



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Factores de riesgo y frecuencia de infección/colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en la Unidad de Cuidados Intensivos.

*Risk Factors and Frequency of infection / colonization by Pseudomonas aeruginosa in the
Intensive Care Unit .*

AUTOR

Raúl Díaz-Usechi Laplaza

DIRECTOR

Jose Ramón Paño Pardo

Departamento y Área

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Curso académico 2015-2016

ÍNDICE

I. Resumen.....	4
II. Antecedentes y situación actual.....	6
• II.1. Microbiología de <i>P. aeruginosa</i>	6
▪ II.1.1. Características generales.....	6
▪ II.1.2. Patogenia.....	6
• II.2 Epidemiología.....	8
▪ II.2.1. Generalidades.....	8
▪ II.2.2. Sensibilidad/Resistencia a los antibióticos.....	11
▪ II.2.3. Control de las resistencias.....	12
• II.3. Factores de riesgo para la adquisición de la infección y mortalidad.....	13
• II.4. Diagnóstico.....	16
• II.5. Manifestaciones clínicas.....	16
• II.6. Tratamiento.....	18
▪ II.6.1. Tratamiento.....	18
▪ II.6.2. Monoterapia/Terapia combinada.....	18
• II.7. Situación en el HCU.....	20
III. Hipótesis y Objetivos del Estudio.....	21
• III.1. Hipótesis.....	21
• III.2. Objetivo principal.....	21
• III.3. Objetivos secundarios.....	21
IV. Métodos.....	22
• IV.1. Diseño.....	22
• IV.2. Ámbito temporal y espacial	22
• IV.3. Pacientes. Criterios de inclusión y exclusión.....	22
• IV.4. Tamaño de la muestra.....	23
• IV.5. Variables.....	23
• IV.6. Recogida de datos.....	27
• IV.7. Análisis de datos.....	28
• IV.8. Aspectos éticos.....	29
V. Plan de trabajo.....	30
• V.1. Fases del proyecto.....	30
• V.2. Cronograma	31

VI. Análisis de la propuesta.....	32
• VI.1. Justificación e importancia del proyecto.....	32
• VI.2 .Metodología y limitaciones del estudio.....	33
▪ VI.2.1. Metodología.....	33
▪ VI.2.2. Limitaciones del estudio.....	34
• VI.3. Limitaciones logísticas como estudiante.....	35
VII. Bibliografía.....	36
VIII. Anexo.....	39

I. Resumen

Se pretende analizar la situación actual de las infecciones nosocomiales causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Para ello se ha realizado un proceso de revisión bibliográfica y posterior presentación de los datos obtenidos.

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) representa uno de los patógenos más frecuentes causante de infección nosocomial y al que se le ha atribuido una mayor mortalidad global. Los factores de riesgo para la infección son comunes con el resto de microorganismos aunque se ha observado una variación en el tiempo sobre la importancia de cada uno de ellos. Pese que las manifestaciones clínicas de infección por *Pseudomonas* son en general inespecíficas, las más frecuentes son respiratorias y urinarias. Se han hallado altas tasas de cepas resistentes lo que ha provocado un debate entre la modalidad de tratamiento más adecuado, no llegando a fijarse un protocolo fijo y aceptando ambas opciones.

Revisados los antecedentes sobre el tema se ha procedido al diseño de la memoria de una propuesta de proyecto de investigación para la identificación de los factores de riesgo predisponentes a la infección por *Pseudomonas* en la UCI del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (HCU) siguiendo la guía para su solicitud en la convocatoria de ayudas de proyectos de investigación en salud del Fondo de Investigación en Salud (FIS).

Se optó por el desarrollo de un estudio de casos-control en el que se compara un grupo de sujetos que han desarrollado la enfermedad con un grupo que no lo ha hecho, estimando a posteriori las diferencias en la exposición. Partiendo de una serie de hipótesis y objetivos, se procedió a la descripción de la metodología y diseño del estudio analítico observacional así como las fases de su desarrollo para su puesta en marcha. Se concluirá analizando la propuesta, justificando la importancia de su realización además de las limitaciones existentes.

Palabras Clave: Riesgo, Frecuencia, Infección, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, Mortalidad, Epidemiología, Unidad cuidados intensivos (UCI), Resistencias, Sensibilidad.

I. Abstract

It aims to analyze the current situation of nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive Care Unit (ICU) . For this it has done a literature review process displaying the data.

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) represents one of the most common pathogens causing nosocomial infection and has been attributed a higher overall mortality. Risk factors for infection are common with other microorganisms although there has been a change over time about the importance of each. Although the clinical manifestations of infection by *Pseudomonas* are generally nonspecific, the most common are respiratory and urinary tract. They have found high rates of resistant strains which has caused a debate between the mode most appropriate treatment, not reaching set a fixed protocol and accepting both options.

Reviewed the background on the subject proceeded to design the memory of a proposed research project to identify the predisposing risk factors for *Pseudomonas* infection in the ICU of the University Blesa Clinical Hospital Lozano de Zaragoza (HCU) following the guide for your application in the call for aid projects in health research health research Fund (FIS).

We opted for the development of a case-control study in which a group of subjects who have developed the disease with a group that has not done so, estimating a posteriori the differences in exposure compared. Starting from a number of assumptions and objectives, we proceeded to the description of the methodology and analytical observational study design and development phases for its implementation. It will conclude by analyzing the proposal, justifying the importance of implementation in addition to the existing constraints.

Keywords: Risk, Frequency, infection, *Pseudomonas aeruginosa* multiresistant, Mortality, Epidemiology, intensive care unit (ICU), resistance, sensitivity.

II. Antecedentes y situación actual

II.1. Microbiología de *P. aeruginosa*

II.1.1 Características generales

El genero *Pseudomonas* se conforma por bacilos gramnegativos aerobios estrictos, no formadores de esporas, catalasa positivos (habitualmente oxidasa positivos también), no fermentadores de la glucosa u otros hidratos de carbono, y que poseen movilidad a través de flagelos polares¹. Mediante estudios de homología de rRNA se han clasificado diferentes especies que componen el mismo genero. De entre todas ellas, la especie *P. aeruginosa* destaca como patógeno oportunista sobre las demás por su importancia clínica. De hecho, es infrecuente encontrar otro tipo de especies dentro del ámbito hospitalario.

II.1.2 Patogenia

Para que se produzca la infección se requieren varias condiciones: la susceptibilidad del huésped, la virulencia del microorganismo invasor, y un ambiente propicio para el crecimiento y propagación de la bacteria.

La interrupción de las barreras mecánicas de defensa como piel o mucosas es una constante que predispone a la infección grave por *P. aeruginosa*, ya sea debido a lesiones importantes en los tejidos (quemados) o a su interrupción (dispositivo o técnica invasiva). Es característico del paciente tipo que ingresa en una UCI, con un compromiso vital reversible, la presencia de dispositivos invasivos. De hecho, es habitual que sea portador de varios dispositivos de manera simultánea como catéteres periféricos y centrales, sondas vesicales, sondas nasogástricas, tubos endotraqueales, etc. A ello debemos sumarle la posible procedencia quirúrgica del paciente con su respectiva herida quirúrgica, o la mala situación clínica (tanto en el momento de ingreso como en algunas otras ocasiones la basal).

Las infecciones oportunistas por *Pseudomonas* dependen también en buena medida del estado del sistema inmune del huésped, por lo que se producen con mayor frecuencia en pacientes malnutridos, diabéticos, leucopénicos (neutropenia principalmente), trasplantados o inmunodeprimidos por otros motivos al ser sometidos al tratamiento con antineoplásicos, glucocorticoides o antibioterapia.

Los **factores de virulencia** que propician su colonización y posterior infección son la capacidad de adherirse tanto a células epiteliales como inertes mediante la utilización de *phili* y adhesinas, además de la producción de una matriz mucoide de exopolisacárido importante para el crecimiento de biopelículas, siendo menos susceptibles a antibióticos y al sistema inmune. Otra característica importante es la producción de exotoxinas, como la elastasa y proteasa (enzimas proteolíticas necrosantes) que son capaces de inactivar de inmunoglobulinas, complemento y citocinas. La toxicidad local y sistémica está asociada a la inhibición de la síntesis de proteínas mediante la exotoxina A y exotoxina S, responsables de las lesiones primarias y metastásicas².

Los mecanismos de patogenicidad de *P. aeruginosa* pueden actuar a diversos niveles³. (Tabla 1)

1) Adhesión y fijación: colonización de los tejidos facilitando la formación de biopelículas.
2) Lesión infectante local: etapa en la que actúan las enzimas proteolíticas necrotizantes causando una necrosis tisular local, seguida de la diseminación de la infección.
3) Paso al torrente sanguíneo y producción de exo/endotoxinas: aparición de la sintomatología propia del shock endotóxico, como oliguria, leucopenia, fiebre, hipotensión, coagulación intravascular diseminada (CID) y distrés respiratorio.

Tabla 1. Patogenicidad de *P. aeruginosa*: descripción de la secuencia de patogenicidad de *P. aeruginosa*.

Es importante diferenciar el concepto de **colonización e infección**, ya que condicionan el abordaje terapéutico, o el propio pronóstico del paciente. Definiremos como colonización a la situación en la que se aíslan microorganismos en órganos o líquidos biológicos sin presencia de signos, síntomas u otros datos de infección. Para la definición de infección se requiere la presencia de signos clínicos, analíticos o radiológicos compatibles, además de su detección microbiológica⁴. La mayoría de las cepas aisladas en UCI corresponden a colonizaciones, que sin causar inicialmente manifestaciones clínicas, predisponen a la infección o diseminación por la unidad⁵.

P. aeruginosa es un microorganismo ubicuo; puede sobrevivir en multitud de condiciones ambientales, al tener unos requerimientos nutritivos mínimos y ser capaz de degradar los compuestos orgánicos mediante sus enzimas para poder nutrirse². Esta capacidad de adaptación al medio le confiere una mayor transmisibilidad, además de su ubicuidad. *P. aeruginosa* puede encontrarse en diferentes tipos de ambientes pero tiene

una especial predilección hacia lugares húmedos. Es por ello que como varios autores declaran, se ha observado la presencia de *P.aeruginosa* en prácticamente todos los objetos que contuviesen agua o humedad en el ámbito hospitalario (soluciones, desinfectantes, nebulizadores, sistemas de aspiración, humidificadores de oxígeno, respiradores de ventilación mecánica, equipos de suero, material ortopédico...). Es necesario tener en cuenta que todos estos ambientes y dispositivos pueden actuar como reservorio o como fuente de contaminación para el personal sanitario y pacientes pudiendo ser responsables de la perpetuación de brotes en Unidades de Cuidados Intensivos. Este tema fue debatido en el ECCMID2016 (*European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), celebrado en Abril de 2016 en Ámsterdam, en el que se discutió sobre la trasmisión de *P.aeruginosa* a través del agua en instituciones sanitarias, habiendo sido ya demostrada en algunos puntos.

II.2. Epidemiología

II. 2.1 Generalidades

La frecuencia de *P.aeruginosa* en infecciones adquiridas en la comunidad es muy baja dado que, aunque posible, no suele formar parte de la flora microbiana natural en personas sanas. Sin embargo, como ya describía en los años 80 del siglo pasado Verger *et al.*⁶ la colonización del personal sanitario varía en dependencia del servicio y tipo de trabajo analizado.

El estudio EPINE^{7,8} (*Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España*) lleva realizándose desde 1990, desarrollado por 276 hospitales participantes y con 57.142 pacientes incluidos. En él se observa como *P. aeruginosa* se sitúa como tercer patógeno mas frecuente causante de infección nosocomial (Figura 1).

