



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

Infecciones por bacilos
gramnegativos multirresistentes
en pacientes hospitalizados.
España, 1999-2009

Teresa Alvarez de Espejo Montiel
Madrid 2011

ANGEL ASENSIO VEGAS, Doctor en Medicina, Jefe Clínico del Servicio de Preventiva del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, y

ANTONIO RAMOS MARTÍNEZ, Doctor en Medicina, Profesor asociado del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

en calidad de co-directores del Trabajo de Tesis Doctoral titulado **“INFECCIONES POR BACIOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. ESPAÑA 1999-2009”**, presentado por **TERESA ALVAREZ DE ESPEJO MONTIEL**, para optar al Grado de Doctor

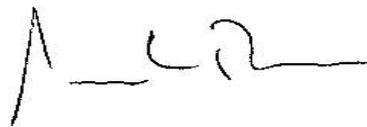
CERTIFICAN

que es un trabajo original de investigación sobre un tema de interés clínico que cumple con los requisitos legales, de metodología y rigor científico y aportaciones originales, para constituir un trabajo de Tesis Doctoral

En Madrid a 21 de marzo de 2011



Prof. Angel Asensio Vegas



Prof. Antonio Ramos Martínez

**A TATÁ
A MIS PADRES**

**A CARLOS
A MIS HIJOS**

AGRADECIMIENTOS

Con estas líneas quería expresar mi agradecimiento a aquellas personas que me han ayudado en la elaboración de esta tesis. Sin embargo, esta tesis no hubiese sido posible sin otros escalones previos, por lo que quería aprovechar para remontarme un poco más atrás.

El primer contacto que tuve con la investigación se inició en el tan querido Hospital del Aire. Ahí el Dr. Gómez de Terreros con sus "mesas de Pentecostés" desde tercero de medicina "nos obligaba" a elaborar y presentar trabajos de investigación que luego se publicaban en una revista. ¡Qué de quebraderos de cabeza para distinguir lo que iba en la introducción o la discusión, distinguir entre el "material" y el "método", como usar el SPSS, como hacer una base de datos...! Pero ahí se despertó mi ilusión por elaborar esta tesis. Mi más sincero agradecimiento a todos mis profesores y tutores de entonces por permitirme aprender junto a ellos medicina, humanidad y espíritu investigador: al Dr. Gómez de Terreros, al Dr. Callol, al Dr. Chivato, al Dr. Diez-Lobón, al Dr. Toral, al Dr. Martínez Aedo, al Dr. Sánchez...

Gracias a todas mis compañeras de clase de esos años, porque seguimos siendo amigas y nunca me falta vuestro consejo, ánimo y ayuda cuando los necesito.

Gracias también a mis residentes mayores: Elena, Isabel e Iñigo. Con vosotros los inicios de la residencia fueron menos duros. A mis residentes pequeñas: Noelia, Ana, Ana y Cristina. Con vuestras preguntas me enseñasteis a ser humilde y me obligasteis a estudiar y no conformarme nunca. Gracias a todos los enfermeros de la "resi", ha sido un placer aprender de y con vosotros, poder formar un equipo para ayudar al máximo a nuestros pacientes ha sido un auténtico lujo. Gracias a mis compañeras de residencia Marta, Belén, Alicia y Gloria. Gracias a Paloma. Entre todos habéis hecho de la residencia un auténtico aprendizaje de compañerismo, amistad y medicina.

Gracias a Elena Muñoz, hemos ido haciendo la tesis en paralelo y el intercambio de ideas, de problemas, de soluciones, de ánimos y desánimos nos ha enriquecido y cimentado nuestra amistad.

Gracias a mis adjuntos, de cada uno he aprendido cosas distintas pero todas indispensables para elaborar esta tesis y para ejercer la medicina. Gracias al Dr. Teo Martín, al Dr. Vicente Masip, al Dr. Antonio Ramos, al Dr. Fernando Martín y al Dr. Alberto Roldán.

Gracias al Dr. Ángel Asensio por haberme dado los medios y la oportunidad de realizar esta tesis. Gracias por su paciencia en dirigirme, en enseñarme, en corregir. Gracias porque ha sabido entender los parones, las dificultades, las bajas maternales, las OPE's, los desánimos y me ha ayudado a superarlos esperando con paciencia. Gracias por enseñarme el rigor científico necesario para un trabajo así, gracias por creer en este proyecto.

Gracias al Dr. Antonio Ramos primero por esta tesis, por todo el trabajo y esfuerzo que ha puesto en ella. Pero sobretodo por estos 7 años aprendiendo a su lado. Porque he aprendido medicina, a responsabilizarme de los pacientes, humanidad, sencillez, humildad, respeto, paciencia con los demás, a no juzgar, a arrancar horas al sueño para escribir y publicar... En fin, a ser médico, persona, científica y escritora. Ojalá pueda

seguir trabajando mucho, mucho tiempo a su lado, pues todavía siento que tengo mucho más que aprender de él.

Gracias al Dr. San Román por su acogida en la universidad y por darme ejemplo con su honestidad y su capacidad de trabajo.

Gracias a todos los que a lo largo de estos años han recogido datos del estudio EPINE, datos que me han permitido elaborar este trabajo.

Gracias a mis padres y hermanos que me habéis apoyado desde que después de selectividad decidí dedicarme a la medicina. Vuestro apoyo no me ha faltado nunca en los distintos momentos de esta carrera de obstáculos y sé que no me faltará en todo lo que me queda por delante. Gracias también por dejarme practicar a tomar la tensión, a auscultar...

Gracias a mis abuelos que me regalaron mi primer instrumental médico, (otoscopio, oftalmoscopio, tensiómetro...) y accedieron gustosos a ser mis primeros conejillos de indias cuando todavía era estudiante, escuchando mis consejos y creyendo en mí.

Gracias también a Ángeles, por haber sido una parte importante de mi vida y seguir estando ahí.

Gracias a Ricardo, Jaime y Teresa, mis hijos. Gracias, porque, aunque no habéis sido conscientes, ha sido vuestro sacrificio el que me ha permitido sacar este proyecto adelante. Me consta sois demasiado pequeños para entender porque tenía que pasar tantas horas en el ordenador o fuera de casa, pero espero que algún día lo valoréis y os sirva de ayuda.

Gracias a Carlos, mi marido. Por darme apoyo y ayuda tanto material como espiritual. Por haberse ocupado con ilusión de los niños para que yo escribiera. Gracias a sus padres y hermanos por haberle ayudado a ello. Gracias por haberme enseñado a rentabilizar el tiempo, a ser más ordenada, a aprovechar cada momento. Gracias porque nunca se ha desanimado pensando que no acabaría nunca, por haberme enseñado con su ejemplo el valor del sacrificio y del esfuerzo. Gracias por tantas y tantas cosas.

Y gracias a todos aquellos que me habéis apoyado en este proyecto y lo largo de la carrera, que aunque no os nombre a todos, no me olvido de nadie.



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE	6
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1 INFECCIONES NOSOCOMIALES	10
1.1.1 Definición	10
1.1.2 Características de las infecciones nosocomiales	10
1.1.3 Principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales 12	
1.1.4 Factores asociados a las infecciones nosocomiales	13
1.2 BACILOS GRAMNEGATIVOS	14
1.2.1 Generalidades	14
1.2.2 Definición de multirresistencia.....	14
1.2.3 Epidemiología de los Bacilos gramnegativos multirresistentes (BGNMR) 15	
1.2.4 Retos que plantean los BGNMR.....	20
1.2.5 Factores de riesgo	23
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 OBJETIVO GENERAL	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3. MATERIAL Y MÉTODO	28
3.1 ESTUDIO.....	29
3.1.1 Objetivos del estudio EPINE	29
3.1.2 Metodología del estudio	29
3.1.3 Criterios de inclusión.....	30
3.1.4 Variables del estudio	30
3.1.5 Definición de infecciones	35



3.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
4.	RESULTADOS	38
4.1	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	39
4.2	<i>ESCHERICHIA COLI</i>	40
4.2.1	Evolución temporal de las resistencias.....	40
4.2.2	Distribución por comunidades autónomas (CCAA)	41
4.2.3	Distribución de resistencias por grupos de edad	42
4.2.4	Factores asociados a las resistencias antibióticas en las infecciones por <i>E. coli</i>	44
4.3	<i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>	52
4.3.1	Evolución temporal de las resistencias.....	52
4.3.2	Distribución por comunidades autónomas	53
4.3.3	Distribución de resistencias por grupos de edad	54
4.3.4	Factores asociados a las resistencias en infecciones por <i>K. pneumoniae</i>	56
4.4	<i>ENTEROBACTER SPP.</i>	63
4.4.1	Evolución temporal de las resistencias.....	63
4.4.2	Distribución por comunidades autónomas.....	64
4.4.3	Distribución de resistencias por grupos de edad	65
4.4.4	Características de las infecciones por <i>Enterobacter spp</i>	67
4.5	<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	74
4.5.1	Evolución temporal de las resistencias.....	74
4.5.2	Distribución por comunidades autónomas.....	75
4.5.3	Distribución de resistencias por grupos de edad	77
4.5.4	Características de las infecciones por <i>P. aeruginosa</i>	79
4.6	<i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	91
4.6.1	Evolución temporal de las resistencias.....	91
4.6.2	Distribución por comunidades autónomas.....	92
4.6.3	Distribución de resistencias por grupos de edad	93



4.6.4 Factores asociados a las infecciones por <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenemas.....	94
4.7 RESISTENCIAS Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS	98
4.7.1 <i>E.coli</i> resistente y consumo de antibióticos	99
4.7.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente y consumo de antibióticos.....	102
4.7.3 <i>Enterobacter spp</i> resistente y consumo de antibióticos	104
4.7.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente y consumo de antibióticos	105
4.7.5 <i>A. baumannii</i> resistente y consumo de antibióticos	108
5. DISCUSIÓN	110
5.1 ENTEROBACTERIAS	111
5.1.1 <i>E. coli</i>	111
5.1.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	118
5.1.3 <i>Enterobacter spp.</i>	120
5.2 BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES.....	121
5.2.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	121
5.2.2 <i>Acinetobacter baumannii</i>	126
5.3 CONSIDERACIONES GENERALES.....	128
5.4 LIMITACIONES	128
6. CONCLUSIONES	130
7. BIBLIOGRAFÍA.....	132
8. ANEXOS.....	142



1. INTRODUCCIÓN



1.1 INFECCIONES NOSOCOMIALES

1.1.1 DEFINICIÓN

Durante las últimas décadas se han considerado como infecciones nosocomiales las contraídas por un paciente en el curso de un ingreso hospitalario que no se habían manifestado ni estaban en periodo de incubación en el momento del ingreso (Ducel, Fabry y Nicolle 2003). Se consideraban también como infecciones nosocomiales todas aquellas que aparecían después del alta pero se habían contraído en el hospital. Actualmente se ha reevaluado el concepto y se ha acuñado el término "infecciones asociadas a los cuidados sanitarios" que además incluye aquellas infecciones que se desarrollan en personas que han sido atendidas en centros sanitarios sin que hayan sido necesariamente ingresadas (pacientes con hospitalización domiciliaria, en hemodiálisis, que padecen heridas crónicas o que proceden de una residencia de ancianos) (Siegel, y otros 2007).

Las infecciones nosocomiales más relevantes son: neumonía, infección del tracto urinario y bacteriemia asociada o no a catéteres intravenosos.

1.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

1.1.2.1 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Las infecciones nosocomiales constituyen un problema global y afectan tanto a países desarrollados como a los carentes de recursos (Ducel, Fabry y Nicolle



2003). Sin embargo su prevalencia y las tasas de resistencia varían mucho según el ámbito geográfico e incluso dentro de las distintas unidades de un mismo hospital (Ko y Hsueh 2009). Se considera relevante conocer las tasas de infección nosocomial a nivel nacional o regional por su relación con la calidad asistencial. Así mismo, es importante conocer el porcentaje de bacterias resistentes que las producen para poder diseñar esquemas terapéuticos empíricos adecuados y estrategias de prevención eficaces que permitan reducir las consecuencias negativas de este tipo de infecciones (Masterton 2008).

1.1.2.2 IMPACTO EN EL PACIENTE Y EN EL CUIDADO HOSPITALARIO

Las infecciones nosocomiales constituyen una importante fuente de complicaciones en pacientes ingresados lo que causa un incremento en la complejidad de la atención sanitaria y un aumento significativo del gasto sanitario. Así mismo, empeoran la capacidad funcional de muchos pacientes y pueden reducir su calidad de vida (Ducel, Fabry y Nicolle 2003). No obstante, su efecto más negativo es el incremento de mortalidad asociado a infecciones nosocomiales graves especialmente a neumonía o a bacteriemia (Ponce De León 1991).

1.1.2.3 TASAS DE RESISTENCIA

Las tasas de resistencia antibiótica de las bacterias causantes de estas infecciones son más elevadas que en las responsables de infecciones de origen comunitario. Se ha relacionado como principal factor de esta diferencia la presión



antibiótica que existe en las instituciones sanitarias que produce un efecto selectivo sobre las cepas más resistentes (Ko y Hsueh 2009) (H. Goossens, y otros 2005) (Kollef y Fraser 2001). Los pacientes ingresados pueden colonizarse a través de distintos procedimientos por la flora hospitalaria. El intercambio de material genético entre las bacterias nosocomiales favorece la aparición de cepas multirresistentes que pueden proliferar por el empleo intensivo de antimicrobianos (Ducel, Fabry y Nicolle 2003) (Vila J 2010).

1.1.2.4 EVOLUCIÓN TEMPORAL

Aunque hay diferencias importantes en la tasa de resistencia y en la prevalencia de las infecciones nosocomiales según el área geográfica, un rasgo común es el progresivo incremento de las cepas resistentes que se ha observado durante los últimos años alcanzando proporciones realmente preocupantes (R. Siegel 2008) (Masterton 2008).

1.1.3 PRINCIPALES MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIONES NOSOCOMIALES

Los microorganismos más frecuentemente identificados en las infecciones nosocomiales son los bacilos gramnegativos (BGN) (41%), seguidos de los grampositivos (31,3%) y de levaduras como *Candida spp.* (6,2%). Entre los BGN destacan por su frecuencia: *E. coli* (16,5%), *Pseudomonas spp.* (10%), *Klebsiella spp.* (4,1%), *Enterobacter spp.* (3,2%), *Proteus spp.* (3%) y *Acinetobacter*



baumannii (2,9%) (Sociedad española de medicina preventiva, salud pública e higiene 2009).

1.1.4 FACTORES ASOCIADOS A LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

Se han realizado múltiples estudios orientados a identificar los principales factores del huésped y ambientales que se relacionan con el riesgo de adquirir una infección por un microorganismo resistente en el ámbito nosocomial. Entre estos factores figuran la edad avanzada, un estado inmunitario deficiente, determinadas enfermedades crónicas y los procedimientos invasivos con finalidad diagnóstica y terapéutica que afectan negativamente a las barreras naturales del huésped (Ducel, Fabry y Nicolle 2003). Otra circunstancia relevante es la duración de la estancia, sobretudo en UCI's y el consumo de antibióticos con anterioridad a la aparición de la infección nosocomial.

Entre los factores ambientales cabe destacar la complejidad del hospital que guarda una relación clara con el porcentaje de resistencia bacteriana de la flora que coloniza en el ambiente hospitalario, los objetos que se emplean para atender a los pacientes y otras estructuras como el propio mobiliario. Los hospitales universitarios y terciarios tratan a un conjunto de pacientes más graves y presentan una mayor tasa de resistencia bacteriana (R. Siegel 2008).



1.2 BACILOS GRAMNEGATIVOS

1.2.1 GENERALIDADES

Los bacilos gramnegativos son gérmenes de origen principalmente hospitalario y responsables de una gran parte de las infecciones nosocomiales.

Su principal mecanismo de resistencia consiste en la producción de betalactamasas de espectro extendido. Estas enzimas son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación y los monobactámicos, pero no las cefamicinas ni los carbapenémicos (Paterson y Bonomo 2005). En general son transmitidas por plásmidos presentando además altas tasas de resistencia a otras familias antibióticas (D. L. Paterson 2006). Este tipo de enzimas se han detectado en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *E. coli* pero también existen en *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia spp.*, *Shigella spp.*, *Burkholderia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Proteus spp.*, *A. baumannii* y *Pseudomonas spp.*

1.2.2 DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENCIA

No hay una definición del término "multirresistencia" unánimemente aceptada. La mayoría de los autores consideran su existencia cuando un microorganismo es resistente a varios antibióticos considerados fundamentales en su tratamiento (Ho, Tambyah y Paterson 2010) . Dentro de este tipo de bacterias destacan por su importancia las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido



que se han diseminado por las instituciones sanitarias de distintas áreas geográficas (Ho, Tambyah y Paterson 2010) . Este tipo de resistencia afecta fundamentalmente a enterobacterias (sobre todo en *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.* y *Enterobacter spp.*). Por todo ello, este problema ha supuesto uno de los retos más importantes desde el punto de vista diagnóstico y terapéuticos durante los últimos años (Vila J 2010).

1.2.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES (BGNMR)

A pesar de que en la mayoría de las instituciones se emplean betaláctamicos existen importantes diferencias regionales en la proporción de bacterias resistentes a este grupo de antimicrobianos (Jacoby y Munoz-Price 2005).

En el caso de *K. pneumoniae* se ha detectado una mayor prevalencia de infección y colonización por BGNMR en Sudamérica (45,4%) y Europa oriental (22,6%), y en mucha menor medida en EE.UU. (7,6%) y Canadá (4,9%) (Winokur, y otros 2001).

En relación con *E. coli* se han observado diferencias menos acusadas entre los diferentes continentes: con una prevalencia del 8,5% en Sudamérica, 5,3% en Europa, 4,2% en Canadá y 3,3% en EE.UU (Winokur, y otros 2001). Este fenómeno podría estar relacionado con el hecho de que las infecciones por *Klebsiella* suelen cursar en brotes por lo que los aislamientos de bacterias resistentes se detectan de un modo más heterogéneo (Winokur, y otros 2001).



1.2.3.1 ENTEROBACTERIAS

Además del aumento en las infecciones por enterobacterias resistentes como se ha mencionado, hay que considerar adicionalmente que se están identificando nuevas betalactamasas de espectro ampliado como son las incluidas en la familia CTX-M (Rodríguez-Baño J 2006) (Vila J 2010) (Díaz MA 2010).

Las enterobacterias que con más frecuencia producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son *E. coli* y *K. pneumoniae* (Peña y Pujol 2007). Se debe destacar que ambos constituyen la principal causa de bacteriemia por gramnegativos (DiPersio, y otros 2005). En el caso de *E. coli* es la principal causante de infecciones urinarias.

La importancia de bacteriemia por *E. coli* radica en su elevada mortalidad que se sitúa en torno a 20%. En el caso de *K. pneumoniae* oscila entre el 20-50% (Hansen, Gottschau y Kolmos 1998) (Olesen, y otros 1995) (Wisplinghoff, y otros 2004).

Existen diferencias epidemiológicas entre ambas especies que merecen ser destacadas. *K. pneumoniae* es una bacteria colonizadora habitual del tracto digestivo, fenómeno relacionado con su capacidad de producir infecciones oportunistas. Las especies de *K. pneumoniae* productora de BLEE se suelen diseminar de forma epidémica y en áreas de riesgo. También suelen tener una naturaleza clonal y sus factores de riesgo están muy relacionados con la comorbilidad del paciente, las manipulaciones diagnósticas o terapéuticas y el



uso de antibióticos. Por el contrario en el caso de *E. coli* productora de BLEE, presenta una distribución de casos esporádicos y suele ser de naturaleza policlonal. La comorbilidad de los pacientes, la presencia de catéter urinario y el empleo previo de antibioterapia específicamente oximino-betalactámicos y fluorquinolonas (FQ), constituyeron factores relacionados con la adquisición de esas cepas (Peña y Pujol 2007).

