuotto F, Berthon C, Lemaitre N, Duhamel A, Balkaran S, Le Ray E, Micol JB, Faure K, Alfandari S. Risk factors, clinical features, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a case-control study. *Am J Infect Control*. 2013 Jun;41(6):527-30.
- Wang C, Cai P, Chang D, Mi Z. A *Pseudomonas aeruginosa* isolate producing the GES-5 extended-spectrum beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jun;57(6):1261-2

Yoo J, Sohn ES, Chung GT, Lee EH, Lee KR, Park YK, Lee YS. Five-year report of national surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from non-tertiary care hospitals in Korea (2002-2006). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Mar;60(3):291-4.

Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect*. 2005 Feb;59(2):96-101.

# ANEXOS

<u>DATOS DEMOGRAFICOS</u>	
Nº MUESTRA:	
CODIGO IDENTIFICACIÓN PACIENTE:	
SEXO: <input type="radio"/> H <input type="radio"/> M	
FECHA NACIMIENTO: EDAD ( años):	
PAIS PROCEDENCIA: <input type="radio"/> ESPAÑA <input type="radio"/> OTRO: <input type="radio"/> DESC	
<u>AMBITO HOSPITALARIO</u>	
TRASLADO OTRO CENTRO: <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
CENTRO PROCEDENCIA:	
INGRESO PREVIO (último año): <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> >=3	
CENTRO/SVO INGRESO PREVIO 1:	FECHA:
CENTRO/SVO INGRESO PREVIO 2:	FECHA:
CENTRO/SVO INGRESO PREVIO 3:	FECHA:
ESTANCIA PREVIA UCI (último año): <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	FECHA:
INSTITUCION CERRADA: <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC NOMBRE:	
<u>EPISODIO ACTUAL</u>	
FECHA INGRESO:	FECHA ALTA:
ESTANCIA HOSPITALARIA (días):	
SERVICIO INGRESO:	ORIGEN : DESTINO:
MOTIVO INGRESO:	
DIAS ENTRE ADMISION Y AISLAMIENTO: (Fecha recepción muestra-fecha ingreso)	
TIPO/LOCALIZACION INFECCION:	
FALLECIMIENTO: <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO	FECHA FALLECIMIENTO:
RELACION FALLECIMIENTO/EPISODIO: <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC <input type="radio"/> M7D <input type="radio"/> M30D	
CAUSA:	
<u>PROCEDIMIENTOS INVASIVOS</u>	
VENTILACION MECANICA	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
HEMODIALISIS	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
FIBROBRONCOSCOPIA	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
CATÉTER VENOSO CENTRAL	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
ALIMENTACIÓN PARENTERAL	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
SONDA NASOGASTRICA	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
SONDA VESICAL	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
CIRUGIA	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
<u>COMORBILIDADES</u>	
ENFERMEDAD CRONICA BASE	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC
DM	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC

<b>HTA</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>NEUTROPENIA</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>ENF GI/RENAL</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>VHC</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>VIH</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>ENFERMEDAD PULMONAR</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	<input type="radio"/> BQ <input type="radio"/> FQ <input type="radio"/> EPOC
<b>HABITOS TOXICOS</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	<input type="radio"/> TABACO <input type="radio"/> ALCOHOL <input type="radio"/> UDVP
<b>ITU PREVIA</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>INMUNODEPRESION</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>TX ORGANO SOLIDO</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>NEOPLASIA ORGANO SOLIDO</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>NEO HEMATOLOGICA</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>QUEMADO</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>TRAUMATISMOS</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>TTO INMUNOSUPRESOR</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<input type="radio"/> RT <input type="radio"/> QT <input type="radio"/> ESTEROIDES <input type="radio"/> TER. BIOLOGICA		
<b><u>TTO ANTIBIOTICO</u></b>		
<b>TTO ATB <u>PREVIO</u>:</b>	<input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> DESC	
<b>DURACION (días):</b>	Fecha inicio:	Días duración:
<input type="radio"/> Quinolonas:		Días:
<input type="radio"/> Carbapenems:		Días:
<input type="radio"/> B-lactamicos:		Días:
<input type="radio"/> Aminoglucósidos:		Días:
<input type="radio"/> Otros		Días:
<b>TTO ATB TRAS AISLAMIENTO <u>ACTUAL</u>:</b>		
<input type="radio"/> Quinolonas:		
<input type="radio"/> Carbapenems:		
<input type="radio"/> B-lactamicos:		
<input type="radio"/> Aminoglucósidos:		
<input type="radio"/> Otros:		
<input type="radio"/> Desconocido		

**Anexo 1.** Ficha de recogida de datos.