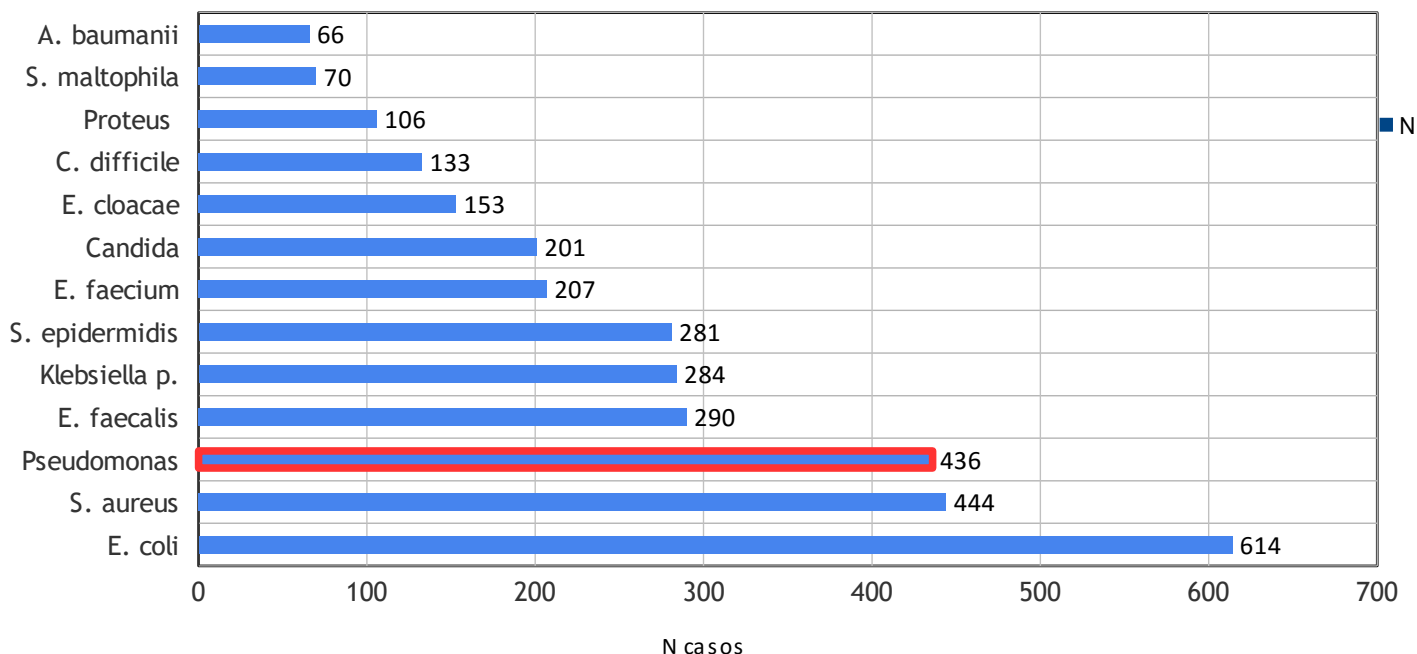


Figura 1. Frecuencia de los microorganismos aislados causantes de infección nosocomial en el Estudio EPINE⁷.

Respecto a la distribución de los pacientes que desarrollaron una infección nosocomial durante su ingreso, la UCI contribuye con un porcentaje muy pequeño a la prevalencia total en comparación al resto de servicios⁸, por lo que la importancia epidemiológica sobre las infecciones nosocomiales cobra un especial interés cuando observamos la prevalencia dentro de la propia unidad. Como se observa en la Figura 2, la prevalencia de las infecciones nosocomiales en UCI es del 26,8%, condicionando que uno de cada cuatro pacientes ingresados en la unidad padezcan una infección nosocomial⁸, mientras que si observamos su contribución al total de infecciones nosocomiales representa el 3,34%.

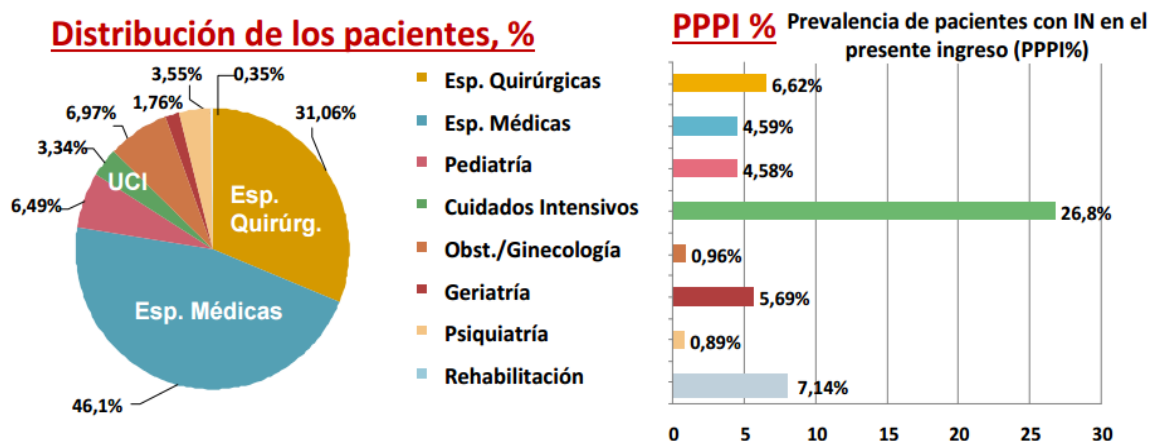


Figura 2. Distribución y prevalencia de los casos por servicio⁸.

Varios estudios han mostrado que *P.aeruginosa* es el bacilo gramnegativo más frecuentemente aislado en la UCI^{9,10}. Tal y como exponen Molina-Cabrillana et al⁹ a través de su estudio de vigilancia realizado durante 6 años en una UCI pediátrica, *P.aeruginosa* constituye el 11,16% de las infecciones nosocomiales en dicha unidad. Resultado equiparable al obtenido por Ruano et al¹⁰ en una UCI convencional.

En diversos estudios se ha concluido que en los casos de neumonía tardía adquirida por ventilación mecánica, *P.aeruginosa* constituye el principal germen causante, tanto en la UCI convencional como en la pediátrica^{11,12,13,14}. Del mismo modo, un estudio de 2013 realizado en varios hospitales españoles concluye que la *P.aeruginosa* es el patógeno que más se relaciona con las neumonías tardías asociadas a ventilación mecánica, y que es el segundo microorganismo en frecuencia responsable de las infecciones urinarias asociadas al sondaje vesical¹³. También observan que es el tercero en frecuencia en las bacteriemias asociadas a catéteres¹³.

El estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (registro ENVIN-HELICS)¹⁴ en su informe de 2015 aporta información de 23907 pacientes atendidos en 198 UCI españolas, y coincide con los estudios anteriores al obtener resultados similares. Respecto a los microorganismos aislados en las principales infecciones intra UCI concluyeron que *P. aeruginosa* fue el segundo microorganismo más frecuentemente aislado en un 12,93% de los casos, y también el más frecuente asociado a neumonías identificándose en un 21,09 % de los casos como responsable. En cuanto a las infecciones asociadas a sonda vesical y catéteres venosos, en este caso, los resultados del registro ENVIN le atribuyen un tercer y quinto puesto en cuanto a frecuencia para cada una de las situaciones analizadas.

A nivel internacional, el *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units (the extended prevalence of infection in intensive care EPIC II study)*¹⁵, realizado en 1472 servicios de UCI Europeos, también sitúa la *P. aeruginosa* como uno de los patógenos más frecuentes en UCI, compartiendo el primer puesto con *S. aureus*.

II.2.2 Sensibilidad/Resistencia a los antibióticos

Las resistencia a los antibióticos por parte de *P. aeruginosa* se clasifican en:

1) **Resistencia intrínseca**: aparece en todas las cepas independientemente de su exposición a los diferentes factores. 2) **Resistencia adquirida**: inducción de una resistencia inestable sin cambios en el genotipo secundario a la exposición a antibióticos.

Independientemente del tipo de resistencia, la inclusión de nueva información genética se produce a través de plásmidos, mecanismos de control o mutaciones, gracias a la gran facilidad para desarrollar mutaciones cromosómicas y adquirir material genético exógeno que posee *Pseudomonas*. Por otro lado, según su mecanismo, la resistencia de *P.aeruginosa* a antibióticos puede deberse diversos mecanismos (Tabla 2).

I. Alteración (disminución) de la permeabilidad de la membrana externa a los antibióticos (p. ej. porinas)
II. Expulsión activa de los antibióticos del citoplasma de <i>P. aeruginosa</i> (p. ej bombas de eflujo).
III. Producción diferentes enzimas con capacidad de hidrolizar los antibióticos (p. ej. B-lactamasas y acetilasas).

Tabla 2. Mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa se caracteriza por presentar una resistencia intrínseca a un amplio grupo de antimicrobianos, entre los que podemos incluir a algunas penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, y muchas de la tercera generación (excepto ceftazidima), tetraciclinas, cloranfenicol, cotrimoxazol y rifampicina. Las resistencias al resto de antibióticos es adquirida y puede dar lugar a resistencias cruzadas¹⁶.

El aumento de la resistencia a los microbianos de las bacterias aisladas en ambientes hospitalarios es un reconocido problema de Salud Pública. Fariñas et al.¹⁷ presentan en la Figura 3 los datos de sensibilidad de *P.aeruginosa* en España. A través de su estudio multicéntrico, observan que el 34% de las cepas aisladas en nuestro país eran resistentes a 1/2 antimicrobianos, y que el 33% eran multirresistentes, incluyendo a un 10% con resistencia extrema. A continuación en la Figura 4 se muestran los datos de los resultados de sensibilidad obtenidos en el *estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (registro ENVIN-HELICS)* en su informe de 2015¹⁴.

%Resistencia en cepas causantes de Bacteriemia.

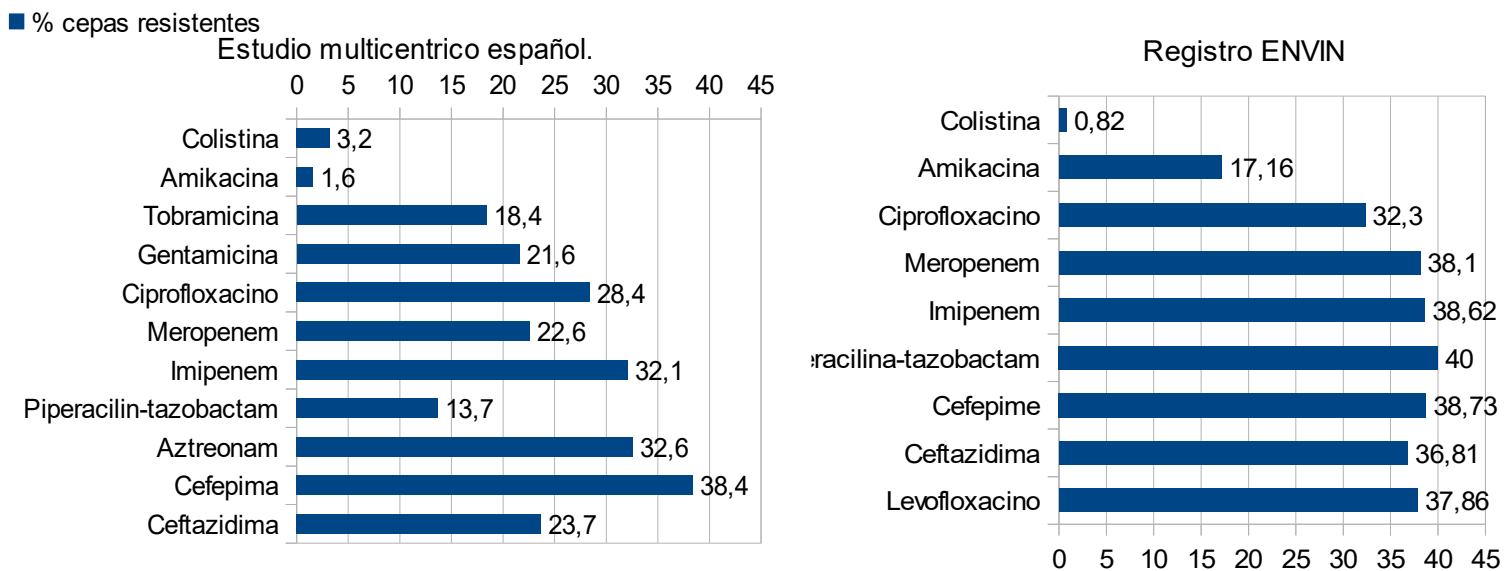


Figura 3 y 4. Porcentaje de cepas resistentes causantes de bacteriemia a diferentes antibióticos. (A la izquierda resultados del estudio multicéntrico, a la derecha resultados estudio ENVIN).