1.2.3.2 *P. AERUGINOSA*

Pseudomonas aeruginosa, es un bacilo gramnegativo no fermentador que se caracteriza por colonizar el ambiente, especialmente el agua (Warburton, Bowen y Konkle 1994) (Favero, y otros 1971). Tanto el agua corriente como el acumulado en los respiradores puede ser el origen de infecciones nosocomiales graves. Las infecciones por *P. aeruginosa* también se caracterizan por afectar a pacientes inmunodeprimidos (Silverman y Nieland 1983) (NNIS System 2003). Este microorganismo representa la segunda causa de neumonía nosocomial y la tercera más común en infecciones urinarias. *P. aeruginosa* tiene gran facilidad para desarrollar multirresistencia (Zavascki, Cruz y Goldani 2005) y de hecho se han descrito resistencias a todos los grupos antibióticos (Souli, Galani y Giamarellou 2008). En nuestro país la resistencia a ceftazidima (CFZ), ciprofloxacino e imipenem tiende a situarse entre el 15 y 30 %. En otros países desarrollados es algo inferior (Alvarez-Lerma, y otros 2007) (Muñoz 2008). La resistencia a las carbapenemas puede ser debida a una mutación simple que ocasione la pérdida de una porina específica de carbapenemas OprD. Menos



frecuentemente este tipo de resistencia es debida a la producción de metalo-betalactamasas como la VIM, SMPO, que pueden producir brotes epidémicos prolongados (Endimiani, y otros 2006) (Rossolini y Mantengoli 2005).

Hay que destacar, que este microorganismo también tiene capacidad para desarrollar resistencia combinada a múltiples antimicrobianos; de ahí que la elección del tratamiento muchas veces resulte difícil. Aunque, si bien es cierto que la escasa permeabilidad de la membrana externa de *P. aeruginosa* interviene en la resistencia intrínseca, probablemente el factor más importante sea el de las bombas de expulsión, con capacidad para expulsar betalactámicos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, quinolonas, sulfamidas y trimetoprim (Alvarez-Lerma, y otros 2007) (Muñoz 2008).

En relación con el tratamiento se debe destacar la controversia que existe respecto a la necesidad de emplear dos antibióticos en pacientes con infecciones graves por este agente. Aunque las evidencias de su beneficio son escasas, el tratamiento combinado frente a este microorganismo suele emplearse en pacientes con neumonía y bacteriemia (Paul, y otros 2004) (Safdar, Handelsman y Maki 2004).

1.2.3.3 A. *BAUMANNII*

A. baumannii es un germen habitualmente multirresistente cuya incidencia se está incrementado significativamente durante los últimos años. Su presencia es característicamente nosocomial y posee una notable capacidad para la



adquisición de resistencia antimicrobiana (Rodríguez-Baño, García, y otros 2009). Suele afectar principalmente a pacientes ingresados en UCI, es la quinta causa de neumonía y la octava causa de bacteriemias en USA (Gaynes y Edwards 2005). En España es la tercera causa de neumonía asociada a ventilación mecánica (Alvarez-Lerma, y otros 2007).

Se caracteriza por sobrevivir en superficies artificiales. Coloniza múltiples sitios durante mucho tiempo y puede ser transportado en la piel de pacientes y sanitarios (Sunenshine, y otros 2007). El paciente suele adquirirlo horizontalmente desde el entorno sanitario, a veces tras salpicaduras de material biológico procedente de otro paciente (Maragakis, y otros 2004). El mero aislamiento de *A. baumannii* en un paciente constituye un hallazgo epidemiológicamente relevante (Navon-Venezia, Ben-Ami y Carmeli 2005).

Este patógeno se ha asociado a una importante morbi-mortalidad en pacientes de alto riesgo así como a un incremento de la estancia media (Bergogne-Bérézin 1996) (García-Garmendia JL 1999) (Wilson, y otros 2004).

Desde el punto de vista epidemiológico suele cursar en forma de brotes, normalmente limitados a una sala o unidad concreta, aunque puede diseminarse por varios departamentos dentro de una misma institución (Rodríguez-Baño, Cisneros, y otros 2004). Este microorganismo plantea serias dificultades en cuanto al control de su diseminación dentro de los centros sanitarios (Abbo, y otros 2005).



Los dos mecanismos fundamentales para la adquisición de resistencia *A. baumannii* son la mutación de las porinas de la membrana externa y la síntesis aumentada de bombas de expulsión de antibióticos (Navon-Venezia, Ben-Ami y Carmeli 2005).

Las infecciones por este germen suelen ser tratadas con carbapenemas pero su uso creciente está aumentando las resistencias a este grupo antibiótico de una manera muy importante (Rodríguez-Baño, García, y otros 2009).

Por todo esto, un conocimiento exhaustivo de su epidemiología y distribución podría permitir un mejor control de la infección.

1.2.4 RETOS QUE PLANTEAN LOS BGNMR

1.2.4.1 DIFICULTADES EN SU IDENTIFICACIÓN

Una de las mayores dificultades que nos encontramos en la práctica clínica es la disparidad de identificación de las BLEE en los distintos laboratorios (Jacoby y Munoz-Price 2005).

Su identificación es compleja ya que es un grupo heterogéneo con distintas características y además se puede confundir con otro tipo de betalactamasas (Jacoby y Munoz-Price 2005) (Muñoz-Price, Jacoby y Snyderman 2008).



A esta dificultad se añade que la sensibilidad in vitro no siempre implica que el antibiótico vaya a ser eficaz en infecciones graves. Es lo que se conoce como "hidden resistance" o "resistencia oculta" (D. L. Paterson 2006).

Desde un punto de vista clínico es importante destacar que las bacterias productoras de BLEE y que presentan sensibilidad in vitro quinolonas pueden acompañarse de fracasos clínicos con estos antibióticos (D. L. Paterson 2006) por lo que hay que mantener un estrecha vigilancia durante el tratamiento.

1.2.4.2 DIFICULTADES DE TRATAMIENTO

La emergencia de multirresistencias plantea un doble problema respecto al tratamiento. Por un lado para los BGNMR estamos acabando con el arsenal terapéutico. Ya hay gérmenes resistentes a todos los antibióticos de los que disponemos y el desarrollo de nuevos antibióticos ha fracasado (R. Siegel 2008) (Vila J 2010).

Por otro lado el aumento de la prevalencia de estos gérmenes hace necesario revisar todos los protocolos de tratamiento empírico. La cobertura empírica inicial errónea ha demostrado aumentar la mortalidad en las unidades de cuidados intensivos siendo además el factor pronóstico independiente más importante (Kollef, y otros 1999). Esto se ha demostrado también para las infecciones nosocomiales por bacilos productores de BLEE (Du, Long y Liu 2002) (Paterson, Ko y Von Gottberg 2004).



No existen estudios controlados sobre el mejor tratamiento. Lo que sí parece claro es que imprescindible acertar en el tratamiento empírico para disminuir mortalidad y mejorar el pronóstico (Du, Long y Liu 2002) (Paterson, Ko y Von Gottberg 2004) (Muñoz-Price, Jacoby y Snyderman 2008). Sin embargo también es importante que el tratamiento empírico no sea de demasiado amplio espectro para evitar la aparición de las futuras resistencias (Rodríguez-Baño y Navarro 2007) (Fish y Ohlinger 2006). En cualquier caso la modificación del tratamiento antibiótico tras conocer la sensibilidad bacteriana constituye una obligación del clínico responsable por los innumerables beneficios que comporta (disminución de la presión ambiental producida por antibióticos de muy amplio espectro, disminución de efectos secundarios y mejor uso de los recursos económicos).

Otro problema añadido para el tratamiento de estas infecciones es, como veíamos anteriormente, que la susceptibilidad *in vitro* a determinados antibióticos no asegura que *in vivo* vaya a ser eficaz. Por ejemplo Cefepime y Piperacilina-Tazobactam, son efectivas en función del inóculo, con efectividad disminuida cuando el inóculo es superior a 10^5 o 10^7 (Thomson y Moland 2001).

1.2.4.3 OTROS MECANISMOS DE RESISTENCIA

Se ha objetivado que en algunos casos los microorganismos productores de BLEE tienen mayor resistencia antibiótica a otras familias antibióticas que no sean los betaláctamicos (Fluorquinolonas por ejemplo). Este hecho se asocia a la pérdida



o modificación de porinas en la membrana de estos microorganismos (Martínez-Martínez 2007). También ocurre esto cuando la transmisión de resistencias es por plásmidos porque cada plásmido puede vehicular más de un gen confiriendo resistencias a distintos grupos de antibióticos (D. L. Paterson 2006). Hay otros mecanismos que probablemente también intervengan pero no están suficientemente estudiados (AmpC cromosómica, bombas de expulsión activa) (Martínez-Martínez 2007).

1.2.5 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para colonización o infección por gérmenes productores de betalactamasas son distintos a los de otras infecciones nosocomiales (Safdar y Maki 2002).

Durante los últimos años se han realizado múltiples estudios encaminados a identificar los factores de riesgo para infecciones multirresistentes en distintos ámbitos: salas de hospitalización, unidades de cuidados intensivos y ámbito extrahospitalario entre otros. En la mayoría de ellos el tratamiento antibiótico previo ha sido identificado como un factor de riesgo muy importante. La duración de la estancia hospitalaria y la realización de procedimientos invasivos (intubación endotraqueal, sonda vesical, cateterización venosa) constituyen otros factores de riesgo muy relevantes (Safdar y Maki 2002). La ruptura de barreras naturales del organismo y el contacto con el personal sanitario favorece la transmisión de bacterias resistentes desde otros pacientes o desde el entorno



cercano (Richards, y otros 1999) (Davis 2006). Otro factor relacionado con este tipo de infecciones es el estado inmunitario deficiente del paciente (Fish y Ohlinger 2006).

Por otro lado, las colonizaciones o infecciones por bacterias resistentes aumentan las posibilidades de que un paciente sea inadecuadamente tratado (Kollef y Fraser 2001).

Por todo esto, se han hecho necesarios estudios que nos permitan identificar dichos factores a fin de poder diseñar estrategias de control de las infecciones por microorganismos multirresistentes.



2. OBJETIVOS



2.1 OBJETIVO GENERAL

- Conocer la epidemiología de las infecciones producidas por los BGN resistentes a los antibióticos más frecuentes (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella pneumoniae*), en los pacientes hospitalizados en España durante el periodo 1999 hasta 2009.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar tendencias temporales en las tasas de resistencias antibióticas en las infecciones por BGN.
- Describir la tasa y la tendencia en el uso de los principales antimicrobianos frente a gramnegativos en los hospitales españoles.
- Correlacionar la evolución de las tasas de resistencia con el consumo de antibióticos.
- Conocer la distribución de las resistencias de los BGN a los antibióticos, por áreas geográficas (comunidades autónomas), tamaño de hospital, y áreas de asistencia.
- Describir las tasas de resistencia antibióticas de los BGN según características de los pacientes, de las infecciones y de la atención sanitaria:



- Edad
- Sexo
- Tipo de infección (nosocomial/comunitaria)
- Localización de la infección
- Área de asistencia hospitalaria
- Factores de riesgo de infección propios del paciente (intrínsecos)
- Factores de riesgo de infección de la asistencia sanitaria (extrínsecos)
- Identificar los principales factores de los pacientes o de la atención sanitaria asociados a las resistencias a los antimicrobianos en estos BGN.



3. MATERIAL Y MÉTODO



3.1 ESTUDIO

3.1.1 OBJETIVOS DEL ESTUDIO EPINE

Este estudio está basado en los datos del ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN LOS HOSPITALES ESPAÑOLES (EPINE) de los años 1999 a 2009.

El EPINE es un estudio que desde 1990 tiene como objetivo conocer la prevalencia de infecciones nosocomiales, y de inicio comunitario, y los factores asociados, en los hospitales de España. Desde 1999 se han incorporado a la encuesta los datos de resistencias antibióticas a diferentes microorganismos.

3.1.2 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Para la realización de la encuesta anual de prevalencia, durante un período máximo de dos semanas, se revisan las historias de todos los enfermos hospitalizados y se recogen sus datos mediante un formulario que se remite electrónicamente a todos los hospitales participantes en el estudio. (Anexo 1)

Se realiza en las mismas dos semanas en todos los centros. Posteriormente se disponen de otras dos semanas para terminar de recoger los cultivos y datos pendientes. En el EPINE se parte de la historia clínica; las infecciones se detectan y catalogan a partir de la historia clínica, y si es necesario mediante la visita al paciente o entrevista a los médicos o enfermeras que los atienden.



La colaboración del estudio es voluntaria y desde el año 1999 hasta el 2009 la participación de anual ha pasado de 233 a 278 hospitales, y de 53.700 a 62.000 pacientes, que representan más de la mitad de la población hospitalizada para pacientes agudos en España.

3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los enfermos hospitalizados en un hospital de agudos, sea cual sea la causa de ingreso o la especialidad del servicio.

3.1.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

3.1.4.1 DATOS GENERALES

- **Comunidad autónoma**
- **Tamaño del hospital:**
 - Grandes: más de 500 camas
 - Medianos: entre 200 y 500 camas
 - Pequeños: más de 500 camas
- **Tipo de unidad:**
 - Unidades médicas
 - Unidades quirúrgicas



- Unidades de Ginecología-Obstetricia
 - Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)
 - Unidades de pediatría
 - **Edad**
 - **Sexo**
 - **Fecha del estudio**
 - **Localización de la infección:**
 - Urinaria
 - Respiratoria
 - Quirúrgica
 - Bacteriemias
 - Otras
 - **Tipo de infección.** Los valores de esta variable pueden ser: de inicio comunitario, nosocomiales o nosocomiales de otro ingreso.
 - **Antimicrobiano:** se han recogido todos los antimicrobianos que cada paciente estuviera recibiendo en el momento de la encuesta.
-



3.1.4.2 FACTORES DE RIESGO DE CARÁCTER INTRÍNSECO (FRI)

- **Coma.-** Trastorno de conciencia de cualquier grado o nivel en el momento de la encuesta o en el curso de las últimas 24 horas.
- **Insuficiencia renal (IR).-** Se considerará que el enfermo tiene insuficiencia renal cuando así conste en la historia clínica, o si se encuentran valores de creatinina superiores a 1,7 mg/dl en la analítica de ingreso.
- **Diabetes mellitus (DM).-** Se considerará que el enfermo tiene diabetes cuando así conste en la historia o si se observan glucemias iguales o superiores a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pueda producir aumentos en la glucemia. En los enfermos sometidos a este tipo de tratamiento se considerarán niveles iguales superiores a 200 mg/dl.
- **Neoplasia.-** Enfermos diagnosticados de neoplasia maligna en el curso de los últimos 5 años.
- **Enfermedad Pulmonar Crónica (EPOC).-** Cuando conste en la historia clínica.
- **Inmunodeficiencia.-** Enfermos diagnosticados de algún tipo de inmunodeficiencia primaria o secundaria. Entre otros se incluirán, las leucemias linfáticas agudas y crónicas, los linfomas de Hodgkin y no



Hodgkin, el SIDA y los casos que presenten VIH+ y tengan un valor de CD4 inferior a 500.

- **Neutropenia.-** Pacientes con un recuento de neutrófilos inferior a 1000 (mil) en términos absolutos, en la última analítica realizada.
- **Cirrosis hepática.-** Cuando conste en la historia clínica.
- **Drogadicción.-** Consumo habitual de drogas por inhalación o vía parenteral en los últimos dos años.
- **Obesidad.-** Si consta en la historia clínica o si el enfermo la presenta de forma manifiesta en la inspección.
- **Desnutrición (hipoalbuminemia).-** Enfermos con albúmina inferior a 3 g/l: en la analítica de ingreso si el enfermo lleva ingresado menos de un mes. Si el enfermo lleva más de un mes ingresado se tendrá en cuenta la última analítica.
- **Úlceras por presión.-** Se codifica distinto si son previas al ingreso.

3.1.4.3 FACTORES DE RIESGO DE CARÁCTER EXTRÍNSECO (FRE)

- **Sonda vesical (SV).-** Paciente portador de sonda urinaria en el momento del estudio.
- **Vía periférica.-** Presencia de catéter vascular periférico.



- **Catéter central.**- Presencia de catéter central de inserción por vía yugular o subclavia (excepto catéter para nutrición parenteral).
- **Catéter central de inserción periférica.**- Presencia de catéter central insertado por vía periférica.
- **Nutrición parenteral.**- Equipo de nutrición parenteral insertado vía vascular (incluye catéter central).
- **Traqueostomía.**- Enfermo con traqueostomía abierta independientemente del momento de su realización.
- **Ventilación mecánica.**- Enfermo conectado a respirador.
- **Sedación.**- Enfermo sedado farmacológicamente. El paciente se halla en su habitación, en cuidados intensivos, o bien en el caso del postoperatorio en cuidados intermedios o intensivos.
- **Sonda nasogástrica (SNG).**- Enfermo portador de sondaje nasogástrico completo.
- **Inmunosupresión.**- Enfermos sometidos a terapia inmunosupresora (radioterapia, citostáticos, quimioterapia antineoplásica, corticoides).
- **Intervención quirúrgica.**- Exposición del enfermo a un procedimiento quirúrgico practicado durante la presente hospitalización.



3.1.5 DEFINICIÓN DE INFECCIONES

Las definiciones de infección nosocomial y comunitaria y las de localización de la infección se han realizado según los criterios del CDC de 1988 y 1992. (Anexo 2)

De cada infección se recoge la identificación de hasta 3 microorganismos causantes de la infección y para algunos de ellos sus resistencias a los antibióticos.

Se clasifican como resistentes aquellos microorganismos que muestran resistencia en los antimicrobianos a los antibióticos testados en el laboratorio de microbiología.

Se seleccionaron para este estudio los siguientes bacilos gramnegativos y las resistencias a determinadas familias de antibióticos: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (Anexo 3)

3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar las tendencias temporales en las tasas de resistencia se calcularon las prevalencias de resistencia anual para cada uno de los binomios microorganismo- antibiótico (p.e. número de *E. coli* resistente a quinolonas/total de infecciones por *E. coli* multiplicado por cien). Posteriormente mediante regresión logística simple, utilizando como variable independiente el año del estudio, se evaluó la existencia de tendencias temporales en el periodo para las



resistencias. Se calculó el Odds Ratio (OR) de incremento anual así como su Intervalo de confianza (IC) al 95%.

Para la descripción de las tasas de resistencia antibióticas de los BGN según las características de los pacientes, de las infecciones y de la atención sanitaria se ha calculado la tasa de resistencia expresada en tanto por ciento (numero de bacterias resistentes/total de infecciones por dicha bacteria multiplicado por cien). Para establecer asociaciones entre las tasas de resistencia y las variables cualitativas, se ha utilizado la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher si alguno de los valores esperados era menor de 5. La edad se categorizó en grupos y se compararon las diferencias entre grupos mediante la prueba de la Chi-cuadrado, o si se observaron tendencias mediante la prueba para tendencias de Mantel-Haenszel. Se estimó la magnitud de las asociaciones mediante los Odds Ratio y sus intervalos de confianza al 95%.

Para la identificación de los principales factores de los pacientes, de las infecciones o de la atención sanitaria asociados a las resistencias a los antimicrobianos en las bacterias gramnegativas se desarrollaron modelos de regresión logística para cada binomio BGN-antibiótico. Estos modelos se desarrollaron escalonadamente. En un primer paso se realizó un análisis univariante para cada uno de los potenciales factores. Posteriormente se desarrolló un modelo logístico para cada uno de los tres grupos de variables (factores demográfico-administrativos y de la infección, FRI, y FRE). Las variables identificadas en cada modelo asociadas a la resistencia antibiótica con



un valor de p inferior a 0,1 se introdujeron en un modelo final. Para la realización de los modelos parciales y final se aplicó una estrategia de paso a paso hacia atrás. Desde un modelo máximo se obtuvo un modelo final en el que solamente se consideraron las variables asociadas con un valor de p inferior a 0,05.

Para medir el consumo de antibióticos se calcularon las tasas de uso de antibiótico, como el número de pacientes que reciben un determinado antibiótico/100 pacientes hospitalizados. Esta tasa de uso se correlacionó, mediante el coeficiente de correlación de Pearson, con la tasa de resistencia de cada microorganismo a los diferentes grupos de antibióticos, considerando como significativo un valor de $p < 0,05$.

La gestión de los datos y su posterior análisis estadístico se ha realizado con el paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows.



4. RESULTADOS



4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Para el análisis de la distribución y diferentes factores asociados a resistencia se analizaron los pacientes encuestados durante el periodo 1999-2007. Este subgrupo incluye los datos de 506.500 pacientes ingresados en 266 hospitales de las 17 comunidades autónomas de la geografía española. De todos los pacientes revisados 66.249 tenían alguna infección. En total se identificaron 83.339 microorganismos causantes de esas infecciones de los cuales 42.111 (50,5%) correspondían a los bacilos gramnegativos de nuestro estudio. Para el análisis del uso de antimicrobianos y su correlación con las tasas de resistencia se analizaron los datos de los pacientes encuestados durante el periodo 1999-2009.

El 28,5% de los hospitales eran de más de 500 camas, el 40,5% tenían entre 200 y 500 camas y el 31% tenía menos de 200 camas.

Los pacientes que presentaban infecciones por algún bacilo gramnegativo, tenían una media de edad de 61,1 años y eran varones en un 52 %. Las infecciones se localizaban principalmente en las vías urinarias (46,2%), seguidas de las respiratorias (17,3%), bacteriemias (12,8%) y por último quirúrgicas (10,2%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli* (53,3%), seguido de *P. aeruginosa* (25%), y en menor frecuencia se aislaron *Enterobacter spp.* (8,4%), *K. pneumoniae* (7,3%) y *A. baumannii* (6,1%). En cuanto a su origen, el 50,5% de las infecciones fueron de origen comunitario



frente al 49,6% que fueron de inicio nosocomial, bien del ingreso que se estudiaba o de otro ingreso previo.

Las unidades donde más BGN se aislaron fueron en los servicios médicos (41,7%), y en menor medida en los quirúrgicos (32,8%) y en los de cuidados intensivos (12,7%).

4.2 *Escherichia coli*

4.2.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS RESISTENCIAS

Las resistencias de *E. coli* a quinolonas y a cefalosporinas de 3ª generación (C3G) fueron aumentando desde 1999 hasta el 2009. Para quinolonas la resistencia en este periodo fue de media de 24,1%, empezando en 15,9% y alcanzando la cifra de 34,3%. Las resistencias a C3G fueron inferiores, con una media de 8,5%, aunque experimentaron un importante incremento (de 4,6% en 1999 a 15,7% en el 2009). La resistencia combinada media a ambos antibióticos fue de 5,3%, 1,6% en 1999 y 10,4% en el 2009. Sin embargo el mayor aumento de la resistencia combinada se observó a partir de 2004, con un incremento de 6 puntos hasta el 2009. (Figura 1)

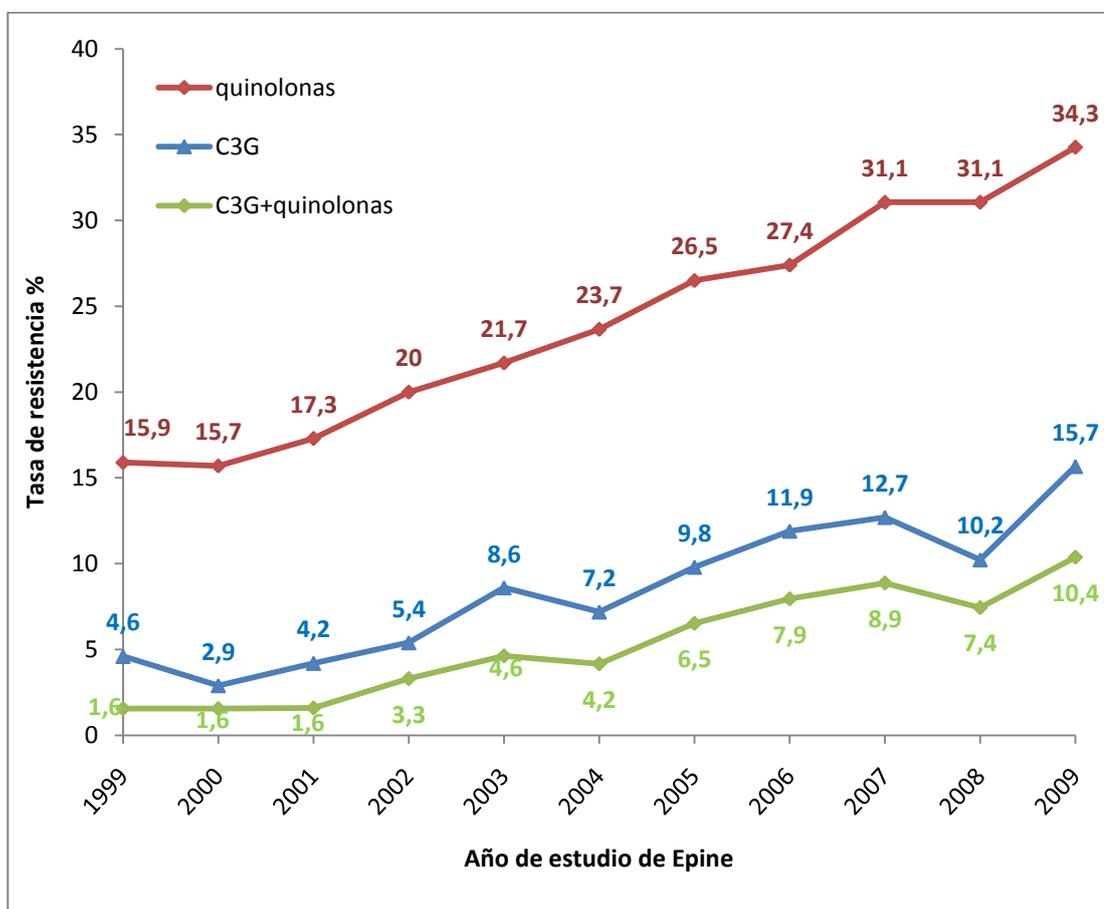


Figura 1. Evolución temporal de resistencias a *E. coli*

4.2.2 DISTRIBUCIÓN POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS (CCAA)

Si consideramos los tres últimos años, con un total de 4371 pacientes, las comunidades con más resistencias a C3G fueron Baleares, Canarias, Castilla la Mancha y Comunidad Valenciana ($p < 0,001$). Las que menos resistencias presentaron fueron Extremadura, La Rioja, Galicia y País Vasco. Las resistencias a quinolonas fueron también más frecuentes en las islas pero además en Aragón



y Cantabria y menos en Cataluña, Galicia, Extremadura y La Rioja. ($p < 0.001$)
(Tabla 1)

2004-2007	N	R a C3G			R a quinolonas		
		n	%	Percentil	n	%	Percentil
ANDALUCIA	395	60	15,2	50-75	124	31,60	50-75
ARAGON	117	17	14,5	50-75	38	34,70	75-100
ASTURIAS	153	16	10,5	25-50	41	27,50	25-50
BALEARES	76	16	21,1	75-100	27	36,90	75-100
CANARIAS	111	24	21,6	75-100	51	44,30	75-100
CANTABRIA	60	9	15,0	50-75	26	40,00	75-100
CASTILLA-LA MANCHA	170	26	15,3	75-100	52	28,40	25-50
CASTILLA-LEON	272	33	12,1	25-50	84	28,00	25-50
CATALUÑA	589	65	11,0	25-50	158	24,70	0-25
EXTREMADURA	96	5	5,2	0-25	18	18,40	0-25
LA RIOJA	23	0		0-25	3	16,10	0-25
GALICIA	315	18	5,7	0-25	77	22,50	0-25
MADRID	315	44	14,0	50-75	95	29,60	25-50
MURCIA	104	13	12,5	50-75	34	30,70	50-75
NAVARRA	75	8	10,7	25-50	16	20,50	0-25
COMUNIDAD VALENCIANA	340	52	15,3	75-100	112	32,00	50-75
PAIS VASCO	312	28	9,0	0-25	80	26,50	25-50

Tabla 1. Distribución de *E. coli* resistente por CCAA

4.2.3 DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIAS POR GRUPOS DE EDAD

Las resistencias a C3G aumentaron gradualmente con la edad, teniendo un descenso entre los 75-85 años. La máxima tasa de resistencia se alcanzó en las edades más avanzadas. ($p = 0,011$) (Figura 2)

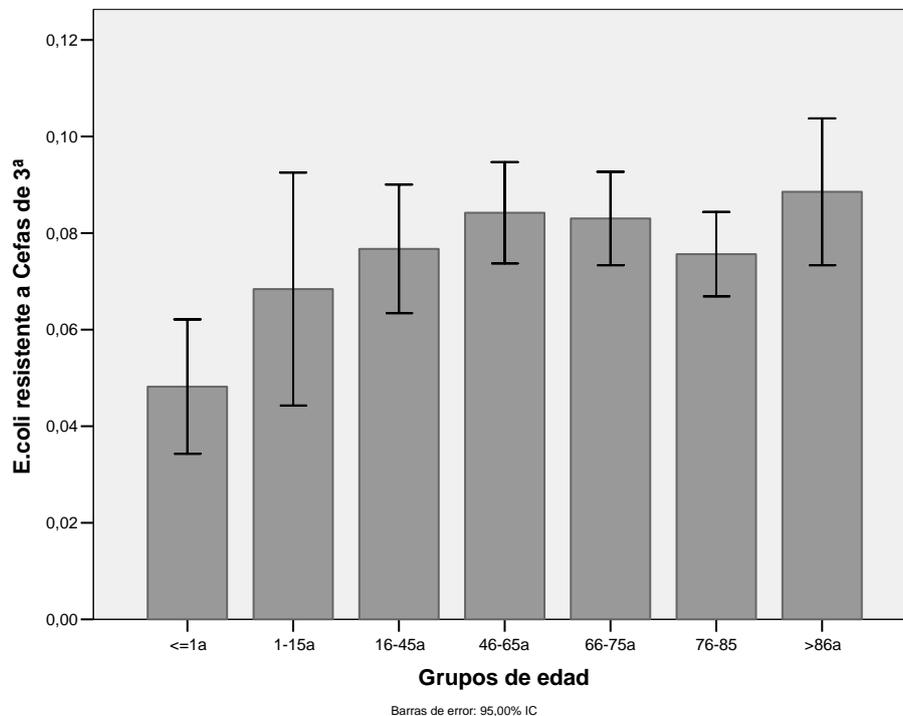


Figura 2. Resistencias de *E. coli* a C3G por grupos etarios

Las resistencias a quinolonas de *E. coli* aumentaron con la edad, presentando un gran incremento a partir de los 16 años. A partir de los 85 el incremento se estabilizó alcanzando las tasas máximas. ($p < 0,001$) (Figura 3)

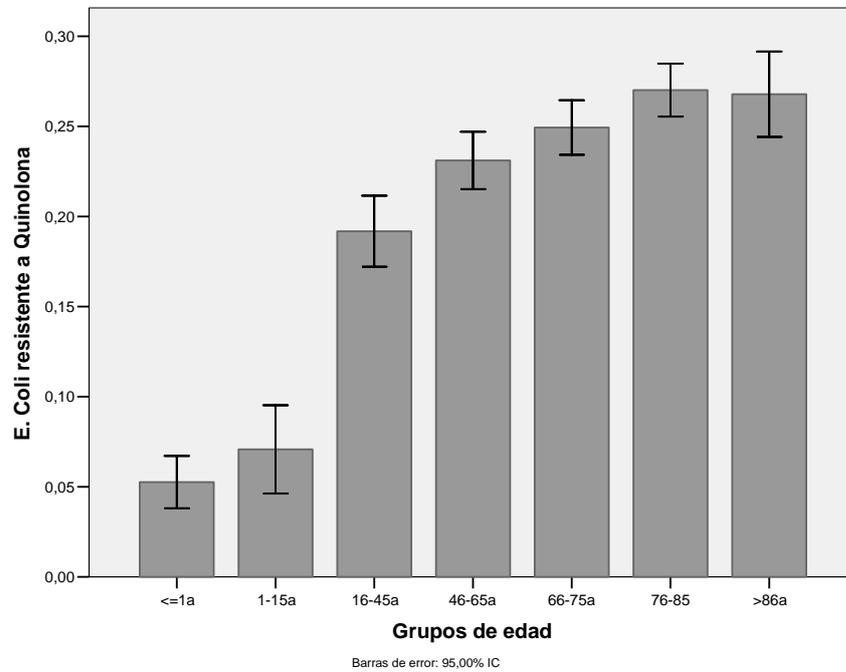


Figura 3. Distribución de resistencias de *E. coli* a quinolonas por grupos etarios

4.2.4 FACTORES ASOCIADOS A LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN LAS INFECCIONES POR *E. coli*

4.2.4.1 *E. coli* RESISTENTE A C3G

Las resistencias de *E. coli* a C3G fueron más frecuentes en varones, y aumentaron con la edad hasta estabilizarse a los 65 años. Fueron más altas en pacientes que estaban en la UCI, intermedias en los servicios médicos o quirúrgicos y más bajas en los servicios de ginecología y pediatría. Fueron más elevadas en las infecciones nosocomiales y por localización en las infecciones del tracto respiratorio y en las bacteriemias. (Tabla 2)



		n	N	% de R	OR	IC		p
Sexo	Varón	533	6146	8,60%	1,00			0,001
	Mujer	510	7208	7,08%	0,80	0,71	0,91	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	301	4327	7,00%	1,00			<0,001
	Hospitales medianos	420	5649	7,40%	1,07	0,92	1,25	
	Hospitales grandes	342	3583	9,50%	1,41	1,20	1,66	
Tipo de infección	Comunitaria	434	7261	5,98%	1,00			<0,001
	Nosocomial	528	5372	9,83%	1,71	1,50	1,96	
	Nosocomial otro ingreso	67	509	1,32%	2,38	1,81	3,14	
Edad	<=1a	44	913	4,80%	1,00			0,003
	1-15a	29	424	6,80%	1,45	0,89	2,35	
	16-45a	118	1538	7,70%	1,64	1,15	2,34	
	46-65a	227	2696	8,40%	1,82	1,30	2,53	
	>66a	645	7993	8,10%	1,73	1,27	2,37	
Servicio	Medicina	479	5992	8,00%	1,00			<0,001
	Cirugía	343	4364	7,90%	0,98	0,85	1,13	
	UCI	132	973	13,60%	1,81	1,47	2,22	
	Ginecología-Obstetricia	14	474	3,00%	0,35	0,20	0,60	
	Pediatría	65	1237	5,30%	0,64	0,49	0,83	
	Otros	30	524	5,70%	0,70	0,48	1,02	
Localización infección	Urinarias	476	6953	6,80%	1,00			<0,001
	Quirúrgicas	172	2029	8,50%	1,26	1,05	1,51	
	Respiratorias	90	686	13,10%	2,05	1,62	2,61	
	Bacteriemias	148	1633	9,10%	1,36	1,12	1,64	
	Otras localizaciones	170	2169	7,80%	1,16	0,96	1,39	

Tabla 2. Características de las infecciones por *E. coli* resistente a C3G

4.2.4.1.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN ÍNTRINSECOS

Encontramos una asociación para todos los factores de riesgo intrínseco de infección estudiados y la resistencia de *E. coli* a C3G menos para la cirrosis y la drogadicción. (Tabla 3)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	76	679	11,2%	1,52	1,19	1,95	0,002
I. Renal	219	2169	10,1%	1,40	1,20	1,64	<0,001
Diabetes	335	3556	9,4%	1,33	1,16	1,52	<0,001
Neoplasia	261	2757	9,5%	1,30	1,13	1,51	<0,001
EPOC	188	1701	11,1%	1,84	1,65	2,06	<0,001
Inmunodeficiencia	66	621	10,6%	1,42	1,10	1,85	0,011
Neutropenia	42	355	11,8%	1,60	1,15	2,22	0,008
Cirrosis	41	497	8,2%	1,06	0,76	1,47	0,729
Drogadicción	10	115	8,7%	1,12	0,58	2,15	0,735
Obesidad	166	1654	10,0%	1,37	1,15	1,63	0,001
Desnutrición	176	1701	10,3%	1,43	1,20	1,69	<0,001
Ulceras por presión	219	1861	11,8%	1,72	1,47	2,01	<0,001

Tabla 3. Factores intrínsecos para infecciones por *E. coli* resistente a C3G

4.2.4.1.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

El único factor extrínseco que no se asoció a infecciones por *E. coli* resistente a C3G fue que el paciente fuese portador de vía periférica. (Tabla 4)

Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	378	4309	8,8%	1,20	1,06	1,37	0,006
Vía periférica	616	8170	7,5%	0,90	0,79	1,02	0,114
Vía central	229	1938	11,8%	1,73	1,49	2,02	<0,001
Vía central de inserción periférica	79	784	10,1%	1,34	1,06	1,71	0,021
Nutrición parenteral	117	1018	11,5%	1,59	1,30	1,95	<0,001
Traqueostomía	75	495	15,2%	2,18	1,69	2,82	<0,001
Ventilación mecánica	91	687	13,2%	1,87	1,49	2,35	<0,001
Sonda nasogástrica	188	1708	11,0%	1,55	1,31	1,83	<0,001
Inmunosupresión	158	1275	12,4%	1,78	1,49	2,13	<0,001
Sedación	70	468	15,0%	2,14	1,65	2,79	<0,001
Sonda vesical	464	4640	10,0%	1,54	1,36	1,75	<0,001

Tabla 4. Factores extrínsecos para infecciones por *E. coli* resistente a C3G



4.2.4.1.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIAS A C3G PARA *E. COLI*

Tras el análisis multivariante por regresión logística múltiple encontramos que las infecciones por *E. coli* resistente a C3G se encontraban asociadas de manera independiente a: su origen nosocomial, el tamaño del hospital, el servicio del hospital donde se atienden los pacientes y la localización de la infección.

Y además, a la presencia de determinados factores de riesgo de infección intrínsecos, tales como la insuficiencia renal, la diabetes, la EPOC y las úlceras por presión, y extrínsecos como la inmunosupresión, la sedación y la sonda vesical. (Tabla 5)



		OR	IC	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	1,000		
	Hospitales medianos	1,073	0,915	1,259
	Hospitales grandes	1,273	1,074	1,509
Servicio	Medicina	1,000		
	Cirugía	1,010	0,853	1,195
	UCI	1,151	0,896	1,478
	Ginecología-Obstetricia	0,438	0,254	0,758
	Pediatría	0,882	0,657	1,184
	Otros	0,665	0,445	0,995
Localización de infección	Urinarias	1,000		
	Quirúrgicas	0,928	0,748	1,151
	Respiratorias	1,343	1,029	1,753
	Bacteriemias	1,268	1,038	1,549
	Otras localizaciones	1,112	0,915	1,352
Tipo de infección	Comunitaria	1,000		
	Nosocomial	1,637	1,416	1,894
	Nosocomial Otro Ingreso	2,516	1,879	3,369
FRI	I. Renal	1,190	1,007	1,408
	Diabetes	1,212	1,050	1,398
	EPOC	1,281	1,072	1,531
	Ulceras por presión	1,381	1,161	1,641
FRE	Inmunosupresión	1,461	1,207	1,770
	Sedación	1,373	1,021	1,845
	Sonda vesical	1,204	1,038	1,396

Tabla 5. Factores asociados a infección por *E. coli* resistente a C3G, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.2.4.2 *E. COLI* RESISTENTE A QUINOLONAS

Las resistencias de *E. coli* a quinolonas fueron más altas en varones, por encima de los 45 años y de origen principalmente nosocomial. En cuanto a los servicios fueron más elevadas en los servicios médicos seguidos de UCI y cirugía. Por localización, hubo resistencias más altas en las infecciones de origen respiratorio,



seguidas de las de origen urinario y más bajas en las bacteriemias. En lo que no hubo diferencias significativas fue en el tamaño del hospital. (Tabla 6)

		n	N	% de R	OR	IC		p
Sexo	Varón	1486	6146	24,18%	1,00			<0,001
	Mujer	1555	7208	21,57%	0,86	0,80	0,94	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	959	4327	22,16%	1,000			0,322
	Hospitales medianos	1282	5649	22,69%	1,031	0,938	1,134	
	Hospitales grandes	845	3583	23,58%	1,084	0,976	1,204	
Tipo de infección	Comunitaria	1552	7261	21,37%	1,00			<0,001
	Nosocomial	1293	5372	24,07%	1,17	1,07	1,27	
	Nosocomial otro ingreso	149	509	29,27%	1,52	1,25	1,86	
Edad	<=1a	48	913	5,26%	1,00			<0,001
	1-15a	30	424	7,08%	1,37	0,86	2,20	
	16-45a	295	1538	19,18%	4,28	3,11	5,87	
	46-65a	623	2696	23,11%	5,42	4,00	7,34	
	>66a	2091	7993	26,16%	6,38	4,75	8,57	
Servicio	Medicina	1662	5992	27,74%	1,00			<0,001
	Cirugía	928	4364	21,26%	0,70	0,64	0,77	
	UCI	238	973	24,46%	0,84	0,72	0,99	
	Ginecología-Obstetricia	47	474	9,92%	0,29	0,21	0,39	
	Pediatría	59	1237	4,77%	0,13	0,10	0,17	
	Otros	153	524	29,20%	1,07	0,88	1,31	
Localización	Urinarias	1617	6953	23,26%	1,00			0,012
	Quirúrgicas	409	2029	20,16%	0,83	0,74	0,94	
	Respiratorias	178	686	25,95%	1,16	0,97	1,38	
	Bacteriemias	374	1633	22,90%	0,98	0,86	1,11	
	Otras localizaciones	501	2169	23,10%	0,99	0,88	1,11	