Un estudio sobre las cepas productoras de carbapenemasas en España revela cómo su prevalencia ha ido en aumento constatándose el primer brote en Barcelona en el año 2007¹⁸. Del mismo modo, Asencio et al.¹⁹ expone los resultados de otro estudio como hasta un 17,4% de las cepas de *P.aeruginosa* fueron resistentes al imipenem.

A nivel del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, en un estudio publicado en 2015, se encontró un 69,3% de cepas resistentes a algún grupo de antibióticos. Un 17,8 fue resistente a tres grupos, un 22,1% solo fue sensible a uno o dos grupos de antibióticos, y un 38,5% fue resistente a carbapenems²⁰.

2.3 Control de la resistencia a los antibióticos

El control de la resistencia a los antibióticos en la UCI se fundamenta en dos puntos: 1) **Control en la antibioterapia**, 2) **Control de la transmisión cruzada**.

Se debe prevenir la transmisión de cepas cruzadas mediante la identificación de portadores, para proceder a su aislamiento y tratamiento. También es importante vigilar la aparición de cepas multirresistentes para el control de brotes, además del uso de antibióticos y su duración para evaluar si el consumo real de antibióticos se ajusta a las políticas de uso adecuadas²¹.

II.3. Factores de riesgo para la adquisición de la infección y mortalidad

Los factores de riesgo para la adquisición de una infección por *P.aeruginosa* en la UCI (Figuras 5 y 6)²² los podemos clasificar en Intrínsecos y exógenos.

Los **factores de riesgo intrínseco** serán aquellos inherentes al propio enfermo y que aumentarán la predisposición para desarrollar una infección. Además de incluir la edad y sexo del paciente, consideraremos las patologías concomitantes que pueda presentar. Entre la comorbilidades asociadas destacaremos las enfermedades crónicas, estados de inmunodepresión, neoplasias, y enfermedades pulmonares (EPOC, fibrosis quística, bronquiectasias...)

Dentro de los **factores exógenos**, relacionados con el entorno del paciente, incluiremos aquellos derivados de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos a los que se someta el paciente (broncoscopias, cirugía, catéteres venosos, ventilación mecánica, antibioterapia previa...). Debido a las características de los pacientes de la unidad, una alta proporción de ellos estarán sometidos a varios factores de este tipo.

Características de los pacientes ingresados con bacteriemia en UCI

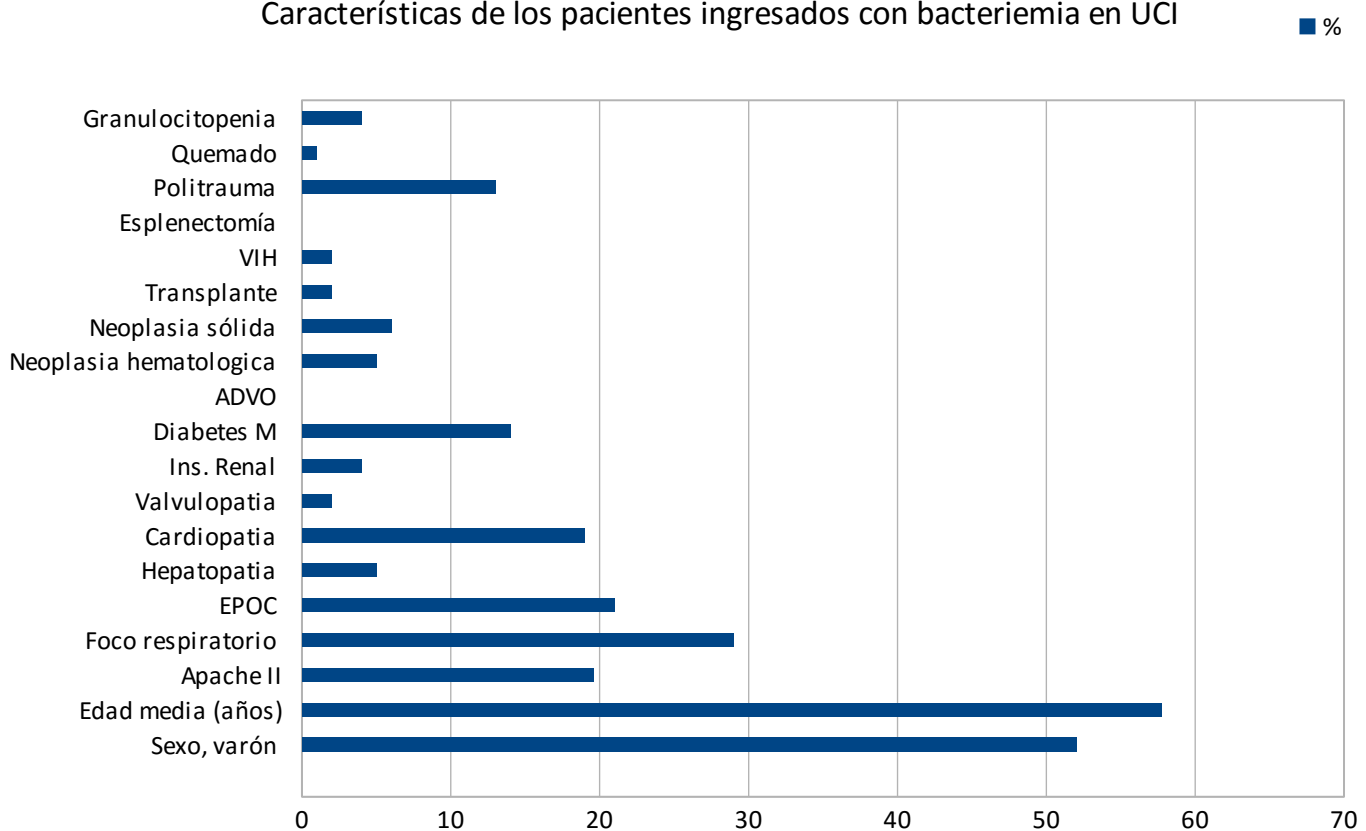
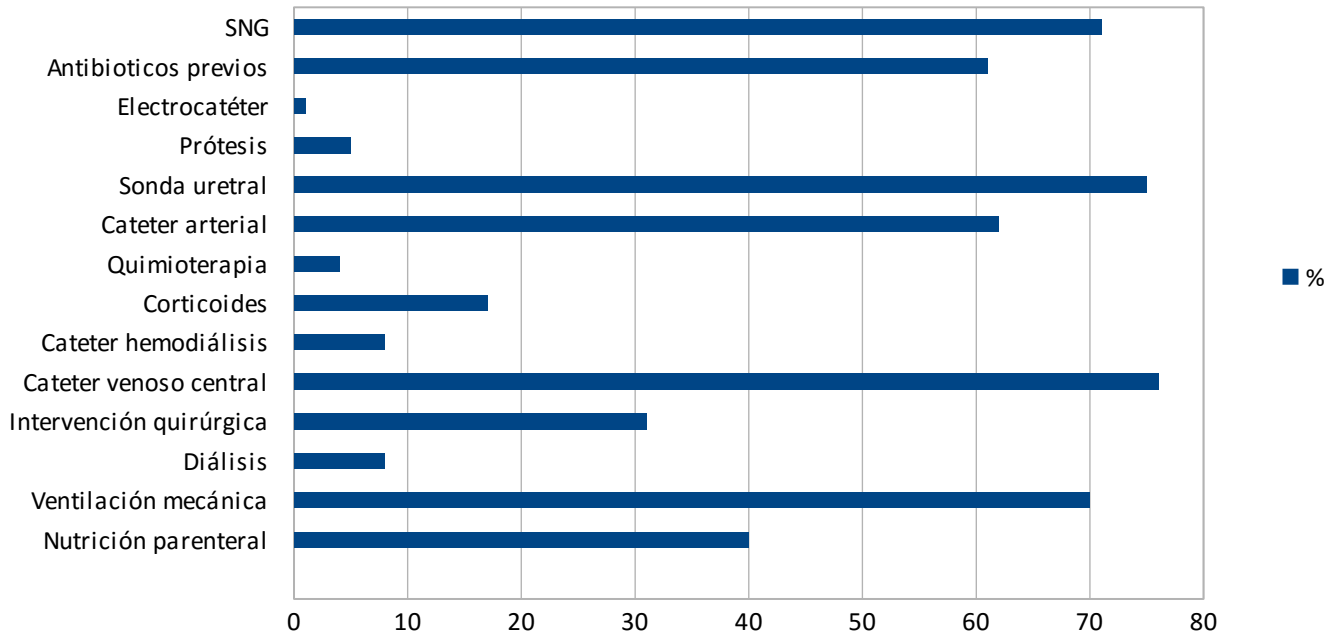


Figura 5. Frecuencia de factores de riesgo intrínsecos asociados a bacteriemias en UCI .

Características de los pacientes ingresados con bacteriemia en UCI



22

Figura 6. Frecuencia factores de riesgo extrínsecos asociados a bacteriemias en UCI.²²

Un factor a tener en cuenta, como relata Vela et al. en su estudio²⁰ sobre los factores de riesgo asociados a la adquisición de *Pseudomonas* multiresistente, será el tiempo de estancia hospitalaria. A mayor permanencia, se asocia mayor probabilidad de colonización por bacterias resistentes que pueden permanecer activas debido a la transmisión cruzada (mediante pacientes, personal sanitario, o ambiente hospitalario). En los resultados de su estudio, destacan la alta frecuencia de pacientes tratados con antibióticos previamente (110 pacientes de 140 casos; es decir, un 78.5%), e identifican como variables asociadas para la adquisición de la infección los días de estancia hospitalaria, el tipo de muestra recogida (origen respiratorio) o la presencia de neoplasia. Sin embargo, no encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa con las variables demográficas (sexo, edad).

Pese que todos estos factores de riesgo son comunes para al resto de infecciones nosocomiales en UCI, Álvarez-Lerma et al.²³ destacan como factores especialmente significativos para la infección por *P.aeruginosa* y que son capaces de influir en la evolución de las bacteriemias en su estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI: presencia de foco respiratorio, shock al ingreso en UCI, CID, síndrome de distrés respiratorio, insuficiencia renal y hepática, tratamiento inadecuado y respuesta a la infección.