Tabla 6. Características de las infecciones por *E. coli* resistente a quinolonas

4.2.4.2.1 FACTORES DE RIESGO ÍNTRINSECO

Observamos una asociación para todos los factores de riesgo intrínseco de infección estudiados y la resistencia de *E. coli* a quinolonas salvo para la presencia de cirrosis, drogadicción y coma. (Tabla 7)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	173	679	25,5%	1,17	0,98	1,40	0,087
I. Renal	676	2169	31,2%	1,69	1,52	1,87	<0,001
Diabetes	1013	3556	28,5%	1,52	1,40	1,66	<0,001
Neoplasia	729	2757	26,4%	1,29	1,17	1,42	<0,001
EPOC	565	1701	33,2%	1,84	1,65	2,06	<0,001
Inmunodeficiencia	192	621	30,9%	1,55	1,30	1,85	<0,001
Neutropenia	115	355	32,4%	1,65	1,32	2,07	<0,001
Cirrosis	128	497	25,8%	1,18	0,97	1,45	0,110
Drogadicción	34	115	29,6%	1,43	0,96	2,14	0,090
Obesidad	446	1654	27,0%	1,30	1,15	1,46	<0,001
Desnutrición	489	1701	28,7%	1,44	1,28	1,61	<0,001
Ulceras por presión	653	1861	35,1%	2,06	1,85	2,29	<0,001

Tabla 7. Factores intrínsecos para infecciones por *E. coli* resistente a quinolonas

4.2.4.2.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRINSECOS

Para las infecciones por *E. coli* resistente a quinolonas los factores en los que no observamos asociación con las resistencias fueron que el paciente fuese portador de vía periférica, de vía central de inserción periférica o de SNG, tuviese nutrición parenteral o ventilación mecánica. Los pacientes sometidos a cirugía tuvieron menos infecciones por *E. coli* resistente a quinolonas. (Tabla 8)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	865	4309	20,1%	0,79	0,73	0,87	<0,001
Vía periférica	1853	8170	22,7%	0,99	0,91	1,07	0,789
Vía central	491	1938	25,3%	1,18	1,06	1,32	0,004
Vía central de inserción periférica	198	784	25,3%	1,16	0,98	1,37	0,090
Nutrición parenteral	235	1018	23,1%	1,02	0,88	1,19	0,797
Traqueostomía	135	495	27,3%	1,29	1,05	1,57	0,017
Ventilación mecánica	137	687	19,9%	0,84	0,69	1,02	0,067
Sonda nasogástrica	395	1708	23,1%	1,02	0,91	1,16	0,699
Inmunosupresión	420	1275	32,9%	1,77	1,56	2,01	<0,001
Sedación	134	468	28,6%	1,38	1,12	1,69	0,003
Sonda vesical	1340	4640	28,9%	1,67	1,54	1,81	<0,001

Tabla 8. Factores extrínsecos para infecciones por *E. coli* resistente a quinolonas

4.2.4.2.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIAS A QUINOLONAS PARA *E. COLI*

Los principales factores identificados en el análisis multivariante asociados a las resistencias de *E. coli* a quinolonas fueron el origen nosocomial de la infección y el servicio dónde estaba ingresado el paciente. Entre los factores de riesgo de infección intrínsecos se identificaron la insuficiencia renal, la diabetes, la EPOC, las neoplasias, la neutropenia y las úlceras por presión y entre los FRE el uso de fármacos inmunosupresores y la sonda vesical asociados a una mayor resistencia y el haber sido sometidos a cirugía o a ventilación mecánica asociados a resistencias más bajas. (Tabla 9)



Factores		OR	IC	
Servicio	Medicina	1,000		
	Cirugía	0,840	0,744	0,948
	UCI	1,019	0,807	1,285
	Ginecología-Obstetricia	0,415	0,300	0,573
	Pediatría	0,214	0,162	0,282
	Otros	1,117	0,908	1,373
Tipo de infección	Comunitaria	1,000		
	Nosocomial	1,137	1,035	1,250
	Nosocomial Otro Ingreso	1,526	1,236	1,883
FRI	I. Renal	1,271	1,139	1,419
	Diabetes	1,209	1,100	1,327
	Neoplasia	1,151	1,035	1,279
	EPOC	1,480	1,317	1,665
	Neutropenia	1,449	1,132	1,854
	Ulceras por presión	1,618	1,444	1,814
FRE	Ventilación mecánica	0,515	0,390	0,680
	Inmunosupresión	1,425	1,242	1,634
	Sonda vesical	1,390	1,265	1,528
	Cirugía	0,846	0,748	0,959

Tabla 9. Factores asociados a infección por *E. coli* resistente a quinolonas, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.3 *Klebsiella pneumoniae*

4.3.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS RESISTENCIAS

La tasa promedio para todo el periodo de resistencia de *K. pneumoniae* a quinolonas fue de 13,8%. En 1999 era de sólo de 5,5% pero en el 2009 se situó ya en cifras de 25,4%. La tendencia para C3G fue muy similar, con una media de 10,7% y un aumento desde 3,9% el primer año a 22% en 2009. La tasa de resistencia a ambos se incrementó de manera muy importante, al inicio era tan



solo de un 0,8% pero nos encontramos actualmente con tasas de 14,2%, con una media de 6,7%. (Figura 4)

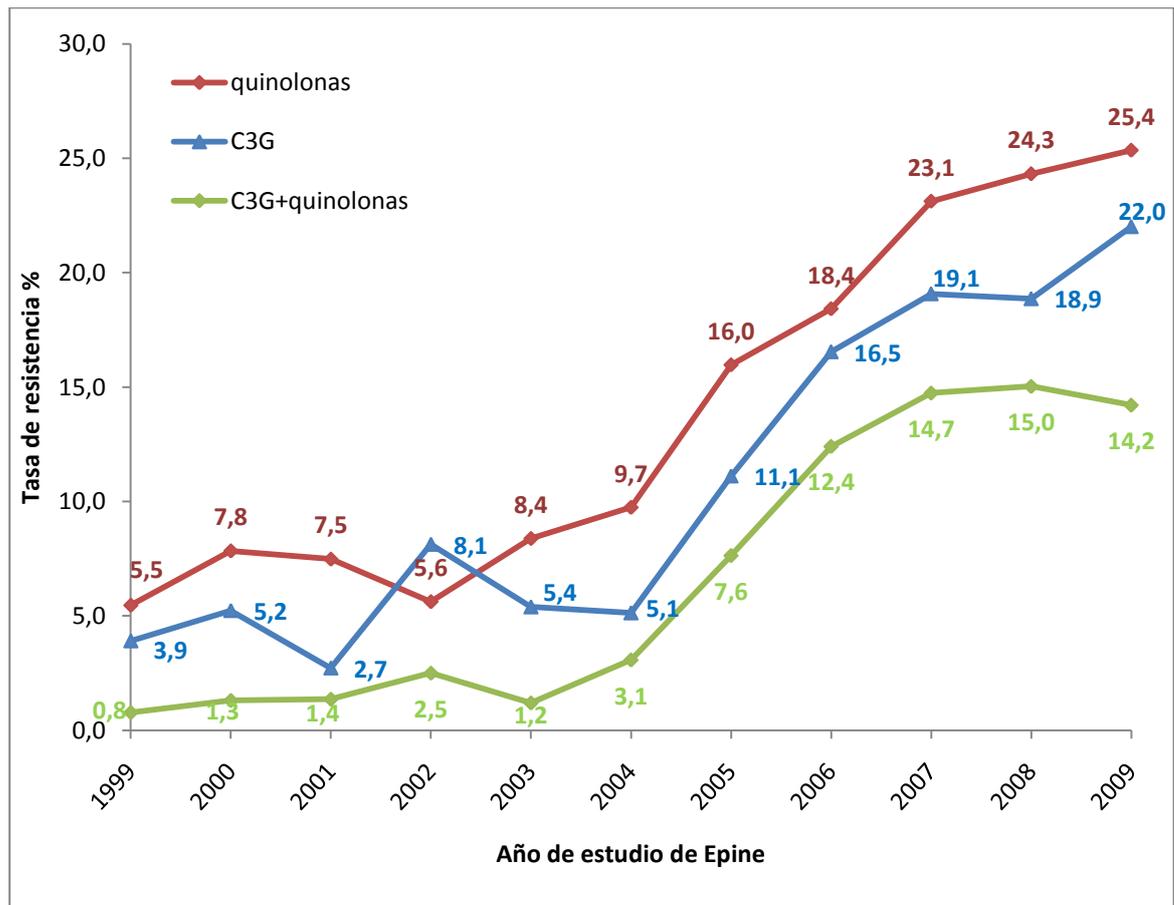


Figura 4. Evolución temporal de resistencias a *K. pneumoniae*

4.3.2 DISTRIBUCIÓN POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Las comunidades en las que hubo más resistencias a C3G fueron Baleares, Murcia y las dos Castillas, y las que menos Aragón, Extremadura, La Rioja y Navarra. ($p < 0,001$)



Para quinolonas la distribución fue similar, las comunidades que mayores resistencias presentaron fueron las dos Castillas, Baleares y Valencia en lugar de Murcia. En cuanto a las que tuvieron menos resistencias nos encontramos con Extremadura, La Rioja, Navarra y Andalucía. ($p < 0,001$) (Tabla 10)

1999-2007	N	R a C3G			R a Quinolonas		
		n	% de R	Percentil	n	% de R	Percentil
ANDALUCIA	236	20	8,50	50-75	14	5,93	0-25
ARAGON	82	3	3,70	0-25	11	13,41	50-75
ASTURIAS	69	5	7,20	25-50	8	11,59	25-50
BALEARES	56	14	25,00	75-100	20	35,71	75-100
CANARIAS	72	9	12,50	50-75	10	13,89	50-75
CANTABRIA	41	3	7,30	25-50	3	7,32	25-50
CASTILLA-LA MANCHA	99	16	16,20	75-100	19	19,19	75-100
CASTILLA-LEON	135	23	17,00	75-100	30	22,22	75-100
CATALUÑA	325	38	11,70	50-75	45	13,85	50-75
EXTREMADURA	57	2	3,50	0-25	2	3,51	0-25
LA RIOJA	3	0	0,00	0-25	0	-	0-25
GALICIA	144	8	5,60	25-50	14	9,72	25-50
MADRID	157	15	9,60	50-75	19	12,10	25-50
MURCIA	53	7	13,20	75-100	8	15,09	50-75
NAVARRA	32	0	0,00	0-25	1	3,13	0-25
COMUNIDAD VALENCIANA	177	23	13,00	50-75	34	19,21	75-100
PAIS VASCO	111	5	4,50	25-50	9	8,11	25-50

Tabla 10. Distribución de *K. pneumoniae* resistente por CCAA

4.3.3 DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIAS POR GRUPOS DE EDAD

En el caso de *K. pneumoniae* resistente a C3G o a quinolonas la distribución por edades fue muy similar. En el primer año de vida había muchas menos resistencias produciéndose un gran aumento entre 1 año y 15 años. Después



hubo un aumento progresivo pero leve según vamos avanzando en la edad de los pacientes. Sin embargo esta tendencia sólo fue estadísticamente significativa para quinolonas ($p=0,003$) (Figura 5 y Figura 6)

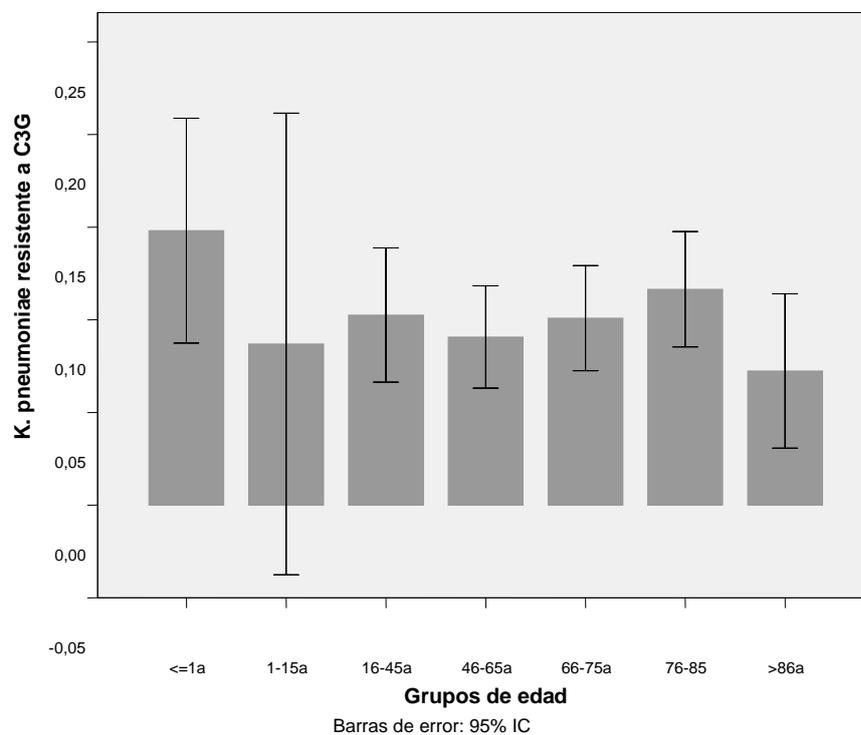


Figura 5. Resistencias de *K. pneumoniae* a C3G por grupos etarios

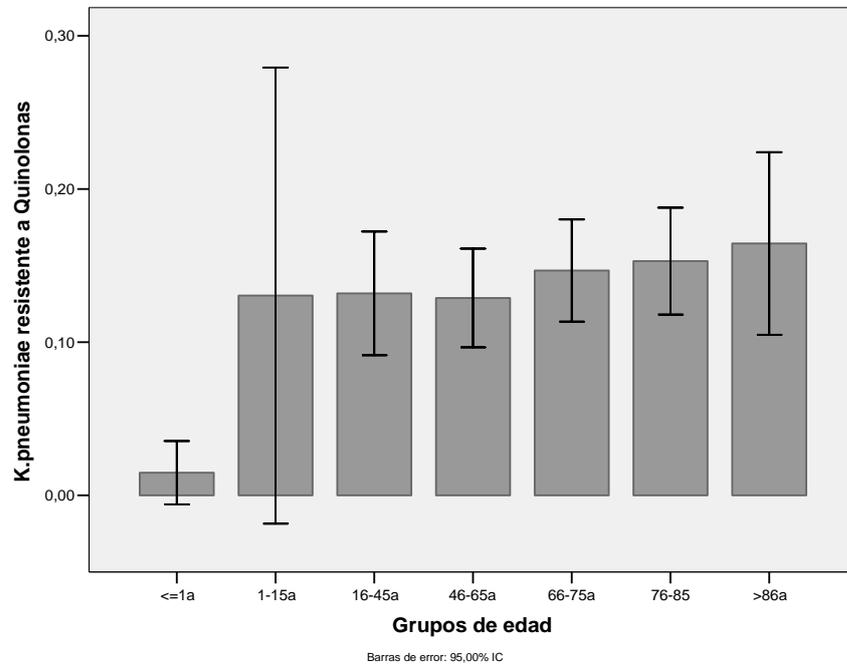


Figura 6. Resistencias de *K. pneumoniae* a quinolonas por grupos de edad

4.3.4 FACTORES ASOCIADOS A LAS RESISTENCIAS EN INFECCIONES POR *K. PNEUMONIAE*

4.3.4.1 *K. PNEUMONIAE* RESISTENTE A C3G

Las resistencias de *K. pneumoniae* a C3G fueron más elevadas en las infecciones de inicio hospitalario que en las de la comunidad. En cuanto a la edad fueron más elevadas en los menores de 1 año, en los de 16 a 45 y los mayores de 66 años aunque las diferencias no fuesen significativas. Las resistencias en las infecciones urinarias y quirúrgicas fueron más altas que en otras localizaciones y más en UCI pero no de manera estadísticamente significativa. (Tabla 11)



		n	N	% de R	OR	IC		p
Sexo	Varón	97	1003	9,7	1,00			0,378
	Mujer	89	814	10,9	1,15	0,85	1,55	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	53	494	10,7	1,00			0,159
	Hospitales medianos	92	803	11,5	1,08	0,75	1,54	
	Hospitales grandes	46	552	8,3	0,76	0,50	1,15	
Tipo de infección	Comunitaria	43	700	6,1	1,00			<0,001
	Nosocomial	131	1021	12,8	2,25	1,57	3,22	
	Nosocomial otro ingreso	7	61	11,5	1,98	0,85	4,61	
Edad	<=1a	20	135	14,8	1,00			0,487
	1-15a	2	23	8,7	0,55	0,12	2,52	
	16-45a	28	273	10,3	0,66	0,36	1,22	
	46-65a	38	419	9,1	0,57	0,32	1,02	
	>66a	103	1000	10,3	0,66	0,39	1,11	
Servicio	Medicina	74	792	9,3	1,00			0,077
	Cirugía	46	532	8,6	0,92	0,62	1,35	
	UCI	38	276	13,8	1,55	1,02	2,35	
	Ginecología-Obstetricia	2	32	6,3	0,65	0,15	2,76	
	Pediatría	20	149	13,4	1,50	0,89	2,55	
	Otros	11	69	15,9	1,84	0,93	3,66	
Localización infección	Urinarias	73	645	11,3	1,00			0,702
	Quirúrgicas	25	247	10,1	0,88	0,55	1,43	
	Respiratorias	33	382	8,6	0,74	0,48	1,14	
	Bacteriemias	27	272	9,9	0,86	0,54	1,38	
	Otras localizaciones	32	286	11,2	0,99	0,64	1,53	

Tabla 11. Características de las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a C3G

4.3.4.1.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Los factores de riesgo intrínsecos que se asociaron a infecciones por *K. pneumoniae* resistente a C3G fueron el coma, la desnutrición y las úlceras por presión. (Tabla 12)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	28	175	16,0%	1,77	1,14	2,73	0,015
I. Renal	44	337	13,1%	1,40	0,97	2,00	0,076
Diabetes	55	513	10,7%	1,06	0,76	1,48	0,729
Neoplasia	37	348	10,6%	1,04	0,71	1,52	0,835
EPOC	32	280	11,4%	1,15	0,77	1,71	0,515
Inmunodeficiencia	12	115	10,4%	1,01	0,55	1,88	0,968
Neutropenia	4	61	6,6%	0,60	0,22	1,68	0,296
Cirrosis	3	71	4,2%	0,37	0,12	1,20	0,054
Drogadicción	3	23	13,0%	1,31	0,38	4,44	0,677
Obesidad	26	233	11,2%	1,11	0,71	1,71	0,658
Desnutrición	41	297	13,8%	1,50	1,03	2,17	0,038
Ulceras por presión	52	298	17,4%	2,15	1,52	3,04	<0,001

Tabla 12. Factores intrínsecos para infecciones por *K. pneumoniae* resistente a C3G

4.3.4.1.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

Los factores extrínsecos asociados a la infección por *K. pneumoniae* resistente a C3G fueron que el paciente tuviese una vía central, que estuviese sometido a ventilación mecánica o se le hubiese hecho una traqueostomía, que tuviese SNG, sedación o sonda vesical. Sin embargo los pacientes con vías periféricas tenían menos infecciones por *K. pneumoniae* resistente a C3G. (Tabla 13)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	78	654	11,9%	1,30	0,96	1,76	0,097
Vía periférica	92	1034	8,9%	0,71	0,52	0,95	0,024
Vía central	60	461	13,0%	1,44	1,04	1,99	0,032
Vía central de inserción periférica	18	152	11,8%	1,18	0,71	1,98	0,529
Nutrición parenteral	27	212	12,7%	1,31	0,85	2,03	0,233
Traqueostomía	33	201	16,4%	1,85	1,23	2,79	0,005
Ventilación mecánica	41	248	16,5%	1,92	1,32	2,79	<0,001
Sonda nasogástrica	53	405	13,1%	1,43	1,02	2,00	0,044
Inmunosupresión	25	208	12,0%	1,21	0,78	1,90	0,403
Sedación	26	115	22,6%	2,78	1,75	4,43	<0,001
Sonda vesical	96	786	12,2%	1,42	1,05	1,92	0,022

Tabla 13. Factores extrínsecos para infecciones por *K. pneumoniae* resistente a C3G

4.3.4.1.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIAS A C3G PARA *K. PNEUMONIAE*

Los factores que tras el análisis multivariante por regresión logística múltiple se asociaron independientemente a las resistencias de *K. pneumoniae* a C3G fueron el origen nosocomial de la infección, que el paciente tuviese úlceras por presión o la sedación. (Tabla 14)

Factores asociados		OR	IC	
Tipo de infección	Comunitaria	1,000		
	Nosocomial	2,028	1,410	2,918
	Nosocomial Otro Ingreso	1,980	0,847	4,629
FRI	Úlceras por Presión	1,840	1,277	2,652
FRE	Sedación	2,294	1,408	3,737

Tabla 14. Factores asociados a infección por *K. pneumoniae* resistente a C3G, obtenidos por regresión logística múltiple.



4.3.4.2 *K. pneumoniae* RESISTENTE A QUINOLONAS

Las resistencias de *K. pneumoniae* a quinolonas fueron mayores en el ámbito nosocomial y predominaron en las unidades de cuidados intensivos. En cuanto a la edad había mayores resistencias entre los mayores de 65 años. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres ni según el tamaño de hospital. En cuanto a su origen, las urinarias fueron más resistentes pero sin que la diferencia fuese estadísticamente significativa. (Tabla 15)

		n	N	% de R	OR	IC		p
Sexo	Varón	137	1003	13,7	1,00			0,635
	Mujer	105	804	12,1	0,94	0,71	1,23	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	57	494	11,5	1,00			0,256
	Hospitales medianos	118	803	14,7	1,32	0,94	1,85	
	Hospitales grandes	72	552	13,0	1,15	0,79	1,67	
Tipo de infección	Comunitaria	65	700	9,3	1,00			<0,001
	Nosocomial	166	1021	16,3	1,90	1,40	2,57	
	Nosocomial otro ingreso	6	61	9,8	1,07	0,44	2,57	
Edad	<=1a	2	135	1,5	1,00			<0,001
	1-15a	3	23	13,0	9,97	1,57	63,43	
	16-45a	36	273	13,2	10,10	2,39	42,62	
	46-65a	54	419	12,9	9,84	2,37	40,92	
	>66a	152	1000	15,2	11,92	2,92	48,67	
Servicio	Medicina	108	792	13,6	1,00			<0,001
	Cirugía	62	532	11,7	0,84	0,60	1,17	
	UCI	55	276	19,9	1,58	1,10	2,26	
	Ginecología-Obstetricia	2	32	6,3	0,42	0,10	1,79	
	Pediatría	2	149	1,3	0,09	0,02	0,35	
	Otros	18	69	26,1	2,24	1,26	3,97	
Localización infección	Urinarias	106	645	16,4	1,00			0,059
	Quirúrgicas	25	247	10,1	0,57	0,36	0,91	
	Respiratorias	47	382	12,3	0,71	0,49	1,03	
	Bacteriemias	30	272	11,0	0,63	0,41	0,97	
	Otras localizaciones	38	286	13,3	0,78	0,52	1,16	



Tabla 15. Características de las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a quinolonas

4.3.4.2.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Para las resistencias a quinolonas los factores asociados fueron: el coma, la diabetes, la EPOC, y las úlceras por presión. (Tabla 16)

Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	46	175	26,3%	2,61	1,81	3,78	<0,001
I. Renal	55	337	16,3%	1,34	0,97	1,86	0,083
Diabetes	94	513	18,3%	1,74	1,31	2,30	<0,001
Neoplasia	53	348	15,2%	1,21	0,87	1,68	0,260
EPOC	49	280	17,5%	1,47	1,04	2,07	0,032
Inmunodeficiencia	16	115	13,9%	1,05	0,61	1,82	0,856
Neutropenia	4	61	6,6%	0,45	0,16	1,24	0,083
Cirrosis	6	71	8,5%	0,59	0,25	1,37	0,189
Drogadicción	3	23	13,0%	0,97	0,29	3,30	0,965
Obesidad	37	233	15,9%	1,26	0,86	1,85	0,235
Desnutrición	50	297	16,8%	1,39	0,99	1,96	0,061
Úlceras por presión	85	298	28,5%	3,42	2,54	4,62	<0,001

Tabla 16. Factores intrínsecos para infecciones por *K. pneumoniae* resistente a quinolonas

4.3.4.2.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

Para la infección por *K. pneumoniae* resistente a quinolonas todos los factores extrínsecos estudiados se mostraron asociados a mayores resistencias a excepción de: la cirugía, la vía periférica, la vía central de inserción periférica y la nutrición parenteral. (Tabla 17)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	96	654	14,7%	1,19	0,90	1,57	0,217
Vía periférica	132	1034	12,8%	0,89	0,68	1,17	0,405
Vía central	76	461	16,5%	1,41	1,05	1,89	0,025
Vía central de inserción periférica	21	152	13,8%	1,04	0,65	1,69	0,861
Nutrición parenteral	32	212	15,1%	1,18	0,79	1,76	0,435
Traqueostomía	45	201	22,4%	2,07	1,44	2,97	<0,001
Ventilación mecánica	49	248	19,8%	1,75	1,24	2,47	0,002
Sonda nasogástrica	71	405	17,5%	1,53	1,13	2,07	0,006
Inmunosupresión	38	208	18,3%	1,53	1,05	2,24	0,033
Sedación	32	115	27,8%	2,73	1,77	4,20	<0,001
Sonda vesical	149	786	19,0%	2,31	1,75	3,03	<0,001

Tabla 17. Factores extrínsecos para infecciones por *K. pneumoniae* resistente a quinolonas

4.3.4.2.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA A QUINOLONAS PARA *K. PNEUMONIAE*

Para las resistencias de *K. pneumoniae* a quinolonas las variables independientes tras el análisis multivariante fueron: el servicio (menor riesgo de resistencia en las unidades de ginecología y pediatría), la localización de la infección (mayores tasas de resistencia en la infecciones de origen urinario), y el tipo de infección (mayores resistencias en las infecciones de origen nosocomial). Y en cuanto a los factores de riesgo intrínsecos: el coma, la diabetes, el EPOC y las úlceras por presión. (Tabla 18)



Factores asociados		OR	IC	
Servicio	Medicina	1,000		
	Cirugía	1,074	0,737	1,565
	UCI	1,220	0,782	1,903
	Ginecología-Obstetricia	0,583	0,135	2,520
	Pediatría	0,130	0,031	0,538
	Otros	1,550	0,833	2,884
Localización de infección	Urinarias	1,000		
	Quirúrgicas	0,440	0,257	0,754
	Respiratorias	0,486	0,314	0,753
	Bacteriemias	0,577	0,360	0,925
	Otras localizaciones	0,736	0,471	1,148
Tipo de infección	Comunitaria	1,000		
	Nosocomial	1,811	1,299	2,523
	Nosocomial Otro Ingreso	1,229	0,480	3,148
FRI	Coma	2,165	1,392	3,366
	Diabetes	1,370	1,015	1,851
	EPOC	1,687	1,158	2,456
	Ulceras por presión	2,591	1,873	3,583

Tabla 18. Factores asociados a infección por *K. pneumoniae* resistente a quinolonas, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.4 *Enterobacter spp.*

4.4.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS RESISTENCIAS

La resistencia a quinolonas de *Enterobacter spp.* se incrementó de 6,4% a 15%, con una tasa media de 8,7%. Sin embargo a C3G apenas hubo incremento de resistencias, con una leve disminución en el 2007. Nos encontramos con cifras de 22,5% en 1999, de 21,9% en el 2007 y un aumento mayor en el 2009 (27,4%). La tasa media en este periodo fue de 24,2%. En cuanto a la resistencia a ambos antibióticos el incremento fue pequeño, del 4,8% al 6,7%, con una media de



5,1%, por lo que nos situamos en tasas inferiores a las de *E. coli* y *K. pneumoniae*. (Figura 7)

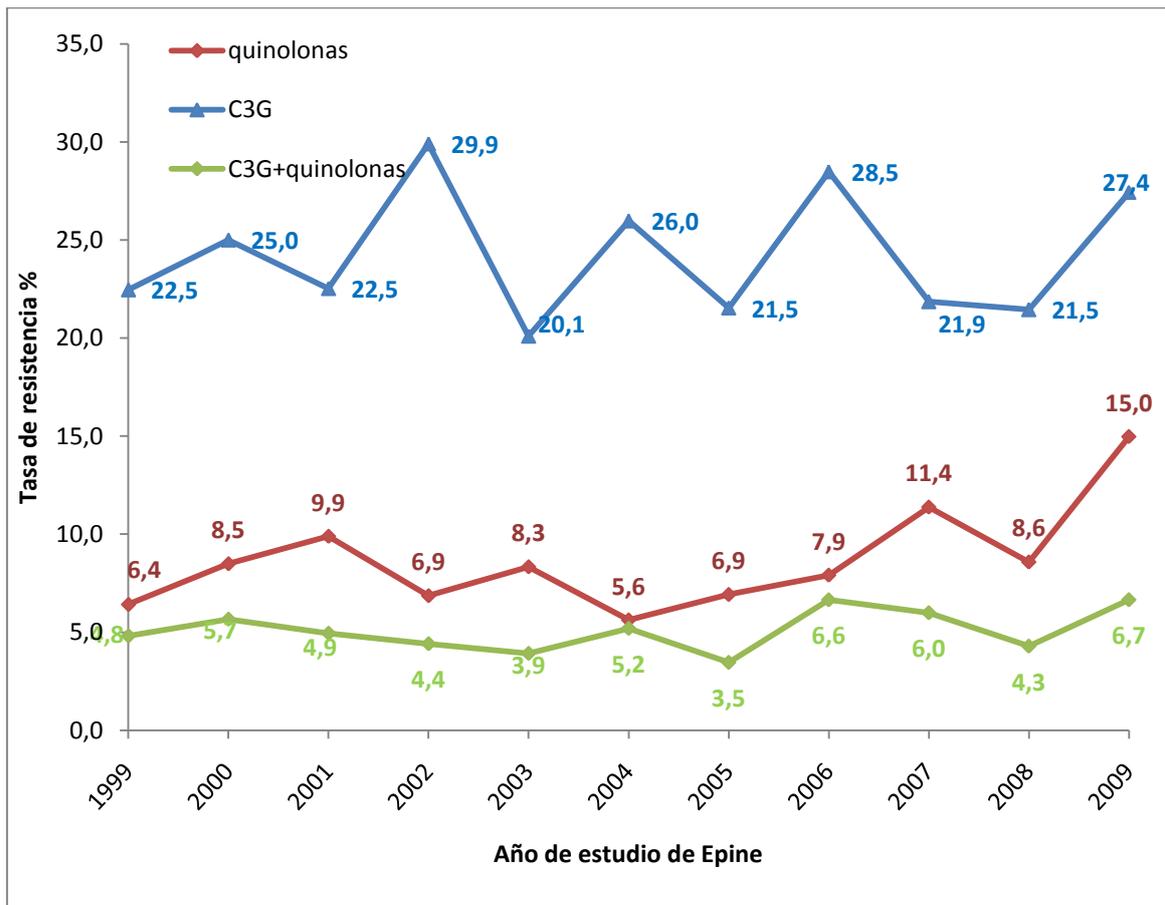


Figura 7. Evolución temporal de resistencias a *Enterobacter spp.*

4.4.2 DISTRIBUCIÓN POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Hubo un mayor índice de resistencias a C3G en Andalucía, Canarias, Madrid y Murcia y menos resistencias en Asturias, Cantabria, Extremadura y La Rioja. (p=0,005)



Para quinolonas, hubo más *Enterobacter spp.* resistente en Canarias, Cantabria, Madrid y Murcia y menos en Aragón, Asturias, Extremadura y Navarra. ($p=0,001$) (Tabla 19)

1999-2007	R a C3G				R a quinolonas		
	N	n	% de R	Percentil	n	% de R	Percentil
ANDALUCIA	237	67	28,27	75-100	24	10,13	50-75
ARAGON	63	16	25,40	50-75	2	3,17	0-25
ASTURIAS	93	16	17,20	0-25	3	3,23	0-25
BALEARES	61	15	24,59	25-50	6	9,84	50-75
CANARIAS	81	22	27,16	75-100	15	18,52	75-100
CANTABRIA	51	6	11,76	0-25	6	11,76	75-100
CASTILLA-LA MANCHA	99	21	21,21	25-50	11	11,11	50-75
CASTILLA-LEON	159	40	25,16	50-75	13	8,18	50-75
CATALUÑA	343	90	26,24	50-75	22	6,41	25-50
EXTREMADURA	49	4	8,16	0-25	0		0-25
LA RIOJA	19	0		0-25	1	5,26	25-50
GALICIA	182	38	20,88	25-50	11	6,04	25-50
MADRID	172	54	31,40	75-100	22	12,79	75-100
MURCIA	54	11	20,37	25-50	9	16,67	75-100
NAVARRA	30	11	36,67	75-100	1	3,33	0-25
COMUNIDAD VALENCIANA	233	62	26,61	50-75	13	5,58	25-50
PAIS VASCO	203	43	21,18	25-50	14	6,90	50-75

Tabla 19. Distribución de *Enterobacter spp* resistente por CCAA

4.4.3 DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIAS POR GRUPOS DE EDAD

Para C3G no se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad ni tampoco una tendencia lineal significativa ($p=0,411$). En la distribución de *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas se observó una



tendencia lineal para las resistencias por edad de los pacientes (Chi cuadrado para tendencia: 13,73, 6 g.l. $p < 0,001$). (Figura 8 y Figura 9)

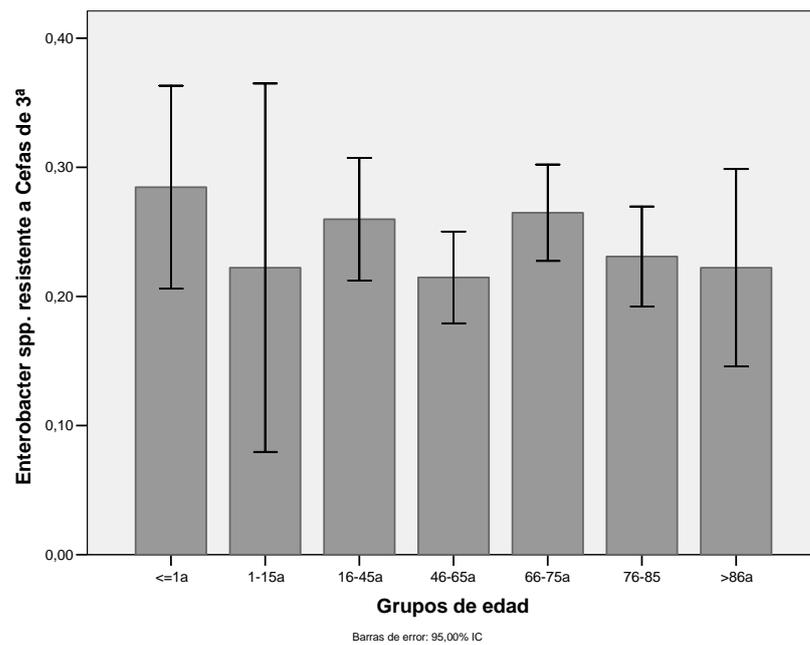


Figura 8. Resistencias de *Enterobacter spp.* a C3G por grupos de edad

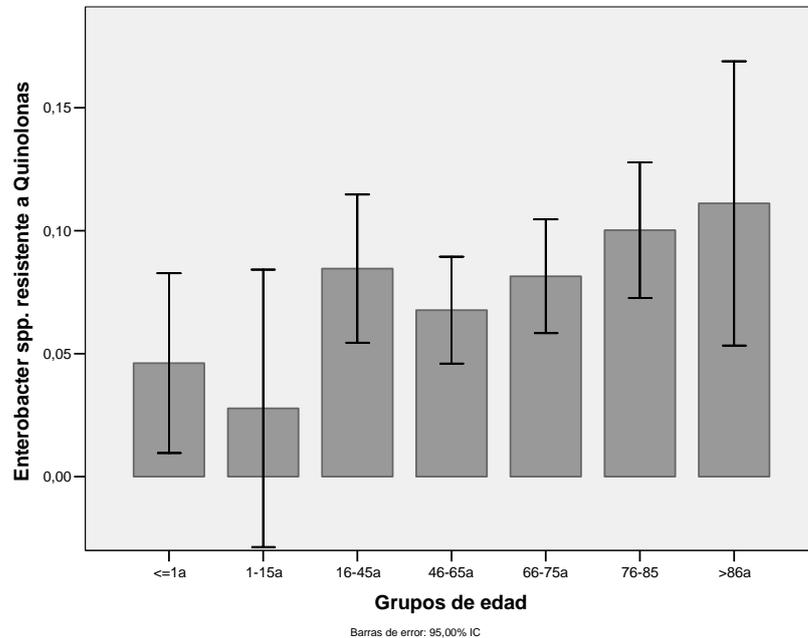


Figura 9. Resistencias de *Enterobacter spp.* a quinolonas por grupos de edad

4.4.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR *Enterobacter spp.*

4.4.4.1 *Enterobacter spp.* RESISTENTE A C3G

Las resistencias de *Enterobacter spp.* a C3G fueron más altas si eran de origen nosocomial y menos en el grupo de "otras localizaciones" que correspondió a las infecciones cutáneas y osteoarticulares. En los servicios en los que encontramos más resistencias fueron las UCI' s. En cuanto al sexo, a la edad o al tamaño del hospital no hubo una clara distribución. Sin embargo parecería que hubo una gran incidencia en edades jóvenes y algo más en hospitales grandes. (Tabla 20)



		n	N	% de R	OR	IC		p
Sexo	Varón	328	1379	23,8%	1,00			0,439
	Mujer	183	723	25,3%	1,09	0,88	1,34	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	131	568	23,1%	1,00			0,408
	Hospitales medianos	208	881	23,6%	1,03	0,80	1,32	
	Hospitales grandes	177	680	26,0%	1,17	0,91	1,52	
Tipo de infección	Comunitaria	132	716	18,4%	1,00			<0,001
	Nosocomial	343	1216	28,2%	1,74	1,39	2,18	
	Nosocomial otro ingreso	31	136	22,8%	1,31	0,84	2,03	
Edad	<=1a	37	130	28,5%	1,00			0,386
	1-15a	8	36	22,2%	0,72	0,30	1,72	
	16-45a	86	331	26,0%	0,88	0,56	1,39	
	46-65a	111	517	21,5%	0,69	0,44	1,06	
	>66a	275	1116	24,6%	0,82	0,55	1,23	
Servicio	Medicina	126	576	21,9%	1,00			0,005
	Cirugía	213	966	22,0%	1,01	0,79	1,30	
	UCI	117	368	31,8%	1,66	1,24	2,24	
	Ginecología-Obstetricia	8	34	23,5%	1,10	0,49	2,49	
	Pediatría	42	149	28,2%	1,40	0,93	2,11	
	Otros	11	37	29,7%	1,51	0,73	3,14	
Localización infección	Urinarias	82	319	25,7%	1,00			<0,001
	Quirúrgicas	157	578	27,2%	1,08	0,79	1,47	
	Respiratorias	108	419	25,8%	1,00	0,72	1,40	
	Bacteriemias	70	247	28,3%	1,14	0,79	1,66	
	Otras localizaciones	96	547	17,6%	0,62	0,44	0,86	

Tabla 20. Características de las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a C3G

4.4.4.1.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Los factores intrínsecos asociados a las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a C3G fueron el coma, la insuficiencia renal y la presencia de úlceras por presión. (Tabla 21)



Factores de riesgo	N	N	% de R	OR	IC		p
Coma	61	194	31,4%	1,49	1,08	2,05	0,017
I. Renal	87	293	29,7%	1,38	1,05	1,82	0,022
Diabetes	147	553	26,6%	1,18	0,95	1,47	0,144
Neoplasia	112	410	27,3%	1,22	0,96	1,56	0,113
EPOC	93	333	27,9%	1,25	0,96	1,63	0,094
Inmunodeficiencia	31	99	31,3%	1,45	0,94	2,24	0,104
Neutropenia	16	51	31,4%	1,44	0,79	2,62	0,245
Cirrosis	17	65	26,2%	1,11	0,63	1,95	0,722
Drogadicción	8	28	28,6%	1,25	0,55	2,86	0,600
Obesidad	73	274	26,6%	1,15	0,87	1,54	0,331
Desnutrición	78	269	29,0%	1,32	1,00	1,76	0,057
Ulceras por presión	101	335	30,1%	1,43	1,11	1,85	0,007

Tabla 21. Factores intrínsecos para infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a C3G

4.4.4.1.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

Entre los factores extrínsecos, no se asociaron a las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a C3G, las vías periféricas, las vías centrales de inserción periférica, la nutrición parenteral y la sedación. (Tabla 22)

Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	305	1117	27,3%	1,42	1,16	1,73	0,001
Vía periférica	278	1212	22,9%	0,85	0,69	1,03	0,099
Vía central	161	556	29,0%	1,39	1,12	1,73	0,003
Vía central de inserción periférica	63	233	27,0%	1,18	0,87	1,60	0,302
Nutrición parenteral	80	291	27,5%	1,22	0,92	1,61	0,173
Traqueostomía	90	264	34,1%	1,74	1,32	2,30	<0,001
Ventilación mecánica	102	312	32,7%	1,64	1,27	2,13	<0,001
Sonda nasogástrica	164	553	29,7%	1,46	1,18	1,82	0,001
Inmunosupresión	70	213	32,9%	1,61	1,19	2,18	0,003
Sedación	41	154	26,6%	1,14	0,79	1,66	0,484
Sonda vesical	219	766	28,6%	1,43	1,17	1,75	0,001

Tabla 22. Factores extrínsecos para infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a C3G



4.4.4.1.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *ENTEROBACTER SPP.* RESISTENTE A C3G

En el análisis multivariante obtuvimos que las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a C3G que se asociaron independientemente con la localización de la infección fueron sobretodo de origen urinario.