En otro de sus estudios, Álvarez-Lerma et al²² analiza en su estudio la mortalidad debida a bacteriemia en función del microorganismo causante. Observaron como la mortalidad de los pacientes en los que se identificó *P. aeruginosa* fue del 50,6%, mientras que la de las bacteriemias debidas a otros patógenos fue del 38,6%.

Como conclusión los dos factores de riesgo que presentaron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad y un peor pronostico fueron las infecciones de foco respiratorio o la presencia de shock séptico²³. Puede observarse en la Figura 7²³ la frecuencia de fallecidos y vivos tras una infección en la unidad de UCI.

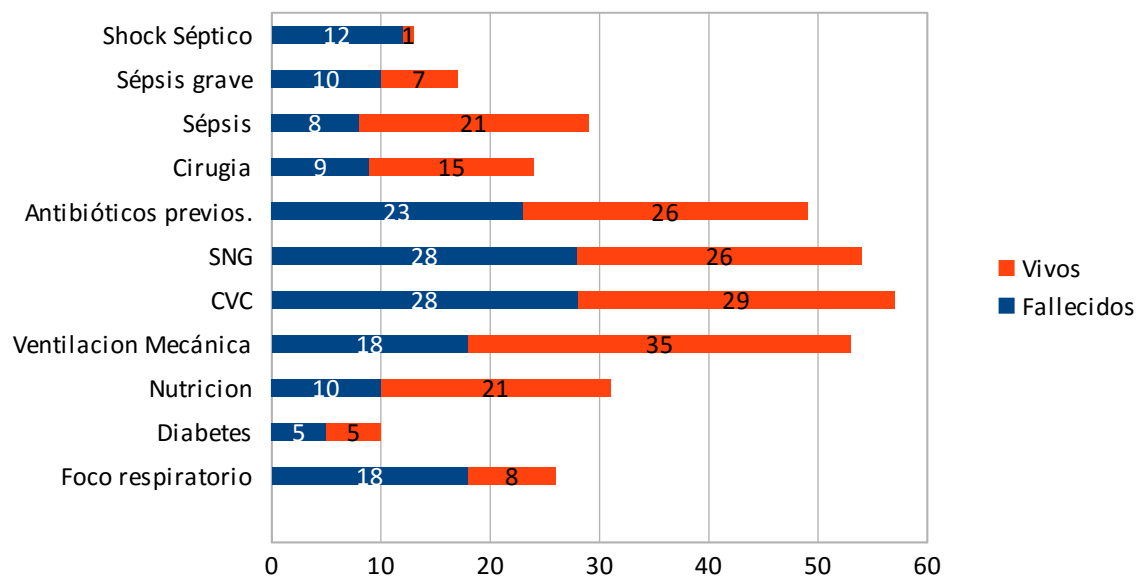


Figura 7. Frecuencia de fallecidos-vivos en función del factor de riesgo tras infección en UCI.

Resulta comprensible la variación de la importancia de cada factor de riesgo a lo largo de los años. Antiguamente los factores endógenos presentaban mayor relevancia debido a la alta incidencia de enfermedades neoplásicas, infección por VIH y trasplantes. Sin embargo, en la actualidad cobran mayor trascendencia los factores exógenos debido al avance en la tecnificación por parte de la UCI, con un mayor empleo de dispositivos y técnicas invasivas, así como una mayor supervivencia, lo que condiciona una mayor estancia en la unidad. Si observamos la Figura 6, observamos como un alto porcentaje de los casos analizados presentaban alguno de los factores de riesgo exógenos.

Del mismo modo, la mortalidad ha disminuido enormemente. En los años 50 se llegó a documentar una tasa de mortalidad del 97% ^{23,24}. Este cambio ha sido posible gracias a un mejor uso de los antibióticos, que a su vez son cada vez más activos frente a éste patógeno, además del empleo de medidas de soporte vital y mejoras en la detección de neoplasias en fases precoces.

II.4. Diagnóstico

El aislamiento de *Pseudomonas* en lugares estériles debe considerarse siempre como clínicamente significativo, mientras que en localizaciones que no consideramos estériles debe ser significativo si se asocia a manifestaciones clínicas o a determinados factores de riesgo del paciente. Esto cobra especial interés en pacientes intubados y sometidos a ventilación mecánica, ya que un diagnóstico precoz junto con un tratamiento agresivo y adecuado disminuye la mortalidad²⁵.

Cuando se sospecha una infección en la UCI, se debe identificar al patógeno de la manera más precoz posible. Se puede realizar mediante un diagnóstico bacteriológico específico aislando el germen en un cultivo, o bien mediante su identificación con técnicas de tinción.

Se puede tomar una muestra en la región infectada, o bien en hemocultivos, urocultivos o muestras de LCR. También podrían tomarse muestras bajo las escaras de quemaduras, del pus extraído por punción-aspiración directa de un absceso o derrame pleural, de un cepillado bronquial o punción trans-torácica.

II.5. Manifestaciones clínicas

En una UCI las complicaciones infecciosas (sean o no postoperatorias) constituyen una causa común de morbimortalidad y por ello es de vital importancia su diagnóstico y tratamiento precoz²⁵.

Las **manifestaciones clínicas** que puede presentar una infección por *P. aeruginosa* son tan variadas como los sistemas que puede alterar, pudiendo manifestarse pues como infecciones respiratorias (neumonía aguda y crónicas de las vías respiratorias), urinarias, piel y partes blandas (estigma gangrenoso, pioderma, foliculitis, dermatitis), gastrointestinales (enterocolitis necrosante, infección perirectal), bacteriemias, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central (Meningitis, absesos cerebrales), oído, oculares u osteoarticulares (pioartrosis estenoarticular, osteomielitis)²⁰.

Las infecciones más frecuentes serán las respiratorias, urinarias y asociadas al uso de catéteres. Dentro de las neumonías asociadas a ventilación mecánica podemos distinguir entre neumonía precoz o tardía (en función de su aparición antes del quinto día). *Pseudomonas* es el patógeno que con más frecuencia causa las neumonías tardías^{9,10,11,12}. La intubación actúa como un cuerpo extraño permitiendo la formación de un glicocalix que crea un microambiente protector donde la penetración antibiótica es pobre (Figura 8). Clínicamente es indistinguible de una neumonía causada por otro patógeno, por lo que la sintomatología será inespecífica (fiebre, tos, expectoración purulenta, leucocitosis, hipoxia). Es imprescindible el diagnóstico microbiológico mediante la obtención de cultivos cuantitativos a través del aspirado traqueal, lavado broncoalveolar o cepillado.

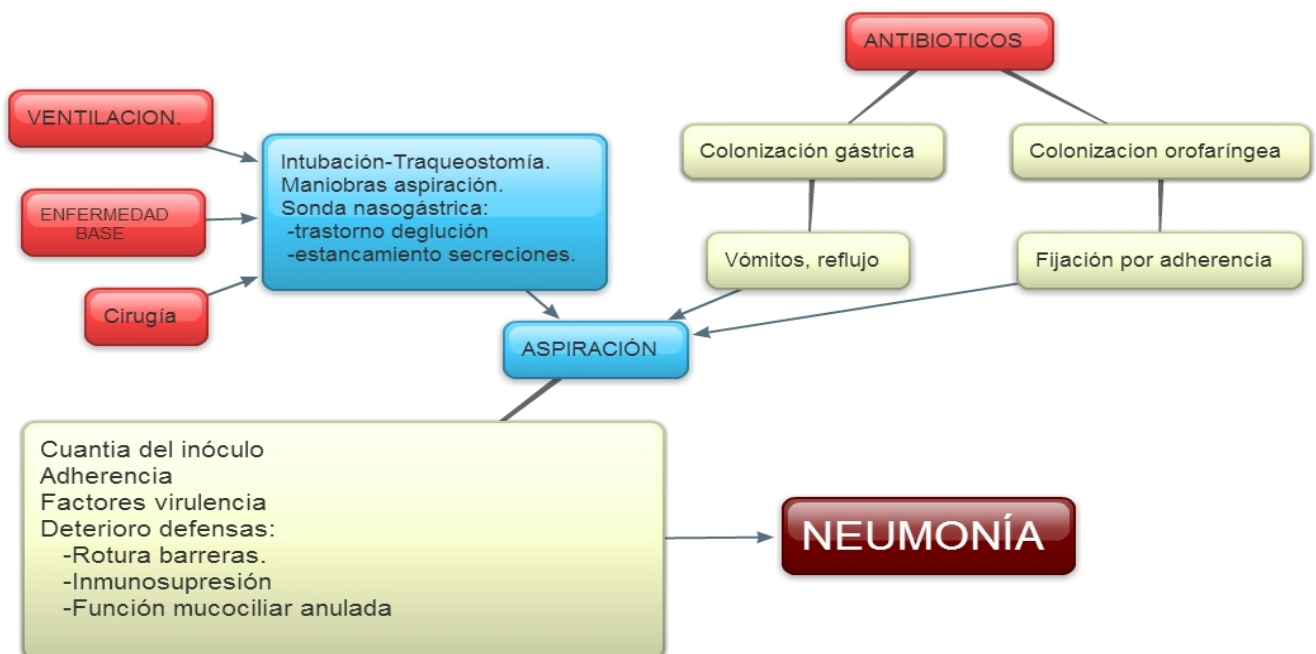


Figura 8. Patogenia infección respiratoria por *Pseudomonas* asociada a ventilación mecánica.

Por otro lado, las infecciones urinarias se asocian a la manipulación de la vía urinaria, cirugías u obstrucciones. No podemos olvidarnos de la colocación de catéteres venosos periféricos y centrales y de su manipulación mediante infusión de fluidos y nutrición. Esto supone una vía para la penetración directa del microorganismo al torrente³.

II.6. Tratamiento

II.6.1 Tratamiento

El tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* resistente debe seleccionarse en función de los resultados de sensibilidad obtenidos en el antibiograma. Así, podremos seleccionar los antibióticos a los que sea mas sensible la cepa aislada. La producción de metalo-beta-lactamasas que inactivan muchos antibióticos beta-lactámicos (excepto el aztreonam), supone que este grupo quede descartado del tratamiento, incluyendo penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, y muchas de la tercera generación (excepto ceftazidima). Del mismo modo se descarta las tetraciclinas, el cloranfenicol, el cotrimoxazol y la rifampicina.

La colistina, una molécula descubierta hace más de 50 años, fue retirada debido a su alta nefrotoxicidad. Actualmente está siendo objeto de un gran interés, incluso como tratamiento en aerosol^{26,27} o en cremas de colistina al 0,1% (en úlceras infectadas)²⁸, debido a que posee un mecanismo de acción relacionado con la alteración de la membrana citoplasmática, por lo que se producen pocas resistencias cruzadas con otros agentes antipseudomónicos.

Como se ha observado en el apartado anterior, la infección puede originarse en diversos sistemas, lo que condiciona además de las resistencias, la elección del tratamiento. Para la elección del tratamiento pueden seguirse las recomendaciones actuales del año 2016 obtenidas de la guía de tratamiento antimicrobiano empírico elaborada por el *Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) del HCUZ*²⁹.

II.6.2 Monoterapia/Terapia combinada

La similitud clínica de la infección y el incremento de las resistencias en los últimos años crea el riesgo de tratar una infección por *P.aeruginosa* con antibióticos inactivos frente a ella hasta que se lograra obtener los resultados de los cultivos de y de la sensibilidad al tratamiento.