Los factores de riesgo que se asociaron significativamente e independientemente a estas infecciones fueron que el paciente tuviese úlceras por presión, una traqueostomía, hubiese sido sometido a una cirugía o hubiese recibido fármacos inmunosupresores. (Tabla 23)

Factores asociados		OR	IC	
Localización de infección	Urinarias	1,000		
	Quirúrgicas	0,885	0,626	1,252
	Respiratorias	0,843	0,596	1,193
	Bacteriemias	1,012	0,690	1,485
	Otras localizaciones	0,563	0,399	0,795
FRI	Úlceras por presión	1,374	1,041	1,813
FRE	Traqueotomía	1,453	1,071	1,972
	Inmunosupresión	1,517	1,103	2,088
	Cirugía	1,430	1,128	1,811

Tabla 23. Factores asociados a infección por *Enterobacter spp.* resistente a C3G, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.4.4.2 *ENTEROBACTER SPP.* RESISTENTE A QUINOLONAS

En cuanto a las resistencias de *Enterobacter spp.* a quinolonas el dato más importante fue que eran mayores en los servicios médicos seguidos de las unidades de cuidados intensivos, siendo en pediatría y ginecología donde las



resistencias fueron menores. En las demás características no hubo datos estadísticamente significativos aunque las resistencias en las infecciones nosocomiales fueron más altas. (Tabla 24)

		n	N	% de R	OR	IC		p
Sexo	Varón	119	1379	8,6%	1,00			0,248
	Mujer	52	723	7,2%	0,82	0,58	1,15	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	47	568	8,3%	1,00			0,167
	Hospitales medianos	61	881	6,9%	0,82	0,56	1,23	
	Hospitales grandes	65	680	9,6%	1,17	0,79	1,74	
Tipo de infección	Comunitaria	50	716	7,0%	1,00			0,274
	Nosocomial	110	1216	9,0%	1,32	0,94	1,88	
	Nosocomial otro ingreso	11	136	8,1%	1,17	0,59	2,31	
Edad	<=1a	6	130	4,6%	1,00			0,113
	1-15a	1	36	2,8%	0,59	0,07	5,07	
	16-45a	28	331	8,5%	1,91	0,77	4,73	
	46-65a	35	517	6,8%	1,50	0,62	3,65	
	>66a	103	1116	9,2%	2,10	0,90	4,89	
Servicio	Medicina	57	576	9,9%	1,00			0,004
	Cirugía	74	966	7,7%	0,76	0,53	1,08	
	UCI	34	368	9,2%	0,93	0,59	1,45	
	Ginecología-Obstetricia	0	34	0,0%	0,00	0,00	.	
	Pediatría	4	149	2,7%	0,25	0,09	0,70	
	Otros	4	37	10,8%	1,10	0,38	3,23	
Localización infección	Urinarias	29	319	9,1%	1,00			0,957
	Quirúrgicas	46	578	8,0%	0,86	0,53	1,41	
	Respiratorias	34	419	8,1%	0,88	0,53	1,48	
	Bacteriemias	18	247	7,3%	0,79	0,43	1,45	
	Otras localizaciones	44	547	8,0%	0,87	0,54	1,43	

Tabla 24. Características de las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas



4.4.4.2.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas sólo se asociaron a las inmunodeficiencias entre los factores intrínsecos. (Tabla 25)

Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	13	194	6,7%	0,80	0,44	1,43	0,436
I. Renal	27	293	9,2%	1,18	0,76	1,81	0,468
Diabetes	53	553	9,6%	1,29	0,92	1,81	0,150
Neoplasia	30	410	7,3%	0,87	0,58	1,31	0,502
EPOC	29	333	8,7%	1,10	0,72	1,66	0,672
Inmunodeficiencia	15	99	15,2%	2,12	1,19	3,75	0,017
Neutropenia	6	51	11,8%	1,53	0,64	3,63	0,363
Cirrosis	3	65	4,6%	0,54	0,17	1,74	0,257
Drogadicción	5	28	17,9%	2,50	0,94	6,67	0,096
Obesidad	22	274	8,0%	0,99	0,62	1,57	0,952
Desnutrición	24	269	8,9%	1,13	0,72	1,77	0,612
Ulceras por presión	53	335	15,8%	2,62	1,85	3,71	<0,001

Tabla 25. Factores intrínsecos para infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas

4.4.4.2.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

Las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas sólo se asociaron a la presencia de traqueostomía y de sonda vesical. (Tabla 26)



Factores extrínsecos	n	N	% de R	OR	IC		P
Cirugía	94	1117	8,4%	1,09	0,80	1,48	0,603
Vía periférica	97	1212	8,0%	0,96	0,70	1,32	0,818
Vía central	42	556	7,6%	0,90	0,63	1,29	0,566
Vía central de inserción periférica	21	233	9,0%	1,14	0,71	1,83	0,603
Nutrición parenteral	22	291	7,6%	0,91	0,57	1,46	0,703
Traqueostomía	35	264	13,3%	1,91	1,29	2,84	0,002
Ventilación mecánica	30	312	9,6%	1,25	0,82	1,88	0,306
Sonda nasogástrica	52	553	9,4%	1,25	0,89	1,76	0,206
Inmunosupresión	22	213	10,3%	1,35	0,84	2,16	0,229
Sedación	9	154	5,8%	0,69	0,34	1,37	0,262
Sonda vesical	76	766	9,9%	1,44	1,05	1,97	0,024

Tabla 26. FE para infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas

4.4.4.2.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *ENTEROBACTER SPP.* RESISTENTE A QUINOLONAS

Las infecciones por *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas en el análisis multivariante por regresión múltiple se asociaron independientemente a los servicios médicos siendo en pediatría y ginecología dónde las resistencias fueron menores.

Los factores independientes que se asociaron a estas infecciones fueron intrínsecos: la existencia de una inmunodeficiencia o de úlceras por presión.

(Tabla 27)



Factores asociados		OR	IC	
Servicio	Medicina	1,000		
	Cirugía	0,878	0,605	1,276
	UCI	0,905	0,575	1,425
	Ginecología-Obstetricia	0,000	0,000	.
	Pediatría	0,300	0,106	0,844
	Otros	0,963	0,324	2,868
FRI	Inmunodeficiencia	1,906	1,055	3,443
	Ulceras por presión	2,421	1,697	3,455

Tabla 27. Factores asociados a infección por *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.5 *Pseudomonas aeruginosa*

4.5.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS RESISTENCIAS

Las resistencias a quinolonas se situaron de media en 26,4%, habiendo sufrido un aumento progresivo desde cifras de 18,2% hasta el 39,4% del 2009. La sensibilidad a ceftazidima sin embargo se mantuvo más o menos estable con un leve incremento de resistencias en los dos últimos años, situándose la tasa media de resistencia en 21,4%. En cuanto a la resistencia de *P. aeruginosa* a las carbapenemas, pudimos constatar que fue inferior a las de otros antibióticos pero con un incremento importante. La resistencia media fue de 14,2%, partiendo de una cifra de 9,5% y en 2009 alcanzamos cifras de resistencias de un 22,2%. (Figura 10)

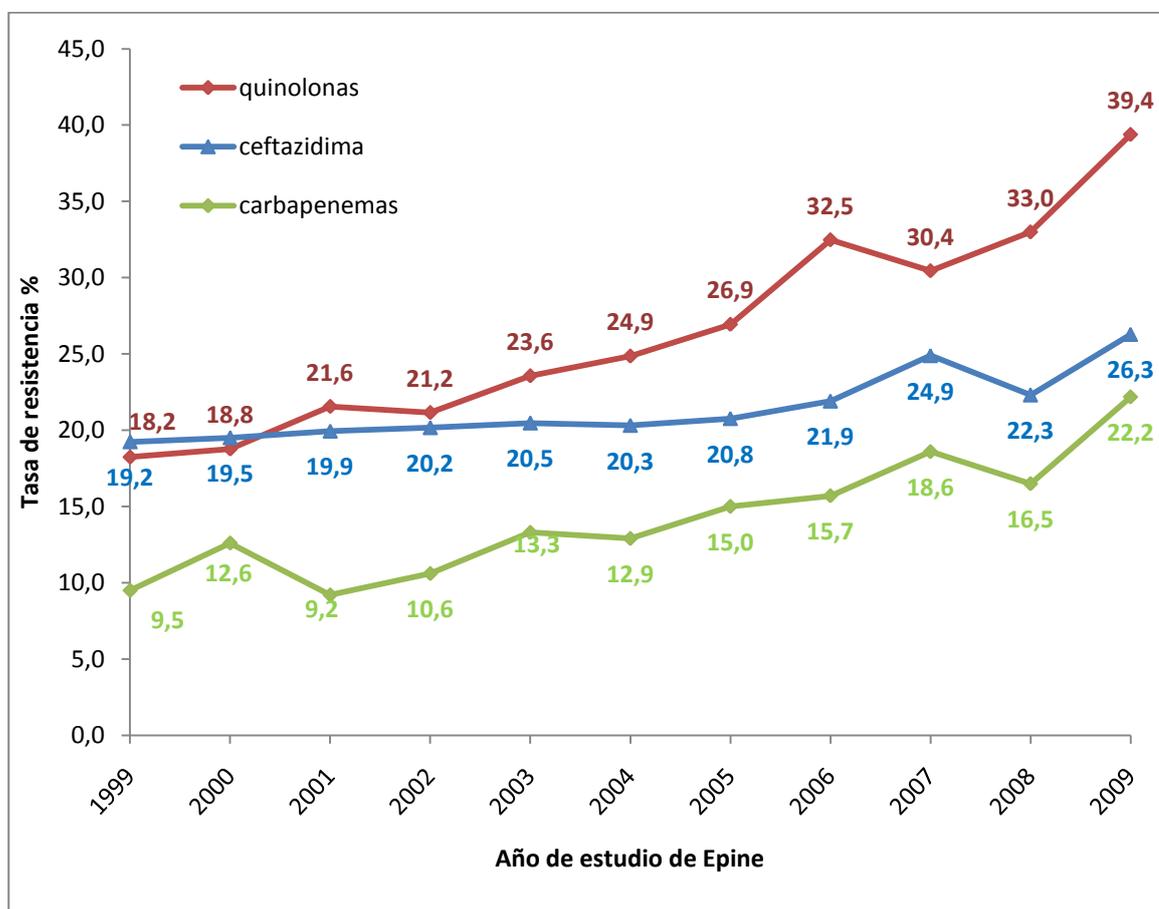


Figura 10. Evolución temporal de resistencias a *P. aeruginosa*

4.5.2 DISTRIBUCIÓN POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Las comunidades que mayores resistencias a ceftazidima presentaron fueron Castilla y León, Galicia, Murcia y Valencia. Y las que menos Aragón, Baleares, Extremadura y Navarra. ($p=0,007$)

Para la resistencia a quinolonas la distribución geográfica fue distinta. Las comunidades que tuvieron más resistencias fueron Canarias, Cantabria, Castilla



la Mancha y La Rioja. Las que menos fueron Andalucía, Baleares, Extremadura y Valencia. ($p < 0,001$)

En cuanto a las carbapenemas, se situaron por encima del percentil 75: Cantabria, Baleares, La Rioja y Galicia. Y por debajo del 25, Asturias, Extremadura, Navarra y Valencia. ($p = 0,313$) (Tabla 28)

2003-2007	C3G				Quinolonas			Carbapenemas		
	N	n	% de R	percentil	n	% de R	percentil	N	% de R	percentil
ANDALUCIA	390	73	18,72	25-50	86	22,05	0-25	60	15,38	25-50
ARAGON	124	21	16,94	0-25	35	28,23	50-75	20	16,13	50-75
ASTURIAS	182	36	19,78	25-50	62	34,07	50-75	23	12,64	0-25
BALEARES	115	21	18,26	0-25	25	21,74	0-25	22	19,13	75-100
CANARIAS	124	29	23,39	50-75	49	39,52	75-100	23	18,55	50-75
CANTABRIA	111	23	20,72	25-50	47	42,34	75-100	21	18,92	75-100
CASTILLA-LA MANCHA	119	30	25,21	50-75	45	37,82	75-100	22	18,49	50-75
CASTILLA-LEON	237	66	27,85	75-100	87	36,71	50-75	38	16,03	25-50
CATALUÑA	577	114	19,76	25-50	147	25,48	25-50	88	15,25	25-50
EXTREMADURA	36	4	11,11	0-25	8	22,22	0-25	3	8,33	0-25
LA RIOJA	15	3	20,00	25-50	8	53,33	75-100	3	20,00	75-100
GALICIA	201	64	31,84	75-100	69	34,33	50-75	45	22,39	75-100
MADRID	248	55	22,18	50-75	58	23,39	25-50	38	15,32	25-50
MURCIA	92	26	28,26	75-100	24	26,09	25-50	15	16,30	50-75
NAVARRA	49	7	14,29	0-25	12	24,49	25-50	5	10,20	0-25
COMUNIDAD VALENCIANA	286	74	25,87	75-100	66	23,08	0-25	33	11,54	0-25
PAIS VASCO	270	58	21,48	50-75	89	32,96	50-75	41	15,19	25-50

Tabla 28. Distribución de resistencias a *P. aeruginosa* por CCAA



4.5.3 DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIAS POR GRUPOS DE EDAD

Para ceftazidima hubo menos resistencias en menores de 16 años. Sin embargo según los pacientes envejecían, iban disminuyendo las resistencias y no aumentando como en los microorganismos anteriores. ($p=0,34$) (Figura 11)

Se podrían dividir las resistencias a quinolonas en dos grandes grupos: menores de 16 años con unas resistencias muy bajas y mayores de 16 años con unas resistencias muy elevadas y que además aumentaban con la edad. ($p>0,001$) (Figura 12)

La distribución de las resistencias para carbapenemas fue la misma en esencia que para las ceftazidima pero la bajada de las resistencias según la edad fue mucho más importante. ($p=0,001$) (Figura 13)

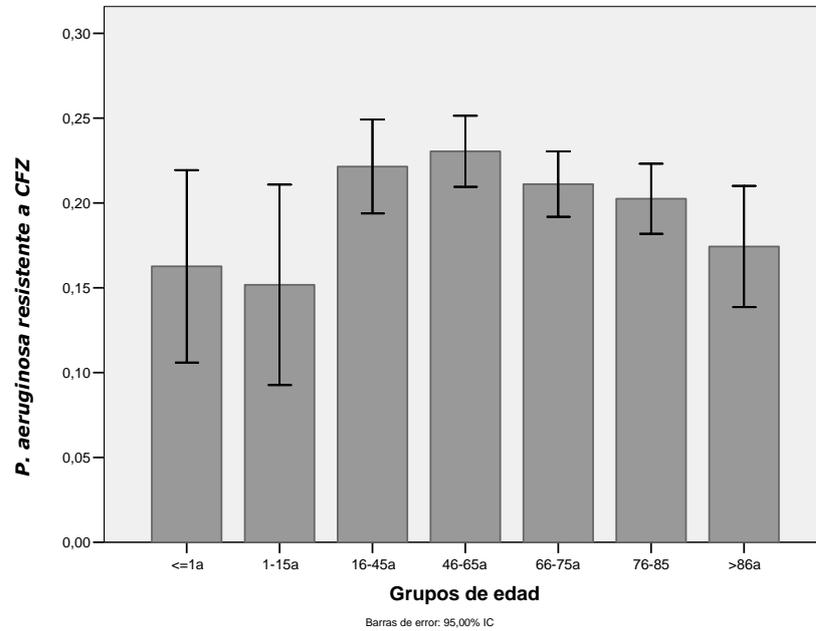


Figura 11. Distribución por edades de las resistencias a CFZ de *P. aeruginosa*

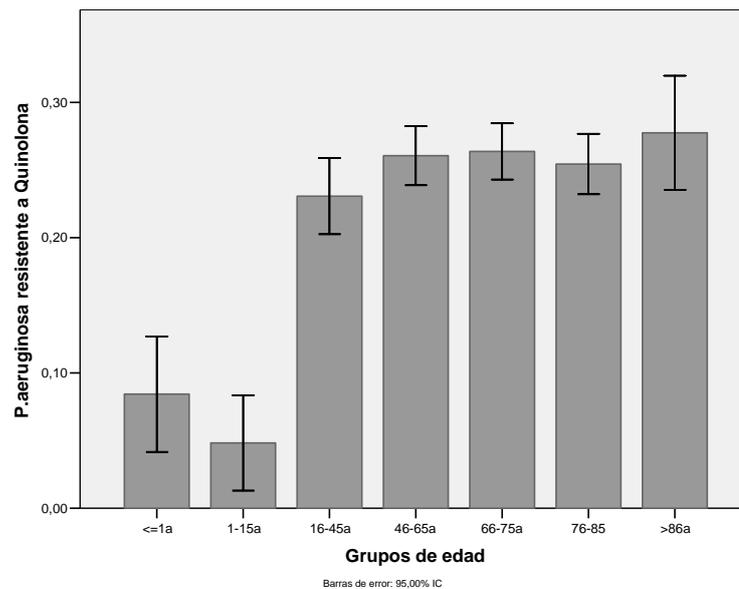


Figura 12. Distribución por edades de las resistencias a quinolonas de *P. aeruginosa*

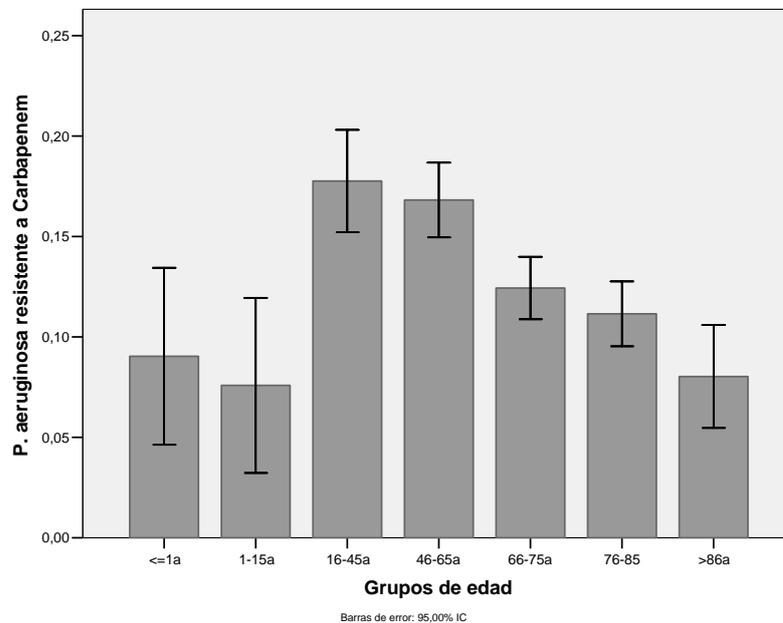


Figura 13. Distribución por edades de las resistencias a carbapenemas de *P. aeruginosa*

4.5.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES POR *P. aeruginosa*

4.5.4.1 *P. aeruginosa* RESISTENTE A CEFTAZIDIMA

Encontramos resistencias más altas a *P. aeruginosa* principalmente en los servicios de cuidados intensivos, seguidos de los ginecológicos y de los médicos. Su origen fue sobretodo respiratorio pero también de manera importante en las bacteriemias. Fueron infecciones de origen nosocomial. La tasa de resistencia fue mayor en la edad adulta a partir de los 16 años, sin que hubiese diferencias importantes en el sexo de los pacientes. (Tabla 29)



		n	N	% de R	OR	IC		P
Sexo	Varón	879	4095	21,5%	1,00			0,177
	Mujer	433	2164	20%	0,92	0,80	1,04	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	379	1778	21,3%	1,00			0,358
	Hospitales medianos	502	2493	20,1%	0,93	0,80	1,08	
	Hospitales grandes	456	2091	21,8%	1,03	0,88	1,20	
Tipo de infección	Comunitaria	460	2455	18,7%	1,00			0,002
	Nosocomial	759	3378	22,5%	1,26	1,10	1,43	
	Nosocomial otro ingreso	75	336	22,3%	1,25	0,95	1,64	
Edad	<=1 a	27	166	16,3%	1,00			0,025
	1-15 a	22	145	15,2%	0,92	0,50	1,70	
	16-45 a	192	867	22,1%	1,46	0,94	2,28	
	46-65 a	359	1558	23,0%	1,54	1,00	2,37	
	>66 a	737	3627	20,3%	1,31	0,86	2,00	
Servicio	Medicina	576	2731	21,1%	1,00			0,001
	Cirugía	403	2067	19,5%	0,91	0,79	1,04	
	UCI	266	1058	25,1%	1,26	1,06	1,48	
	Ginecología-Obstetricia	8	37	21,6%	1,03	0,47	2,27	
	Pediatría	38	267	14,2%	0,62	0,44	0,89	
	Otros	46	203	22,7%	1,10	0,78	1,54	
Localización infección	Urinarias	207	1063	19,5%	1,00			0,004
	Quirúrgicas	194	999	19,4%	1,00	0,80	1,24	
	Respiratorias	549	2330	23,6%	1,27	1,07	1,53	
	Bacteriemias	86	412	20,9%	1,09	0,82	1,45	
	Otras localizaciones	289	1516	19,1%	0,97	0,80	1,19	

Tabla 29. Características de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a CFZ

4.5.4.1.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Los factores de riesgo que se asociaron a infecciones por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima fueron el coma y la existencia de úlceras por presión. Como factor protector observamos la presencia de neoplasias. (Tabla 30)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	176	646	27,2%	1,469	1,222	1,768	<0,001
I. Renal	243	1048	23,2%	1,165	0,994	1,364	0,061
Diabetes	356	1741	20,4%	0,954	0,833	1,093	0,497
Neoplasia	209	1143	18,3%	0,812	0,689	0,956	0,011
EPOC	411	1828	22,5%	1,130	0,991	1,289	0,069
Inmunodeficiencia	75	385	19,5%	0,904	0,697	1,172	0,443
Neutropenia	35	172	20,3%	0,959	0,659	1,397	0,828
Cirrosis	28	153	18,3%	0,839	0,554	1,269	0,397
Drogadicción	22	87	25,3%	1,277	0,784	2,079	0,335
Obesidad	183	864	21,2%	1,012	0,849	1,206	0,896
Desnutrición	228	986	23,1%	1,158	0,984	1,361	0,079
Ulceras por presión	385	1563	24,6%	1,321	1,154	1,512	<0,001

Tabla 30. Factores intrínsecos para infecciones por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima

4.5.4.1.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

En cuanto a los factores extrínsecos, las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a ceftazidima se asociaron a la existencia de vía central, nutrición parenteral, traqueostomía, ventilación mecánica, sonda nasogástrica o sonda vesical. (Tabla 31)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	527	2466	21,4%	1,04	0,92	1,17	0,577
Vía periférica	802	3739	21,4%	1,07	0,94	1,21	0,306
Vía central	369	1524	24,2%	1,28	1,11	1,46	0,001
Vía central de inserción periférica	132	597	22,1%	1,07	0,88	1,32	0,491
Nutrición parenteral	171	683	25,0%	1,29	1,07	1,56	0,007
Traqueostomía	300	1100	27,3%	1,53	1,32	1,77	<0,001
Ventilación mecánica	226	856	26,4%	1,42	1,20	1,68	<0,001
Sonda nasogástrica	379	1541	24,6%	1,32	1,15	1,51	<0,001
Inmunosupresión	227	1047	21,7%	1,05	0,89	1,23	0,562
Sedación	86	360	23,9%	1,19	0,93	1,53	0,174
Sonda vesical	620	2586	24,0%	1,35	1,19	1,52	<0,001

Tabla 31. Factores extrínsecos para infecciones por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima

4.5.4.1.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *P. AERUGINOSA* RESISTENTE A CEFTAZIDIMA.

En el análisis multivariante las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima se asociaron de manera independiente y significativa a la localización de la infección siendo mayores en la respiratoria, seguida de la urinaria.

Los principales factores de riesgo asociados fueron la existencia de neoplasias y úlceras por presión o que el paciente hubiese sido sometido a una traqueostomía o fuese portador de sonda vesical. Cabe destacar que la asociación con neoplasia fue inversa actuando de factor protector. (Tabla 32)



Factores asociados		OR	IC	
Localización de infección	Urinarias	1,000		
	Quirúrgicas	1,088	0,870	1,362
	Respiratorias	1,263	1,047	1,524
	Bacteriemias	1,076	0,805	1,439
	Otras localizaciones	0,982	0,799	1,208
FRI	Neoplasia	0,800	0,675	0,948
	Úlceras por presión	1,220	1,051	1,417
FRE	Traqueostomía	1,261	1,062	1,497
	Sonda vesical	1,234	1,073	1,420

Tabla 32. Factores asociados a infección por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.5.4.2 *P. aeruginosa* RESISTENTE A QUINOLONAS

Las resistencias de *P. aeruginosa* a quinolonas fueron más elevadas en los servicios médicos seguidos de los quirúrgicos, de cuidados intensivos, ginecología y pediatría. Fueron principalmente más altas en las infecciones urinarias seguidas de las respiratorias. También hubo mayores resistencias en la edad adulta desde los 16 años y cabe destacar que no hubo diferencias significativas sobre su procedencia intra o extra-hospitalaria, ni tampoco se relacionó con el tamaño del hospital. (Tabla 33)



		n	N	% de R	OR	IC		P
Sexo	Varón	1036	4095	25,3%	0,92			0,190
	Mujer	515	2164	23,8%		0,82	1,04	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	456	1778	25,6%	1,00			0,052
	Hospitales medianos	577	2493	23,1%	0,87	0,76	1,01	
	Hospitales grandes	543	2091	26,0%	1,02	0,88	1,18	
Tipo de infección	Comunitaria	641	2455	26,1%	1,00			0,095
	Nosocomial	806	3378	23,9%	0,89	0,79	1,00	
	Nosocomial otro ingreso	91	336	27,1%	1,05	0,81	1,36	
Edad	<=1a	14	166	8,4%	1,00			<0,001
	1-15a	7	145	4,8%	0,55	0,22	1,40	
	16-45a	200	867	23,1%	3,26	1,84	5,76	
	46-65a	406	1558	26,1%	3,83	2,19	6,69	
	>66a	949	3627	26,2%	3,85	2,21	6,68	
Servicio	Medicina	757	2731	27,7%	1,00			<0,001
	Cirugía	485	2067	23,5%	0,80	0,70	0,91	
	UCI	247	1058	23,3%	0,79	0,67	0,94	
	Ginecología-Obstetricia	6	37	16,2%	0,50	0,21	1,21	
	Pediatría	16	267	6,0%	0,17	0,10	0,28	
	Otros	65	203	32,0%	1,23	0,90	1,67	
Localización infección	Urinarias	318	1063	29,9%	1,00			<0,001
	Quirúrgicas	207	999	20,7%	0,61	0,50	0,75	
	Respiratorias	599	2330	25,7%	0,81	0,69	0,95	
	Bacteriemias	75	412	18,2%	0,52	0,39	0,69	
	Otras localizaciones	369	1516	24,3%	0,75	0,63	0,90	

Tabla 33. Características de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a quinolonas

4.5.4.2.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a quinolonas no se asociaron a neutropenia, cirrosis, obesidad, desnutrición y drogadicción. La neoplasia sí se asoció pero con efecto protector. (Tabla 34)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	184	646	28,5%	1,24	1,03	1,48	0,023
I. Renal	310	1048	29,6%	1,34	1,16	1,56	<0,001
Diabetes	474	1741	27,2%	1,19	1,05	1,35	0,006
Neoplasia	253	1143	22,1%	0,84	0,72	0,98	0,021
EPOC	517	1828	28,3%	1,29	1,14	1,46	<0,001
Inmunodeficiencia	79	385	20,5%	0,77	0,60	1,00	0,042
Neutropenia	35	172	20,3%	0,77	0,53	1,12	0,164
Cirrosis	33	153	21,6%	0,83	0,56	1,23	0,346
Drogadicción	15	87	17,2%	0,63	0,36	1,10	0,089
Obesidad	227	864	26,3%	1,10	0,93	1,29	0,273
Desnutrición	267	986	27,1%	1,15	0,99	1,35	0,070
Ulceras por presión	471	1563	30,1%	1,44	1,27	1,64	<0,001

Tabla 34. Factores intrínsecos para infecciones por *P. aeruginosa* resistente a quinolonas

4.5.4.2.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

Para las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a quinolonas fueron otros factores los que se asociaron. Fueron más importantes la existencia de SV o el uso de inmunosupresores. La existencia de cirugía previa, SNG o de nutrición parenteral se asociaron a menos infecciones por *P. aeruginosa* resistente a quinolonas. (Tabla 35)



FRE	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	534	2466	21,7%	0,76	0,67	0,85	<0,001
Vía periférica	952	3739	25,5%	1,09	0,97	1,23	0,126
Vía central	356	1524	23,4%	0,90	0,79	1,04	0,142
Vía central de inserción periférica	146	597	24,5%	0,98	0,81	1,19	0,852
Nutrición parenteral	132	683	19,3%	0,70	0,58	0,86	<0,001
Traqueostomía	298	1100	27,1%	1,16	1,00	1,34	0,052
Ventilación mecánica	196	856	22,9%	0,89	0,75	1,05	0,170
Sonda nasogástrica	352	1541	22,8%	0,87	0,76	1,00	0,043
Inmunosupresión	288	1047	27,5%	1,19	1,02	1,38	0,026
Sedación	90	360	25,0%	1,01	0,79	1,30	0,917
Sonda vesical	681	2586	26,3%	1,15	1,03	1,29	0,017

Tabla 35. Factores extrínsecos para infecciones por *P. aeruginosa* resistente a quinolonas

4.5.4.2.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *P. AERUGINOSA* RESISTENTE A QUINOLONAS.

En el análisis multivariante la localización de la infección y la edad fueron variables independientes que se asociaron con las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a quinolonas. Fueron principalmente de origen urinario con una clara diferencia respecto a las otras localizaciones. En cuanto a la edad, las resistencias fueron mayores a partir de los 16 años.

Los factores de riesgo que tras el análisis estadístico se asociaron de manera positiva e independiente a la infección por *P. aeruginosa* resistente a quinolonas fueron: la existencia de una insuficiencia renal o de úlceras por presión. También se asociaron con que el paciente tuviese EPOC o traqueostomía.



Los factores con efecto protector fueron: la neoplasia, la nutrición parenteral, la SNG y la cirugía previa. (Tabla 36)

Factores asociados		OR	IC	
Localización de infección	Urinarias	1,000		
	Quirúrgicas	0,748	0,601	0,932
	Respiratorias	0,769	0,644	0,917
	Bacteriemias	0,572	0,429	0,763
	Otras localizaciones	0,774	0,646	0,927
Edad	<=1 ^a	1,000		
	1-15 ^a	0,567	0,219	1,467
	16-45 ^a	3,092	1,706	5,603
	46-65 ^a	3,516	1,961	6,303
	>66 ^a	3,248	1,822	5,789
FRI	Insuficiencia Renal	1,289	1,108	1,501
	Neoplasia	0,849	0,725	0,995
	EPOC	1,223	1,060	1,412
	Úlceras por presión	1,364	1,188	1,566
FRE	Nutrición parenteral	0,790	0,634	0,984
	Traqueostomía	1,294	1,075	1,557
	SNG	0,822	0,691	0,978
	Cirugía	0,838	0,727	0,966

Tabla 36. Factores asociados a infección por *P. aeruginosa* resistente a quinolonas, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.5.4.3 *P. aeruginosa* RESISTENTE A CARBAPENEMAS

Las resistencias de *P. aeruginosa* a carbapenemas fueron más elevadas en las infecciones de origen nosocomial y localizadas en las unidades de cuidados intensivos. Sobre todo en infecciones respiratorias y en hospitales grandes. Fueron también más altas en varones y en edades por encima de los 16 años. (Tabla 37)



		N	N	% de R	OR	IC		p
Sexo	Varón	578	4095	14,1%	1,00			0,034
	Mujer	264	2164	12,2%	0,85	0,72	0,99	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	211	1778	11,9%	1,00			<0,001
	Hospitales medianos	310	2493	12,4%	1,05	0,88	1,27	
	Hospitales grandes	333	2091	15,9%	1,41	1,17	1,69	
Tipo de infección	Comunitaria	249	2455	10,1%	1,00			<0,001
	Nosocomial	539	3378	16,0%	1,68	1,43	1,97	
	Nosocomial otro ingreso	41	336	12,2%	1,23	0,87	1,75	
Edad	<=1a	15	166	9,0%	1,00			<0,001
	1-15a	11	145	7,6%	0,83	0,37	1,86	
	16-45a	154	867	17,8%	2,17	1,24	3,80	
	46-65a	262	1558	16,8%	2,04	1,18	3,52	
	>66a	413	3627	11,4%	1,29	0,75	2,22	
Servicio	Medicina	340	2731	12,4%	1,00			<0,001
	Cirugía	241	2067	11,7%	0,93	0,78	1,11	
	UCI	232	1058	21,9%	1,98	1,64	2,38	
	Ginecología-Obstetricia	1	37	2,7%	0,20	0,03	1,43	
	Pediatría	22	267	8,2%	0,63	0,40	0,99	
	Otros	19	203	9,4%	0,73	0,45	1,18	
Localización infección	Urinarias	106	1063	10,0%	1,00			<0,001
	Quirúrgicas	125	999	12,5%	1,29	0,98	1,70	
	Respiratorias	396	2330	17,0%	1,85	1,47	2,32	
	Bacteriemias	51	412	12,4%	1,28	0,89	1,82	
	Otras localizaciones	170	1516	11,2%	1,14	0,88	1,47	

Tabla 37. Características de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas

4.5.4.3.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Para las infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas hubo asociación con el coma, la insuficiencia renal, la desnutrición y las úlceras por presión. (Tabla 38)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Coma	128	646	19,8%	1,70	1,38	2,09	<0,001
I. Renal	164	1048	15,6%	1,24	1,03	1,49	0,024
Diabetes	239	1741	13,7%	1,03	0,88	1,22	0,677
Neoplasia	148	1143	12,9%	0,95	0,79	1,15	0,591
EPOC	266	1828	14,6%	1,14	0,98	1,33	0,100
Inmunodeficiencia	63	385	16,4%	1,28	0,97	1,70	0,091
Neutropenia	19	172	11,0%	0,80	0,49	1,29	0,339
Cirrosis	18	153	11,8%	0,86	0,52	1,41	0,532
Drogadicción	12	87	13,8%	1,03	0,56	1,90	0,922
Obesidad	120	864	13,9%	1,05	0,85	1,29	0,676
Desnutrición	172	986	17,4%	1,45	1,21	1,74	<0,001
Ulceras por presión	295	1563	18,9%	1,76	1,51	2,06	<0,001

Tabla 38. Factores intrínsecos para infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas

4.5.4.3.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

Todos los factores de riesgo extrínsecos estuvieron relacionados con las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas. Sin embargo los pacientes con vía periférica tuvieron una asociación inversa, con menos infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas. (Tabla 39)



FRE	n	N	% de R	OR	IC		P
Cirugía	374	2466	15,2%	1,27	1,10	1,47	0,001
Vía periférica	473	3739	12,7%	0,85	0,74	0,98	0,029
Vía central	300	1524	19,7%	1,89	1,62	2,21	<0,001
Vía central de inserción periférica	104	597	17,4%	1,41	1,12	1,76	0,004
Nutrición parenteral	130	683	19,0%	1,61	1,31	1,97	<0,001
Traqueostomía	252	1100	22,9%	2,30	1,95	2,71	<0,001
Ventilación mecánica	190	856	22,2%	2,08	1,73	2,49	<0,001
Sonda nasogástrica	306	1541	19,9%	1,93	1,65	2,25	<0,001
Inmunosupresión	183	1047	17,5%	1,46	1,22	1,75	<0,001
Sedación	79	360	21,9%	1,89	1,46	2,46	<0,001
Sonda vesical	445	2586	17,2%	1,71	1,48	1,97	<0,001

Tabla 39. Factores extrínsecos para infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas

4.5.4.3.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *P. AERUGINOSA* RESISTENTE A CARBAPENEMAS.

Las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas se asociaron independientemente en el análisis multivariante a: su localización (de origen respiratorio), a su origen en el medio hospitalario, en hospitales grandes y a la edad (a partir de los 16 años con tasas de resistencia decrecientes).