Es por ello que se ha debatido ampliamente el beneficio del uso de un tratamiento combinado frente a la monoterapia³⁰. En un meta-análisis³¹ realizado en el año 2013 sobre los estudios prospectivos y retrospectivos existentes no se llegó a encontrar diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre la terapia combinada y la monoterapia, no ofreciendo ninguna de ellas beneficios adicionales independientes. En uno de los estudios analizados se sugiere que la terapia combinada es superior a la monoterapia debido a que el 86% de los pacientes que fueron tratados en monoterapia, recibieron solo un aminoglucósido, fármaco que actualmente no se considera como terapia óptima y está asociado con un aumento de la mortalidad.

En contrapartida, otro estudio sí que reveló una mortalidad significativamente reducida después de la terapia combinada. Como conclusión, el tratamiento combinado tiene un mayor beneficio al poder ser utilizado como terapia empírica, con mayor sinergia y prevención de las resistencias. Cabe destacar que el uso de una terapia adecuada y dirigida en cualquiera de las dos modalidades no afecta a la tasa de mortalidad.

Vardakas et al ³². (2013) indican del mismo modo que el uso inadecuado de antibióticos (tanto de forma empírica como definitiva) es uno de los predictores más decisivos para la mortalidad en pacientes con infecciones bacterianas. La combinación de antibióticos se prescribió con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron tratamiento empírico adecuado, pero la terapia de combinación no fue un predictor independiente de mortalidad.

El tratamiento combinado presenta como ventajas la mayor probabilidad de que el microorganismo sea sensible a al menos uno de los antibióticos utilizados además de la propia sinergia entre varios antimicrobianos. Sin embargo, la utilización de un tratamiento combinado aumenta el riesgo de toxicidad y de superinfección por otros microorganismos con mayores resistencias, además del impacto directo sobre los costes económicos^{30,31}.

Parece razonable la indicación de tratamiento antibiótico empírico con dos antibióticos activos frente a *P.aeruginosa* en los pacientes con riesgo de infección para este patógeno durante los primeros 3-5 días, hasta conocer los resultados de los estudios microbiológicos. Si la evolución clínica es favorable y se conoce el agente etiológico, es conveniente pasar a la monoterapia dirigida. En el caso contrario, es recomendable seguir con la terapia combinada, además de descartar otras causas de evolución tórpida^{30,31}

II.7. Situación en el HCU

El pasado año (2015) se realizó un “estudio descriptivo transversal basado en el Sistema de Vigilancia de la infección nosocomial en el HCU de Zaragoza” [sic]³³. En él se analizaron todos los casos de infecciones relacionadas con el uso de catéteres durante el año 2013.

Respecto a los servicios que insertan catéteres centrales con frecuencia, encontramos que el 50% fueron insertados en quirófano por el servicio de anestesia, seguido por un 21% en UCI. Sin embargo, no existen datos sobre el número de pacientes a los que se les insertó un catéter en quirófano y fueron trasladados posteriormente a la UCI. La importancia de esto reside en que si nos centramos en el servicio que ha realizado el diagnóstico de bacteriemia, observamos como el servicio de cirugía aporta el 25,8% de los diagnósticos frente al 30,3% del servicio completo de UCI. Además, en estos dos servicios es frecuente que se produzca una nueva inserción de catéter en caso de signos de infección, debido a la necesidad de disponer de catéteres venosos centrales (CVC) en los pacientes para la medicación intravascular o la nutrición parenteral.

En cuanto a microorganismo aislado tan solo se halló el 3% de cultivos positivos para *P. aeruginosa* como patógeno principal. Sin embargo, observando el método de realización de la asociación estadística de variables, a la hora de comparar el microorganismo encontrado en los cultivos con el servicio diagnóstico, solo se encuentra una asociación significativa con el *S. epidermidis*, debido a que la totalidad de microorganismos restantes se agrupan como “resto”, no pudiendo aislar datos concretos sobre la infección por *Pseudomonas*, ni en el hospital en general ni en la UCI.

La estancia media de ingreso más frecuente se sitúa entre 2 semanas y 2 meses entre aquellos que desarrollaron bacteriemia, estancia que un paciente de UCI puede superar debido a la complejidad de los pacientes además de su gravedad, y como ya hemos comentado, el alargar la estancia hospitalaria actuará como factor de riesgo para la infección. Respecto a los catéteres insertados en quirófano, su duración media fue de 22,59 días, mientras que los catéteres de UCI, su media fue de 35,46 días. Además los pacientes cuyos catéteres fueron colocados en UCI presentaron un mayor tiempo de estancia hospitalaria desde la retirada del catéter hasta el alta hospitalaria.

III. Hipótesis y Objetivos del Estudio

III.1. Hipótesis

- La frecuencia de colonización o infección por *P. aeruginosa* en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza (HCUZ) es alta pero no mayor que en la de otros hospitales de nuestro entorno.
- En la mayoría de ocasiones *P. aeruginosa* está colonizando a los pacientes ingresados en la UCI del HCUZ, siendo las infecciones producidas por estos microorganismos menos frecuentes que las colonizaciones.
- En la UCI del HCUZ existe diversidad de cepas de *P. aeruginosa* pero con predominio de un número limitado de clones.
- Se pueden identificar factores de riesgo individuales que, previsiblemente, estarán relacionados con una mayor exposición a procedimientos y manipulaciones.

III.2. Objetivo principal

- Identificar los principales factores de riesgo para adquisición (colonización) o infección por *P. aeruginosa* en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

III.3. Objetivos secundarios

- Describir la frecuencia, características clínicas y mortalidad de los diferentes tipos de infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes ingresados en la UCI.
- Describir el abordaje diagnóstico y terapéutico de las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes ingresados en UCI.
- Describir la frecuencia y dinámica de colonización por *P. aeruginosa* en pacientes ingresados en UCI.
- Identificar factores de riesgo asociados a mortalidad.
- Analizar genotípica y genotípicamente las cepas de *P. aeruginosa* identificadas en pacientes ingresados en UCI. Describir las principales resistencias a antibióticos y su frecuencia.

IV. Métodos

IV.1. Diseño

Para poder responder a las hipótesis planteadas y cumplir con los objetivos establecidos, se ha planeado la realización de un estudio observacional prospectivo de casos y controles.

IV.2. Ámbito temporal y espacial

El estudio se desarrollará en el Servicio de Medicina Intensiva (UCI) del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza (HCUZ) entre Julio de 2016 y Febrero de 2018.

IV.3. Pacientes. Criterios de inclusión y exclusión

Se **incluirán** de forma prospectiva y anonimizada como **caso** a todos aquellos pacientes (sin límite de edad) que sean ingresados en la UCI entre Octubre de 2016 y Septiembre de 2017, en los que se identifique durante su estancia un cultivo positivo para *P. aeruginosa* a partir de cualquier tipo de muestra biológica. A los pacientes incluidos se les realizará un seguimiento las 72h posteriores si se produjese el traslado a otra unidad. Se **excluirán** aquellos pacientes que ya presentasen la infección/colonización al ingreso o en los 12 meses previos.

Por cada caso se seleccionará un **control**. Los controles se seleccionarán de forma retrospectiva entre los pacientes del mismo sexo en los que, habiendo ingresado en el curso de las dos semanas previas o posteriores a cada caso, no se identifique *P. aeruginosa* durante el ingreso en UCI y tengan una edad (+/- 5 años) y gravedad al ingreso (APACHEII +/-5) similar. Si hubiera más de un paciente que cumpliera estas características se procedería a la selección aleatoria del control entre todos ellos. Por tanto, el único requisito para ser incluido como control será el ingreso en UCI y no desarrollo de una infección por *Pseudomonas*. Es decir, el grupo control estará conformado por aquella subpoblación de individuos en riesgo de desarrollar la infección y de los cuales, se puede asegurar con certeza, que en el caso teórico de que hubiesen desarrollado la enfermedad, si hubiesen sido incluidos dentro de la población de estudio del grupo de casos.

Los casos se identificarán a través del Servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario. Cuando se detecte crecimiento de *P. aeruginosa* en una muestra

clínica o de vigilancia de un paciente ingresado en UCI se contactará con alguno de los investigadores quienes verificarán los criterios de inclusión exclusión.

IV.4. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra dependerá del volumen de pacientes ingresados en UCI en los que se detecte *P. aeruginosa* durante el período del estudio. Teniendo en cuenta los datos disponibles de años anteriores se estima que el número de casos durante el período del estudio será de entre 60 y 70. Estos pacientes representarán el tamaño muestral de los casos, y seleccionando aleatoriamente un número de controles con una relación 1:1 a los nuevos casos en las dos semanas previas o posteriores a su aparición, se obtendrá la muestra de controles. Su suma dará origen al tamaño muestral total del estudio y que se prevé que sea de entre 120 y 140 pacientes.

IV.5. Variables

Se incluirán variables relacionadas con las características de los pacientes, y otras variables relacionadas con la infección

IV.5.1. Datos demográficos y relacionados con el ingreso en UCI

Cada paciente se identificará con un número de caso que servirá para establecer un orden de los casos detectados y, mediante, la elaboración de una tabla, poder relacionar cada caso con su correspondiente número de historia clínica.

Además de las variables demográficas que a continuación se detallan, se registrará el valor de la escala APACHE II a las 24 horas tras el ingreso. Esta escala, tal y como indican Languette et al.³⁴, es un sistema de valoración destinado a pronosticar la mortalidad de pacientes que ingresan en UCI y que consiste en la determinación de aquellas alteraciones fisiológicas y de laboratorio que comprometen la vida del paciente. Las variables a registrar son:

- Número de paciente:
- Fecha de nacimiento: DD_MM_AAAA
- Sexo
- Fecha de ingreso en el hospital: DD_MM_AAAA
- Motivo de ingreso en el hospital: Médico Urgente/Médico Programado/Quirúrgico Programado/Quirúrgico Urgente

- Fecha de ingreso en UCI: DD_MM_AAAA
- Motivo ingreso en UCI: Médico/Postoperatorio/Complicación de cirugía/Infección no directamente relacionada con cirugía/Otros motivos
- APACHE II

IV.5.2. Comorbilidad

Se tratará de reflejar la situación clínica del paciente previa al ingreso en la unidad. Se registrarán las enfermedades de base de los pacientes y se evaluará el índice de McCabe-Jackson. La puntuación en este índice es una clasificación de la gravedad basal del paciente en relación a la supervivencia, clasificándose como no fatal a una supervivencia esperada mayor a 5 años, tardíamente fatal 1-4 años, y rápidamente fatal menos a 1 año. Matizar que incluiremos como antecedentes neoplásicos aquellos casos que se detectasen en los últimos 5 años previos.

- Puntuación McCabe: Enfermedad no fatal/Tardíamente fatal/Rápidamente fatal.
- Diabetes Mellitus (S/N)
- EPOC u otra enfermedad pulmonar crónica (S/N)
- Insuficiencia Cardíaca Congestiva (S/N)
- Cirrosis hepática (S/N)
- Trasplante hepático (S/N)
- I. Renal mod-grave: Clcreat <50ml/min (S/N)
- Cáncer: Metástasis (S/N)/Quimioterapia en los últimos 6 meses (S/N)
- Leucemia/Linfoma (S/N)
- Neutropenia (S/N)

IV.5.3. Datos de colonización/infección por *P. aeruginosa*

Respecto a la infección por *P. aeruginosa*, excluirémos aquellos casos que ya presentasen un estado de colonización o infección previa al ingreso en la unidad. También se indicará la procedencia de la muestra o si ha sido obtenida como resultado del programa de resistencia zero (RZ).

- Infección/colonización previa (S/N)
- Fecha de 1ª detección DD_MM_AAAA
- ¿Existe muestra de cultivo negativa para *P. aeruginosa* MDR en este ingreso en UCI? (S/N)

- Tipo de muestra 1ª detección: Sangre/orina/respiratorio/RZ/otras
- Fecha Muestra 2: DD_MM_AAAA
- Tipo Muestra 2: Sangre/orina/respiratorio/RZ/otras
- Fecha Muestra 3: DD_MM_AAAA
- Tipo Muestra 3: Sangre/orina/respiratorio/RZ/otras
- Fecha Muestra 4: DD_MM_AAAA
- Tipo Muestra 4: Sangre/orina/respiratorio/RZ/otras

IV.5.4. Factores de riesgo extrínseco

Como factores de riesgo para la infección, incluiremos información respecto a la administración previa de antibióticos, indicando el tipo de antibiótico utilizado (principio activo, intervalo, vía de administración), y los días de tratamiento administrados previos a la obtención positiva de cultivos o tinción. Además de la exposición a ventilación mecánica, se registrará el número de días a los que fueron sometidos antes de la recogida de cultivos, del mismo modo para los catéteres centrales y sondaje vesical.

Se realizará un mapa mensual en el que el eje de abscisas corresponderá al día del diagnóstico de infección, y el número de cama representado en el eje de ordenadas, para establecer la ubicación de los nuevos casos.

- Antibióticos antes Fecha 1ª muestra (S/N)
- Antibiótico 1: principio activo
- Antibiótico 1: días
- Antibiótico 1: Vía de administración.
- Antibiótico 1: Intervalo de administración.
- Ventilación mecánica (S/N)
- Días de Ventilación mecánica antes de 1º muestra
- Vía central antes de 1ª muestra (S/N)
- Días de Vía central antes de 1ª muestra
- Sonda vesical (S/N)
- Días Sondaje vesical antes de 1ª muestra
- Ubicación

IV.5.5. Datos sobre la infección (1ª infección en UCI)

Se concretará la fecha del episodio clínico en el que el médico decide iniciar el tratamiento antibiótico y en el que posteriormente se aísla *P. aeruginosa*. Se especificará además el tipo de infección, y si se produjo o no bacteriemia. Los criterios utilizados para la definición de infección nosocomial serán los elaborados por el Centro Europeo de Control de Enfermedades³⁵.

- Fecha 1ª infección
- Tipo de infección: Neumonía/Traqueobronquitis/Infección urinaria/Piel y partes blandas/Intrabdominal/Otra
- Bacteriemia (S/N)

IV.5.6. Datos sobre las resistencias

Mediante el estudio de los resultados de las pruebas de sensibilidad, concretaremos que frecuencia de cepas fueron resistentes a más o menos de 2 antibióticos, además de especificar los antibióticos a los que fueron resistentes.

- Pseudomonas multirresistente: cepas con 1-2 resistencias ó cepas >2 resistencias a antibióticos
- Frecuencia resistencia al tipo de antibiótico.

IV.5.7. Datos sobre el tratamiento recibido

Como tratamiento empírico incluiremos aquellos prescritos antes de la posibilidad del antibiograma, y consideraremos como tratamiento apropiado aquel régimen de tratamiento que incluya al menos un antibiótico con actividad microbiológica frente a la cepa aislada.

- Tratamiento adecuado tras pruebas de sensibilidad a antibióticos. (S/N)

IV.5.8. Datos sobre la evolución clínica

Se evaluará la evolución de cada uno de los casos de infección a los 5, 15, 30 días (se prolongará mensualmente si el paciente permaneciese más tiempo) y al alta o fallecimiento. La evolución clínica se valorará en los mismos periodos y se clasificará en función de si se ha producido la curación del episodio, una resolución parcial o completa de los signos y síntomas pero se requiere continuar con el tratamiento antibiótico, una situación clínica similar o peor, o el fallecimiento.

- Situación a los 5 días de 1ª muestra: Alta /UCI/Fallecido.
- Situación a los 5 días de 1ª muestra: Curación/Mejoría/Ausencia mejoría o empeoramiento/Fallecimiento
- Situación a los 15 días de 1ª muestra: Alta /UCI/Fallecido.
- Situación a los 15 días de 1ª muestra: Curación/Mejoría/Ausencia mejoría o empeoramiento/Fallecimiento
- Situación a los 30 días de 1ª muestra: Alta /UCI/Fallecido.
- Situación a los 30 días de 1ª muestra: Curación/Mejoría/Ausencia mejoría o empeoramiento/Fallecimiento
- Situación y fecha a la salida Hospital: Alta/Fallecido. DD_MM_AAAA

IV.6. Recogida de datos

Se creará una base de datos en la que los investigadores registrarán, según su orden de aparición, aquellos **casos** que cumplan los criterios de inclusión del estudio durante el periodo determinado previamente. A cada número de caso, le corresponderá su número de historia clínica.

Identificado el caso, se realizará el seguimiento del mismo durante su estancia en la unidad, y las variables a analizar ya definidas, podrán ser obtenidas mediante la consulta de los registros en la historia clínica (informes de pruebas microbiológicas, tratamiento recibido, cirugía realizada, etc).

La recogida de datos de los **controles** se realizará retrospectivamente consultando las mismas fuentes. A partir del registro de pacientes ingresados en la unidad que hubiesen ingresado en un periodo de dos semanas previas o posteriores a la detección de un nuevo caso, se seleccionará como control a aquellos pacientes con una edad (+/- 5 años) y gravedad similar (+/- 5 APACHE II), que no desarrollasen la infección. En caso de varios controles con las mismas características la selección se realizará de forma aleatoria.

IV.7. Análisis de datos

Una vez realizado el proceso de recopilación de los datos, se procederá a la realización de una tabla de frecuencias para cada una de las variables, estableciendo así la frecuencia y porcentaje para cada dato.

Para la síntesis de datos, se utilizarán las medidas de localización o tendencia central, que nos indicarán sobre qué valores se agrupan los datos observados. Se calculará la media aritmética de los diferentes valores, sumando los valores numéricos de todas las observaciones y dividiendo el total por el número de observaciones. La mediana será el valor numérico que divida el conjunto de datos en dos partes iguales, que coincidirá con la media si la distribución resultase simétrica. La moda representará el valor de la variable que se represente con mayor frecuencia (puede existir varias modas). Los percentiles 25 y 75 (P25-P75) nos indicarán una vez ordenados los datos, el valor de la variable por debajo del cual se encuentra el 25% y 75% de las observaciones.

Una vez analizada la tendencia central, se realizarán las pruebas de significación estadística para objetivar si existe una asociación estadística entre dos variables observadas o se comportan de forma independiente utilizando un análisis comparativo estadístico que las relacionará entre sí. (Tabla 3). Se deberá tener en consideración el tamaño muestral, ya que eso condicionará la distribución de la variables, y por tanto, la elección del test. En tamaños muestrales menores de $n=30$, utilizaremos un test no paramétrico, mientras que para mayores de $n=30$, uno paramétrico. Para ello se utilizará el programa de análisis estadístico SPSS.v22.0.

Variable pronóstica o independiente	Variable final o dependiente	TEST	
		PARAMÉTRICO	NO PARAMÉTRICO
CUALITATIVA	CUALITATIVA	Chi-cuadrado	Test exacto de Fisher
CUALITATIVA	CUANTITATIVA	T de Student	U de mann-Whitney
CUALITATIVA no dicotómica	CUANTITATIVA	Análisis de variables ANOVA	Kruskal-Wallis
CUANTITATIVA	CUANTITATIVA	Correlación de Pearson	Spearman

Tabla 3: Test para la asociación de variables en función del tipo variable y la distribución de la muestra.

Mediante una tabla tradicional de 2x2 (Tabla 4) calcularemos la fuerza de asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad, es decir, cuanto de frecuente es la enfermedad entre los expuestos a un factor de riesgo frente a los no expuestos en las mismas condiciones. Para ello utilizaremos la razón de desventaja u *Odds ratio*, que será calculada de la siguiente manera a partir de las tablas creadas.

Factores de riesgo	Casos	Controles
(+)	a	b
(-)	c	d

Tabla 4. Tabla para cálculo *Odds ratio*.

$$Odds Ratio = \frac{Odds\ de\ exposición\ en\ los\ casos}{Odds\ de\ exposición\ en\ los\ controles} = \frac{\frac{Casos\ expuestos}{Casos\ no\ expuestos}}{\frac{Controles\ expuestos}{Controles\ no\ expuestos}}$$

$$Odds\ ratio = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Figura 9. Fórmula para el cálculo del *Odds Ratio*.

IV.8. Aspectos éticos

Por tratarse de un estudio prospectivo se debe solicitar consentimiento informado a los pacientes o, en caso de que por su situación clínica no estén en condiciones de emitir consentimiento, a su representante legal. La hoja de recogida de datos está anonimizada y no contiene datos de identificación personal.

En el caso de los controles, por su inclusión retrospectiva debería ser suficiente con la firma de un compromiso de confidencialidad de acuerdo con la LOPD 15/1999, no obstante este aspecto queda sujeto a la evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica al que se remitirá este protocolo para su aprobación.

V. Plan de Trabajo

V.1. Fases del proyecto

■ Fase I: PREPARACION

-**Presentación de la propuesta de proyecto** al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa para su evaluación . En caso de una resolución positiva para llevarlo a cabo, se resolverán todas las cuestiones de índole administrativa.

-**Diseño de la base de datos.** Se procederá a su diseño y construcción. Deberá poder contener todos los datos definidos en apartado *IV.5 Variables* de forma individual para cada paciente, con una interfaz simple que permite una rápida recogida de los datos para su análisis y asociación. Para su desarrollo se requerirá de la participación del investigador principal que definirá las características que debe presentar la base, conjunto a personal cualificado encargada de los aspectos técnicos.

■ Fase II: REGISTRO DE CASOS

-**Registro de casos.** De manera prospectiva se recogerán los datos de las variables de los nuevos casos aparecidos desde la fecha de inicio. Una vez detectado un nuevo episodio en el servicio, se verificará que cumple los criterios de inclusión.

-**Recogida de datos:** Si se produjese la inclusión del paciente en el estudio, el investigador comenzaría con el registro de datos y el de las variables definidas se cumplimentando la ficha de recogida de datos (adjuntada en el Anexo).

■ Fase III: SELECCION CONTROLES

-Conforme se detecten e incluyan nuevos casos, se procederá a la **selección de los controles**. El tamaño dependerá de los nuevos casos detectados. Se realizará de forma aleatorizada a partir del registro de pacientes que han sido ingresados en los periodos de estudio concretados, y deberán cumplir los criterios ya mencionados en el apartado correspondiente.

■ Fase IV: ANALISIS DE DATOS

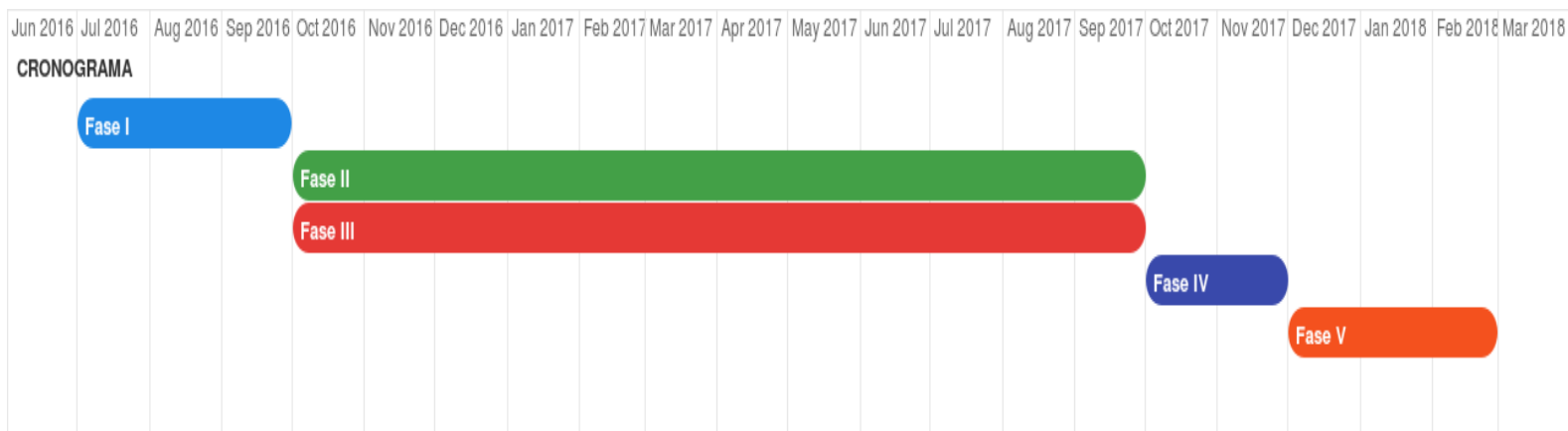
-Obtenida la muestra final y extraídos los datos establecidos de los casos y controles, se procederá al **análisis** de los mismos como ya se ha indicado en el apartado dedicado a ello. Además de la participación del investigador principal, será necesaria la consulta a un estadístico.

■ Fase V: REDACCION DE MANUSCRITOS

-Se redactará el documento que muestre los resultados, discusión y conclusiones sobre los datos obtenidos

V.2 Cronograma

	ACTIVIDAD	PERIODO
FASE I	Presentación de la propuesta y creación de la base de datos.	1 Julio 2016 – 30 Septiembre 2016 (3 meses)
FASE II	Registro de casos y recogida de datos.	1 Octubre 2016 - 30 Septiembre 2017 (12 meses)
FASE III	Registro de controles y recogida de datos	1 Octubre 2016 - 30 Septiembre 2017 (12 meses)
FASE IV.	Análisis de datos	1 Octubre 2017 – 30 Noviembre 2017 (2 meses)
FASE V	Redacción de documentos	1 Diciembre 2017 – 28 Febrero 2018 (3 meses)



VI. Análisis de la propuesta de Proyecto de Investigación

VI.1 Justificación e importancia del proyecto

Para que se produzca la infección existen una serie de factores de riesgo que van a presentarse con una mayor frecuencia en aquellos pacientes ingresados en una UCI debido a las propias características de trabajo de la unidad y el avance tecnológico. Según los datos mostrados, observamos como respecto a las infecciones nosocomiales, la UCI representa un 3,34% de la prevalencia total, y la prevalencia específica de la unidad en el ingreso es del 26,4%, condicionando que uno de cada cuatro pacientes ingresados en la unidad desarrolle una infección nosocomial. Esto es importante debido a que una gran cantidad de las infecciones incluidas en ese 26,4% serán debidas a *P. aeruginosa* al encontrarse entre los patógenos más prevalentes causantes de infección en UCI. Además la mortalidad global por *P. aeruginosa* es mayor si la comparamos con el resto de microorganismos, existiendo además una asociación estadística ente la mortalidad y la presencia de foco respiratorio o shock séptico.

El aumento de resistencias a los antimicrobianos en los microorganismos aislados en ambientes hospitalarios se ha convertido en un problema de salud público debido a que las manifestaciones clínicas de la infección causada por *Pseudomonas* son inespecíficas y no se diferencian clínicamente de las producidas por el resto de microorganismos. Esto puede condicionar la instauración de un tratamiento empírico no adecuado e inactivo frente a *P.aeruginosa* y su correspondiente fracaso terapéutico.

El principal problema que encontramos a la hora de analizar la semiología de la infección por *Pseudomonas* es que la gran mayoría de estudios publicados incluyen todos los casos que se han producido en el hospital. Esto provoca una gran variabilidad de los resultados encontrados, ya que se mezcla una alta variedad de pacientes con diferentes factores de riesgo, características individuales y patologías de base, y que van a ser sometidos a diferentes pruebas diagnósticas o técnicas invasivas. Además, muchos de los estudios se focalizan en las infecciones nosocomiales causadas por bacteriemia, excluyendo pues el análisis de aquellos focos que no tienen por qué causarla, no incluyendo así la amplia variedad de manifestaciones clínicas que caracterizan la infección por *Pseudomonas*.

Los resultados del estudio anteriormente citado realizado en el HCU, pone de manifiesto como son los pacientes de la UCI los que mayor estancia hospitalaria presentan con el consiguiente aumento de riesgo de infección. Además, ha sido esta unidad la que mayor representación obtuvo en el porcentaje que analizaba el servicio diagnóstico de bacteriemia.

Por todo ello (prevalencia, mortalidad, alta frecuencia factores de riesgo en UCI, dificultades en la extrapolación de datos), y ante la ausencia de datos sobre el tema en la unidad, surge la necesidad de estudiar cual es la situación actual de la UCI en el HCU, para poder objetivar la prevalencia de la infección causada por *Pseudomonas* y definir los factores de riesgo condicionantes. Además podremos describir las características clínicas del paciente y el proceso tanto diagnóstico como terapéutico, conjunto al estudio de las resistencias en la unidad.

VI.2. Metodología y limitaciones del estudio

VI.2.1. Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura actual, con el objetivo de recopilar la mayor información disponible sobre los diferentes aspectos más relevantes sobre el tema a estudio. A continuación, se procedió a la elaboración del diseño de un estudio observacional analítico de casos-controles focalizado en los aspectos mas relevantes detectados en la revisión previa.

Para la búsqueda manual de bibliografía impresa, se ha hecho uso de la biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, mientras que para la búsqueda electrónica se ha utilizado el motor de búsqueda Alcorze ,que realiza búsquedas de forma simultánea en el catálogo de la Biblioteca de la Universidad y recursos electrónicos suscritos incluido el catálogo Roble. Se han incluido en la revisión los documentos originales, libres de pago y redactados tanto en inglés como en castellano. Se ha utilizado un limite de tiempo de 5 años para rescatar los artículos, estudios y revisiones mas actuales. Sin embargo, con el propósito de analizar la evolución de la mortalidad e incidencia de la infección, así como evolución de las resistencias, se han mencionado estudios comprendidos entre 1950 y 2015.

También se consultó la página web sobre el estudio EPINE de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (<http://hws.vhebron.net/epine/>), la del Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (<http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>), y la página web del grupo PROA del HCU (<https://proantibioticos.com/>). Se han utilizado los resultados de un estudio realizado en 2015 en el HCU sobre bacteriemias asociadas a CVC y la guía desarrollada por el grupo PROA del mismo hospital para el tratamiento empírico para infecciones por *Pseudomonas*.

VI.2.2. Limitaciones del estudio

Pese que los estudios de casos-control buscan hallar una posible relación entre un factor de riesgo y una enfermedad, no es óptimo para comprobar una hipótesis previa de causalidad debido a que una correlación en los resultados no implica causalidad³⁶. A diferencia de los estudios de cohortes en los que se comparan dos o más grupos de exposición para estimar el riesgo de padecer la enfermedad en función de la exposición estudiada (partir de la causa al efecto), los estudios de casos-control se compara un grupo de sujetos que han desarrollado la enfermedad con un grupo que no lo ha hecho, estimando a posteriori las diferencias en la exposición. En el tipo de estudio elegido partimos del efecto (infección por *Pseudomonas*) en busca de la posible causa (factores de riesgo) y por ésta razón se considera que no presentan una relación causa-efecto correcta, siendo susceptibles a sesgos en su interpretación.

Aunque no se someten al sesgo de Berkson debido a que únicamente queremos estudiar los factores de riesgo intrahospitalarios para la adquisición de la infección, si es posible cometer la falacia de Neyman. Este tipo de sesgo es frecuente en este tipo de estudios, al seleccionar casos prevalentes en lugar de nuevos casos. Esto puede conllevar que en los casos sea menos frecuente la exposición a aquellos factores de riesgo que disminuyen la supervivencia. Por ejemplo, si analizamos la presencia de ventilación mecánica como factor asociado a la infección, podría darse el caso de pacientes que debido a una infección respiratoria por *Pseudomonas* requiriesen ventilación mecánica como soporte vital, no considerándose un factor de riesgo en ese caso. Además, estos estudios se someten al factor de confusión (confounding) en el que una variable extraña al estudio puede modificar los resultados obtenidos.

En este tipo de estudios no es posible obtener información de la incidencia ni prevalencia, ya que se parte de una población y tamaño muestral que no es seleccionada por su naturaleza sino por los criterios determinados por el investigador, al igual. Pero en este caso si podríamos calcular la frecuencia, ya que incluiremos todos los nuevos casos aparecidos en la unidad. La fuerza de asociación no la podremos calcular directamente, sino que deberemos calcularla de manera indirecta mediante el Odds ratio.

El centrar el tema de estudio a un único microorganismo, puede condicionar además el número de nuevos casos detectados, pudiendo ser inferior al número requerido para poder extrapolar los datos; y al restringir la realización del estudio a un único centro, podría verse afectada la validez externa de los datos.

No obstante, toda la experiencia obtenida en su ejecución, las herramientas creadas y los datos obtenidos en el proyecto pueden ser de ayuda para el mejor conocimiento de todos los factores vinculados a la infección en la unidad e instaurar medidas eficaces de control focalizadas hacia los problemas detectados.

VI.3. Limitaciones logísticas como estudiante

Debido a la condición de estudiante y no de graduado, la principal limitación es no formar parte del personal sanitario que dispone de claves para el acceso a las historias clínicas. Para poder acceder se requiere la autorización del comité de ética del hospital con los consiguientes trámites y debido a que para la elaboración del presente, se dispuso de un periodo de tiempo comprendido al inicio del doceavo semestre, no se pudo posponer el inicio de su elaboración reorientando la metodología a seguir. Además se requiere del acceso a ordenadores conectados a la red interna del hospital, hecho imposible de realizar transcurrido el periodo destinado a la ejecución del estudio debido a la incompatibilidad con el resto de rotatorios de obligado cumplimiento.

Por ello, se ha realizado el diseño de la propuesta del estudio en lugar de llevar a cabo la recogida de datos. Se optó por planificarlo de forma teórica como ejercicio de documentación, aprendizaje y entrenamiento de cara a un futuro inmediato como residente, pudiendo enfrentarse así al diseño de un proyecto de investigación de una forma ordenada y precisa, independientemente del tema de estudio, en forma de memoria para su solicitud al FIS.

VII. Bibliografía

- 1-Ausina Ruiz V, Moreno Guillen S, Alvar Ezquerra J. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Madrid [etc.]: Editorial Medica Panamericana; 2006. (30); 347-356/(146);1502-1510
- 2-Ayres S, Klajn D. Tratado de medicina crítica y terapia intensiva. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2002.628-629
- 3-Diaz-Rubio M, Espinos D, Alvarez Sala J, Calvo E, Laredo J. Tratado de Medicina interna. Madrid: Medica Panamericana; 1994. 1688-1689
- 4-Terapia intensiva.. 4th ed. Panamericana; 2007.(11)683-689
- 5-Regnier B, Brun-Buisson C, Aujard Y. Infecciones en cuidados intensivos. Barcelona: Masson; 1990.
- 6-Verger Garau G. Enfermedades infecciosas. Barcelona [etc.]: Salvat; 1983.
- 7-Vaque J. Estudio EPINE-EPPS 2012 Informe global de España. 2015.
- 8-Vaque J. Estudio EPINE: resultados ESPINE-EPPS 2012. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. 2013.
- 9-Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Hernandez J, Lopez I, Dorta E. Incidencia de infecciones en una unidad de cuidados intensivos neonatales: estudio de vigilancia de 6 años. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2006;24(5):307-312.
- 10-Ruano C, Maldonado J, Salazar R. Frecuencia de infección nosocomial en terapia intensiva: datos del proyecto PIN-FCM. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. 2004;42(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032004000100005&lng=en&tlng=en
- 11-Castro Consuegra M, Tartabull Poutriel K, Nicolau Pestana E. Isolated microorganisms in patients with infections associated to mechanical ventilation in the services of an intensive care unit. Revista Archivo Medico de Camaguey . 2010 ;14(4):0-0. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000400004&lng=en&tlng=en
- 12-Duany Badell L, Losa Perez D, Avila Ramirez M, Barletta del Castillo J, Hernandez Malpica S. Characterization of Nosocomial Infection in a Pediatric Intensive Care Unit. Cienfuegos 2005-2009. Medisur. 2014;12(3):462-469.
- 13-Alvarez Lerma F, Carrasco M, Ota J, Palomar M, Olaechea P, Peris X et al. Infecciones relacionadas con dispositivos invasivos después de cirugía cardíaca. Medicina Intensiva. 2013;37(9):584-592.
- 14-Sociedad Española de medicina intensiva crítica y unidades coronarias (SEMICYUC) Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial (ENVIN-HELICS), informe 2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
- 15-Leon C, Martín Luengo F. European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIIC study). Resultados comparados España vs. Europa. Medical Action Communications Ltd., 1994.
- 16-Net Castel A, Quintana Tort-Martorell E. Infecciones en medicina intensiva. Barcelona: Ars Medica; 2007;(17):264-272

- 17-Farinas M, Martínez-Martínez L.** Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31(6):402-409.
- 18-Nicolau C, Oliver A.** Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010;28:19-28.
- 19-Asencio, M., Huertas, M., Carranza, R., Franco, M., Castellanos, J., Barbera, J.R., Conde, M., Tenias, J.M.** Tendencia de sensibilidad de los patógenos bacterianos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro durante el periodo 2010-2012 (Trend in the susceptibility of the most frequent bacterial pathogens isolated at Hospital General La Mancha Centro over 2010-2012 period) *Rev Esp Quimioter* 2014;27(4):261-268
- 20-Vela Iglesia B, López Calleja A, Rezusta López A, Castillo García J.** Estudio de factores de riesgo asociados a la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems en aislamientos clínicos del Hospital Universitario Miguel Servet - Repositorio Institucional de Documentos. Universidad de Zaragoza [Internet]. 2015 [cited 18 May 2016];. Available from: <http://zaguan.unizar.es/record/47100?ln=es#>
- 21-Terapia intensiva..** 4th ed. Panamericana; 2007.(11)683-689
- 22-Alvarez-Lerma F, Calizaya M, Pavesi M, Valles J, Palomar M.** Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos. *Medicina Clínica*. 2001;117(19):721-726.
- 23-Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal J, Insausti J, Cerda E.** Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Medicina Intensiva*. 2007;31(1):6-17.
- 24-Forkner CE, Frei E, Edgcomb JH, Utz JP.** *Pseudomonas* septicemia. *Am J Med* 1958; 25: 877-888
- 25-Gonzalez A, Leal A, Cortes J, Sanchez R, Barrero L, Castillo J et al.** Efecto del tratamiento antibiótico inicial adecuado sobre la mortalidad en pacientes en estado crítico con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. *Biomedica*. 2013;34(0):58.
- 26-Tabernero Huguet E, Gil Alaña P, Alkiza Basañez R, Hernández Gil A, Garros Garay J, Artola Igarza J.** Tratamiento inhalado con colistina a largo plazo en pacientes ancianos con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y bronquiectasias. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2015;50(3):111-115.
- 27-Quintana-Gallego E, Lopez-Campos J, Calero C, Dapena F.** Colistina frente a tobramicina nebulizadas en el tratamiento de la colonización crónica por *Pseudomonas* en pacientes con fibrosis quística. *Medicina Clínica*. 2014;142(2):59-63.
- 28-March López P, Redondo Capafons S, Cruz Guerrero D, Garriga Biosca R.** Colistine 0,1% cream in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. *Farmacia Hospitalaria*. 2013;37(4):339-340.
- 29-Guia de Tratamiento Antimicrobiano HCUZ - hcu** [Internet]. Hcuz.es. 2016. Disponible en: <http://www.hcuz.es/web/guest/guia-de-tratamientoantimicrobiano-hcuz>
- 30-Bowers D, Liew Y, Lye D, Kwa A, Hsu L, Tam V.** Outcomes of Appropriate Empiric Combination versus Monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;57(3):1270-1274.

- 31**-Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A meta-analysis of retrospective and prospective studies. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;42(6):492-496.
- 32**-Vardakas K, Tansarli G, Bliziotis I, Falagas M. β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: A meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2013;41(4):301- 310.
- 33**-Molina Espejo, J.A. Molliner Lahoz, F.J. Bacteriemia asociada a catéter venoso central. Trabajo de fin de grado 2015 <http://deposita.unizar.es/record/21126?ln=es#>
- 34**-Lange J, Reyes Prieto M, Sosa L, Ojeda J. Utilidad del Score APACHE II en Terapia Intensiva. Catedra II de Fisiología Humana- Facultad de Medicina- Universidad Nacional del Nordeste. 2006. Disponible en:<http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-050.pdf>
- 35**-Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, Goossens MM, Vaerenberg S, Hopkins S, Catry B, Monnet DL, Goossens H, Suetens C, National Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey, Hospital Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill*. 2012;17(46):pii=20316. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20316>
- 36**-Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud pública Méx*. 2001;43(2):135-150.

VIII Anexo

Tabla 1:FICHA RECOGIDA DE DATOS

A) DATOS DE FILIACIÓN:

Número de paciente:	<input type="text"/>		
Fecha de nacimiento:	<input type="text"/>		
Sexo: H	<input type="checkbox"/>	M	<input type="checkbox"/>
Fecha de ingreso en el hospital:	<input type="text"/>		
Motivo de ingreso en el hospital:			
<input type="checkbox"/>	Médico Urgente		
<input type="checkbox"/>	Médico programado		
<input type="checkbox"/>	Quirúrgico Programado		
<input type="checkbox"/>	Quirúrgico Urgente		
Fecha de ingreso en UCI:	<input type="text"/>		
Motivo ingreso en UCI:			
<input type="checkbox"/>	Médico		
<input type="checkbox"/>	Postoperatorio		
<input type="checkbox"/>	Complicación de cirugía		
<input type="checkbox"/>	Infección no directamente relacionada con cirugía		
<input type="checkbox"/>	Otros motivos		
APACHE II:	<input type="text"/>		

B) DATOS DE COMORBILIDAD (ANTECEDENTES):

Puntuación MCCABE:				
<input type="checkbox"/>	Enfermedad no fatal			
<input type="checkbox"/>	Tardíamente fatal			
<input type="checkbox"/>	Rapidamente fatal.			
Diabetes Mellitus:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
EPOC u otra enfermedad pulmonar crónica:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia Cardíaca Congestiva:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
Cirrosis hepática:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
Trasplante hepático:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
I. Renal mod-grave: Círeat <50ml/min:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
Cáncer:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Metástasis:			
<input type="checkbox"/>	Quimioterapia en los últimos 6 meses:			
Leucemia/Linfoma:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>
Neutropenia:	S	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>

C) DATOS DE COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR *P. AERUGINOSA* MULTIRRESISTENTE (MDR)

Infección/colonización previa: S N

Fecha de 1ª detección

¿Existe muestra de cultivo negativa para *P. aeruginosa* MDR en este ingreso en UCI? : S N

Tipo de muestra 1ª detección:

Sangre
 Orina
 Respiratorio
 RZ
 otras

Fecha Muestra 2:

Tipo Muestra 2:

Sangre
 Orina
 Respiratorio
 RZ
 otras

Fecha Muestra 3:

Tipo Muestra 3:

Sangre
 Orina/
 Respiratorio
 RZ
 otras

Fecha Muestra 4:

Tipo Muestra 4:

Sangre
 Orina
 Respiratorio
 RZ
 otras

D) DATOS DE FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECO

Antibióticos antes Fecha 1ª muestra: S N

Antibiótico 1: principio activo

Antibiótico 1: días

Antibiótico 1: Vía de administración. IV Oral Inhalatoria Local

Antibiótico 1: Intervalo de administración.

Antibiótico 2: principio activo

Antibiótico 2: días

Antibiótico 2: Vía de administración. IV Oral Inhalatoria Local

Antibiótico 2: Intervalo de administración.

Antibiótico 3: principio activo

Antibiótico 3: días

Antibiótico 3: Vía de administración. IV Oral Inhalatoria Local

Antibiótico 3: Intervalo de administración.

Antibiótico 4: principio activo

Antibiótico 4: días

Antibiótico 4: Vía de administración. IV Oral Inhalatoria Local

Antibiótico 4: Intervalo de administración.

Ventilación mecánica S N

Días de Ventilación mecánica antes de 1º muestra

Vía central antes de 1ª muestra S N

Días de Vía central antes de 1ª muestra

Sonda vesical S N

Días Sondaje vesical antes de 1ª muestra

Ubicación; nº cama y día diagnóstico.

E) DATOS SOBRE LA INFECCIÓN (1ª INFECCIÓN EN UCI)

Fecha 1ª infección

Tipo de infección:

- Neumonía
- Traqueobronquitis
- Infección urinaria
- Piel y partes blandas
- Intrabdominal
- Otra

Bacteriemia S N

F) DATOS SOBRE LAS RESISTENCIAS.

Pseudomonas multirresistente:

- Cepa con 1 o 2 resistencias
- Cepa >2 resistencias a antibióticos

Frecuencia resistencia al tipo de antibiótico.

Antibiótico 1	<input type="text"/>
Antibiótico 2	<input type="text"/>
Antibiótico 3	<input type="text"/>
Antibiótico 4	<input type="text"/>
Antibiótico 5	<input type="text"/>

G) DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO RECIBIDO

Tratamiento adecuado tras pruebas de sensibilidad a antibióticos. S N

H) DATOS SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA.

Situación a los 5 días de 1ª muestra: Alta UCI Fallecido

Situación a los 5 días de 1ª muestra:

Curación

Mejoría

Ausencia mejoría o empeoramiento

Fallecimiento

Situación a los 15 días de 1ª muestra: Alta UCI Fallecido

Situación a los 15 días de 1ª muestra:

Curación

Mejoría

Ausencia mejoría o empeoramiento

Fallecimiento

Situación a los 30 días de 1ª muestra: Alta UCI Fallecido

Situación a los 30 días de 1ª muestra:

Curación

Mejoría

Ausencia mejoría o empeoramiento

Fallecimiento

Situación y fecha salida Hospital: Alta Fallecido