Los factores que encontramos relacionados independientemente fueron la existencia de úlceras por presión, traqueostomía, sonda vesical o haber recibido tratamiento inmunosupresor. (Tabla 40)



Factores asociados		OR	IC	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	1,000		
	Hospitales medianos	0,942	0,775	1,145
	Hospitales grandes	1,186	0,975	1,443
Localización de infección	Urinarias	1,000		
	Quirúrgicas	1,286	0,963	1,716
	Respiratorias	1,768	1,388	2,252
	Bacteriemias	1,149	0,796	1,659
	Otras localizaciones	1,286	0,982	1,685
Edad	<=1a	1,000		
	1-15a	1,033	0,450	2,376
	16-45a	1,853	1,031	3,330
	46-65a	1,670	0,939	2,969
	>66a	1,198	0,678	2,115
Tipo de infección	Comunitaria	1,000		
	Nosocomial	1,382	1,147	1,664
	Nosocomial Otro Ingreso	1,302	0,903	1,879
FRI	Ulceras por presión	1,532	1,286	1,824
FRE	Traqueostomía	1,374	1,123	1,681
	Inmunosupresión	1,453	1,198	1,761
	Sonda vesical	1,270	1,067	1,512

Tabla 40. Factores asociados a infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.6 *Acinetobacter baumannii*

4.6.1 EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS RESISTENCIAS

La tasa de resistencia de *A. baumannii* a carbapenemas fue la más alta de todas las descritas. La tasa de resistencias fue disminuyendo desde el año 1999 hasta el año 2003 y desde entonces no ha dejado de ascender. Actualmente nos situamos en el 61%, en 1999 era de 38,7% y la tasa media en este periodo ha sido de 41%. (Figura 14)

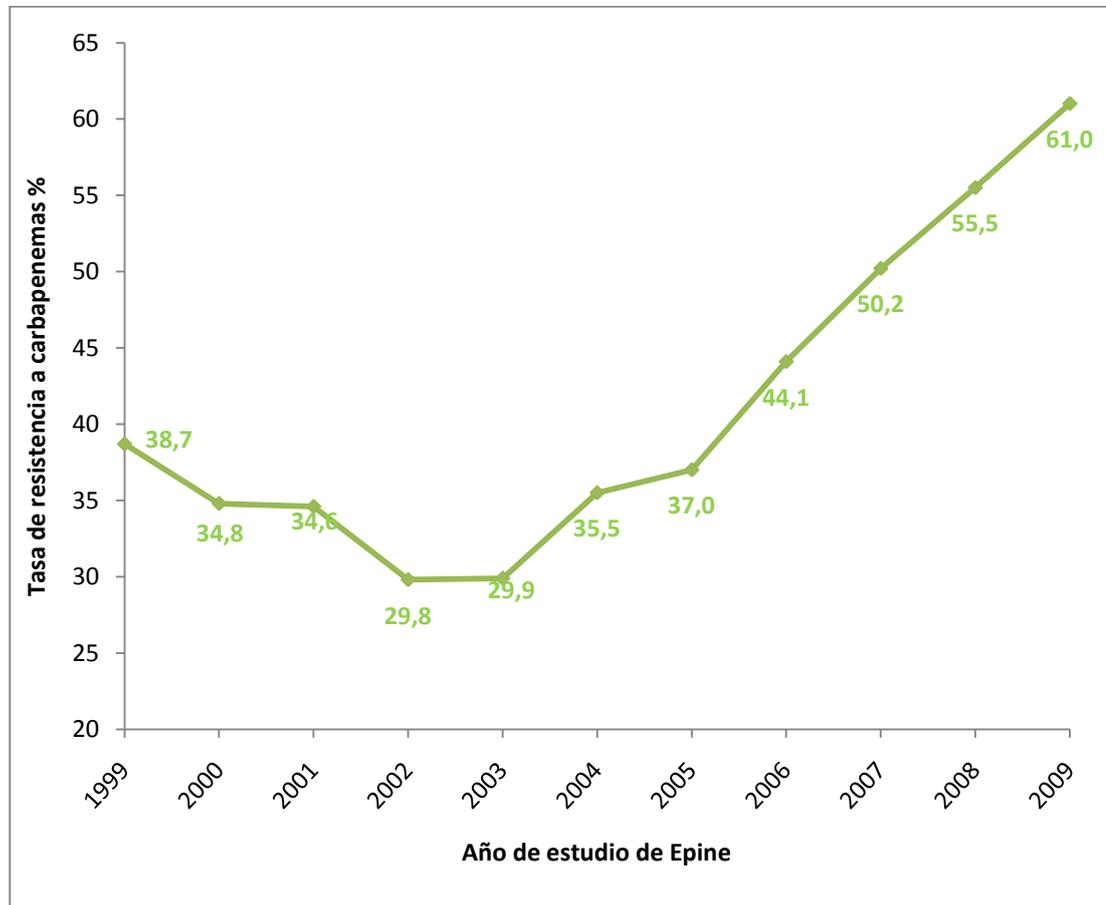


Figura 14. Evolución temporal de resistencias de *A. baumannii* a carbapenemas

4.6.2 DISTRIBUCIÓN POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS

Las comunidades autónomas que más *A. baumannii* resistente a carbapenemas presentaron fueron Madrid, Cantabria, Castilla la Mancha y País Vasco. Mientras que en Baleares, Extremadura, Galicia y Navarra, las resistencias fueron las más bajas. ($p < 0,001$) (Tabla 41)



1999-2007	R a Carbapenemas			
	N	n	% de R	percentil
ANDALUCIA	319	125	39,20	50-75
ARAGON	88	13	14,80	25-50
ASTURIAS	105	45	42,90	50-75
BALEARES	5	0	0,00	0-25
CANARIAS	58	9	15,50	25-50
CANTABRIA	45	30	66,70	75-100
CASTILLA-LA MANCHA	66	33	50,00	75-100
CASTILLA-LEON	133	39	29,30	25-50
CATALUÑA	133	43	32,30	50-75
EXTREMADURA	9	1	11,10	0-25
LA RIOJA	6	1	16,70	25-50
GALICIA	108	9	8,30	0-25
MADRID	119	69	58,00	75-100
MURCIA	20	3	15,00	25-50
NAVARRA	4	0	0,00	0-25
COMUNIDAD VALENCIANA	267	128	47,90	50-75
PAIS VASCO	74	39	52,70	75-100

Tabla 41. Distribución de resistencias de *A. baumannii* por CCAA

4.6.3 DISTRIBUCIÓN DE RESISTENCIAS POR GRUPOS DE EDAD

Las resistencias de *A. baumannii* a carbapenemas se asemejaron a las de *P. aeruginosa* a carbapenemas. Los menores de 15 años tuvieron menos resistencias. El máximo de resistencia se situó en la edad media de la vida, en este caso entre 45 y 65 años, y fueron los grupos de mayor edad los que menos resistencias tuvieron. ($p= 0,003$) (Figura 15)

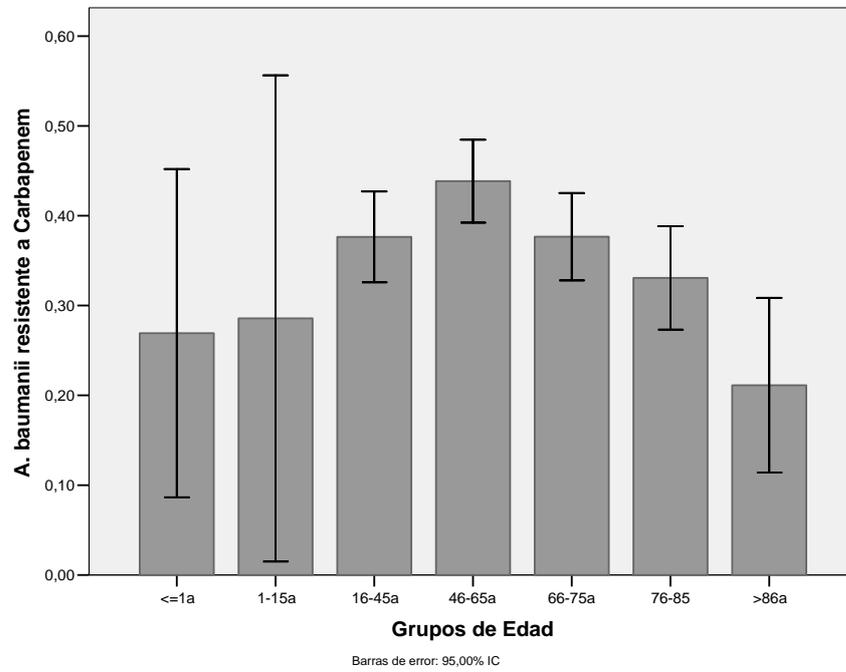


Figura 15. Resistencias de *A. baumannii* a carbapenemas por grupos de edad

4.6.4 FACTORES ASOCIADOS A LAS INFECCIONES POR *A. BAUMANNII* RESISTENTE A CARBAPENEMAS

Las resistencias a carbapenemas de *A. baumannii* fueron más altas en el medio hospitalario y más cuanto mayor fue el hospital. Dentro del hospital, predominaron en los servicios de cuidados intensivos siendo principalmente infecciones respiratorias y bacteriemias. El grupo de edad en el que las resistencias fueron más elevadas, fue entre los 46-65 años seguidos de los 16 a 45 años. (Tabla 42)



		n	N	% de R	OR	IC	p
Sexo	Varón	398	1012	39,3%	1,00		0,224
	Mujer	182	504	36,1%	0,87	0,70 1,09	
Tamaño Hospital	Hospitales pequeños	106	331	32,0%	1,00		0,005
	Hospitales medianos	238	655	36,3%	1,21	0,92 1,60	
	Hospitales grandes	243	573	42,4%	1,56	1,18 2,08	
Tipo de infección	Comunitaria	47	232	20,3%	1,00		<0,001
	Nosocomial	491	1172	41,9%	2,84	2,02 3,99	
	Nosocomial otro ingreso	31	74	41,9%	2,84	1,62 4,98	
Edad	<=1a	7	26	26,9%	1,00		0,015
	1-15a	4	14	28,6%	1,09	0,26 4,62	
	16-45a	134	356	37,6%	1,64	0,67 4,00	
	46-65a	196	447	43,8%	2,12	0,87 5,14	
	>66a	246	716	34,4%	1,42	0,59 3,43	
Servicio	Medicina	479	5992	8,00%	1,000		<0,001
	Cirugía	343	4364	7,90%	0,982	0,850 1,134	
	UCI	132	973	13,60%	1,806	1,470 2,219	
	Ginecología-Obstetricia	14	474	3,00%	0,350	0,204 0,601	
	Pediatría	65	1237	5,30%	0,638	0,489 0,833	
	Otros	30	524	5,70%	0,699	0,478 1,022	
Localización infección	Urinarias	57	184	31,0%	1,00		<0,001
	Quirúrgicas	77	222	34,7%	1,18	0,78 1,80	
	Respiratorias	289	649	44,5%	1,79	1,26 2,53	
	Bacteriemias	62	168	36,9%	1,30	0,84 2,03	
	Otras localizaciones	98	313	31,3%	1,02	0,69 1,51	

Tabla 42. Características de las infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenemas

4.6.4.1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN INTRÍNSECOS

Los únicos factores intrínsecos que se asociaron a las infecciones por *A. baumannii* resistente fueron la diabetes y la EPOC pero con un efecto negativo. (Tabla 43)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		P
Coma	147	355	41,4%	1,23	0,96	1,56	0,098
I. Renal	102	262	38,9%	1,07	0,81	1,40	0,640
Diabetes	129	390	33,1%	0,77	0,60	0,98	0,030
Neoplasia	73	219	33,3%	0,80	0,59	1,09	0,152
EPOC	92	297	31,0%	0,70	0,53	0,91	0,008
Inmunodeficiencia	27	82	32,9%	0,80	0,50	1,29	0,360
Neutropenia	13	32	40,6%	1,14	0,56	2,32	0,727
Cirrosis	14	47	29,8%	0,70	0,37	1,31	0,251
Drogadicción	14	52	26,9%	0,60	0,32	1,12	0,096
Obesidad	95	241	39,4%	1,09	0,82	1,45	0,539
Desnutrición	104	295	35,3%	0,88	0,68	1,15	0,343
Ulceras por presión	214	565	37,9%	1,02	0,82	1,26	0,891

Tabla 43. Factores intrínsecos para infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenemas

4.6.4.2 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN EXTRÍNSECOS

En cambio se asociaron todos los factores extrínsecos a las infecciones por *A. baumannii* resistente salvo la existencia de nutrición parenteral, vías centrales de inserción periférica, sedación o el uso de inmunosupresores. Dentro de los que se asociaron, encontramos que las vías periféricas tenían una asociación inversa, con resistencias menores. (Tabla 44)



Factores de riesgo	n	N	% de R	OR	IC		p
Cirugía	314	757	41,5%	1,37	1,12	1,69	0,002
Vía periférica	211	718	29,4%	0,51	0,42	0,64	<0,001
Vía central	305	648	47,1%	1,98	1,61	2,44	<0,001
Vía central de inserción periférica	81	204	39,7%	1,10	0,82	1,49	0,517
Nutrición parenteral	124	296	41,9%	1,25	0,96	1,61	0,096
Traqueostomía	239	501	47,7%	1,86	1,50	2,31	<0,001
Ventilación mecánica	239	482	49,6%	2,06	1,65	2,57	<0,001
Sonda nasogástrica	312	683	45,7%	1,84	1,49	2,26	<0,001
Inmunosupresión	62	184	33,7%	0,82	0,59	1,14	0,235
Sedación	79	181	43,6%	1,33	0,97	1,81	0,079
Sonda vesical	416	976	42,6%	1,79	1,44	2,23	<0,001

**Tabla 44. Factores de riesgo extrínsecos
para infecciones por *A. baumannii* resistente**

4.6.4.3 PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *A. BAUMANNII* RESISTENTE A CARBAPENEMAS

Los principales factores asociados a las infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenemas identificados por el análisis multivariante fueron el origen nosocomial de la infección, la presencia de traqueostomía y el estar sometido a ventilación mecánica; y una asociación negativa para la presencia de vía periférica o que el paciente padeciese EPOC (OR<1). (Tabla 45)



		OR	IC	
Tipo de infección	Comunitaria	1,00		
	Nosocomial	2,12	1,49	3,02
	Nosocomial Otro Ingreso	2,78	1,57	4,93
FRI	EPOC	0,73	0,55	0,97
FRE	Vía periférica	0,67	0,54	0,84
	Traqueotomía	1,42	1,12	1,81
	Ventilación mecánica	1,48	1,16	1,90

Tabla 45. Factores asociados a infección por *A. baumannii* resistente a carbapenemas, obtenidos por regresión logística múltiple.

4.7 RESISTENCIAS Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

El consumo de antibióticos durante el periodo 1999-2009 fue linealmente creciente para quinolonas y carbapenemas mientras que para C3G el consumo se mantuvo estable con tendencia a la baja. (Figura 16)

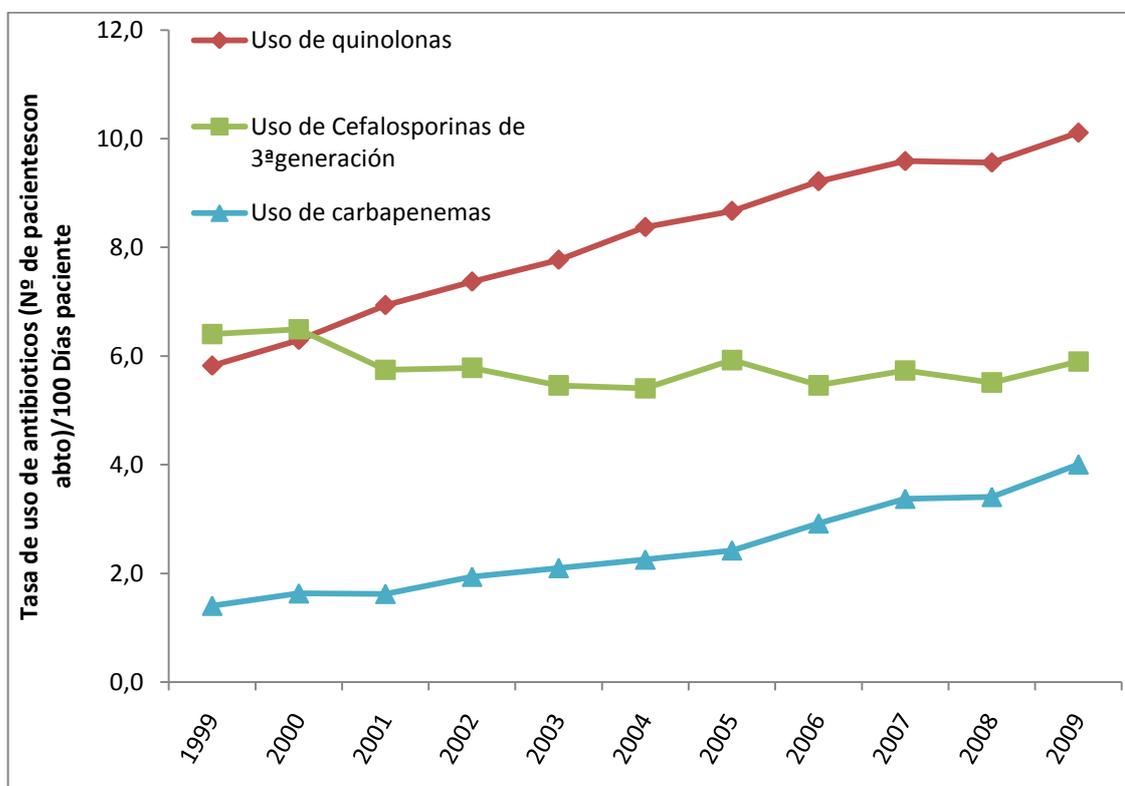


Figura 16. Consumo de antibióticos de 1999 a 2009

4.7.1 *E. COLI* RESISTENTE Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

La correlación entre el consumo de quinolonas y la tasa de *E. coli* resistente a quinolonas nos mostró que existía una alta correlación positiva, con un coeficiente de correlación de 0,98. ($p < 0,001$) (Figura 18)

Sin embargo no encontramos correlación para *E. coli* resistente a C3G y el consumo de C3G. (Figura 17)



La correlación entre *E. coli* resistente a C3G y el consumo de quinolonas si fue significativa con un coeficiente de 0,93. (Figura 19)

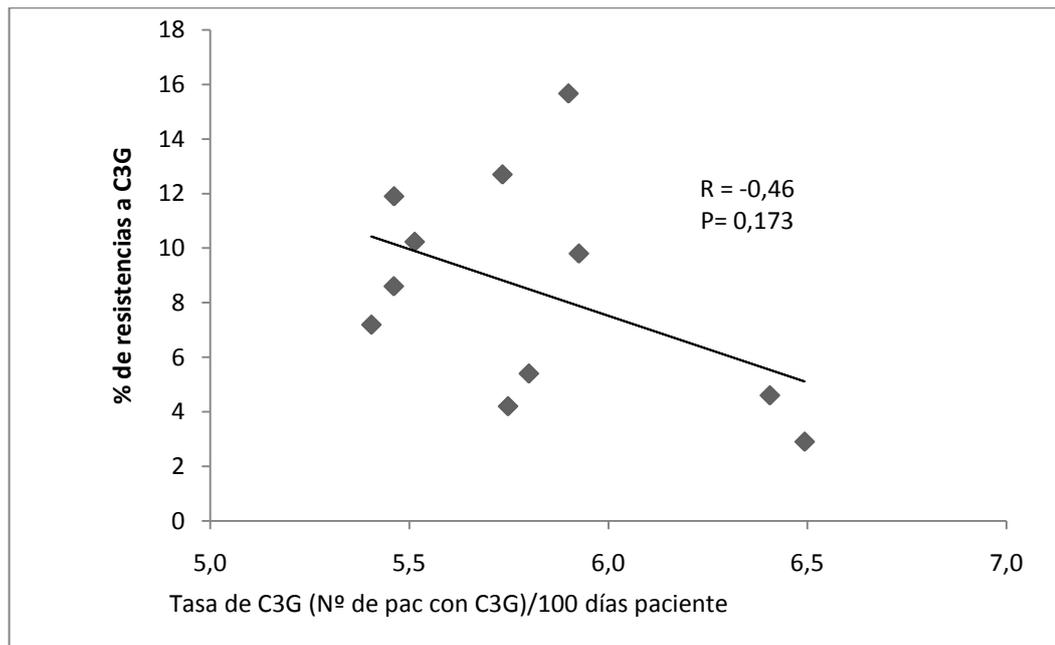


Figura 17. Correlación entre la resistencias de *E. coli* a C3G y uso de C3G

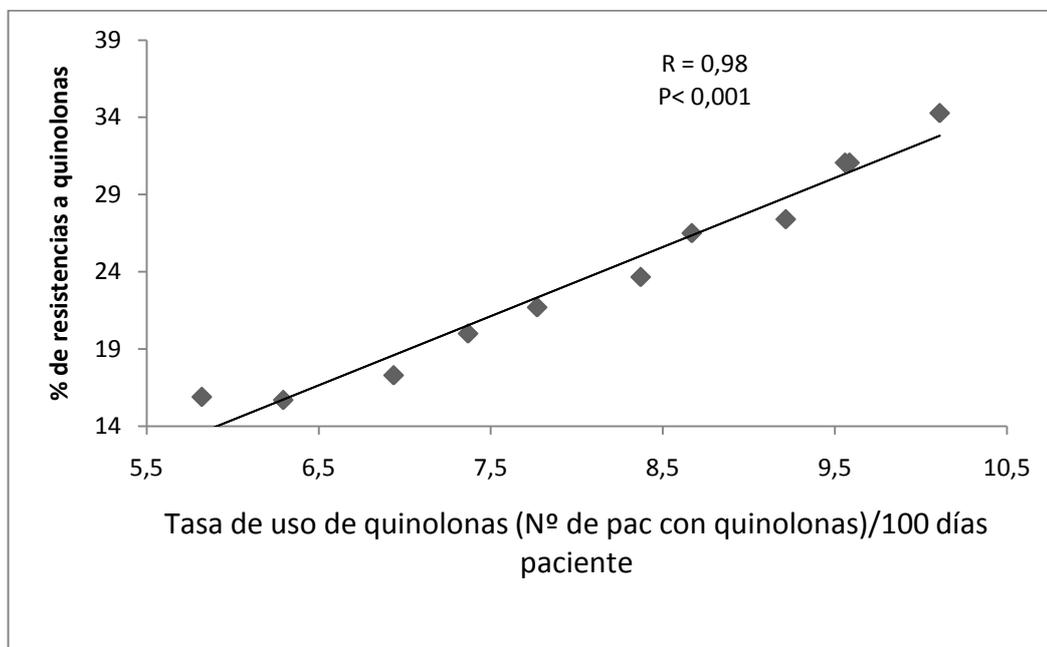


Figura 18. Correlación entre la resistencias de *E. coli* a quinolonas y uso de quinolonas

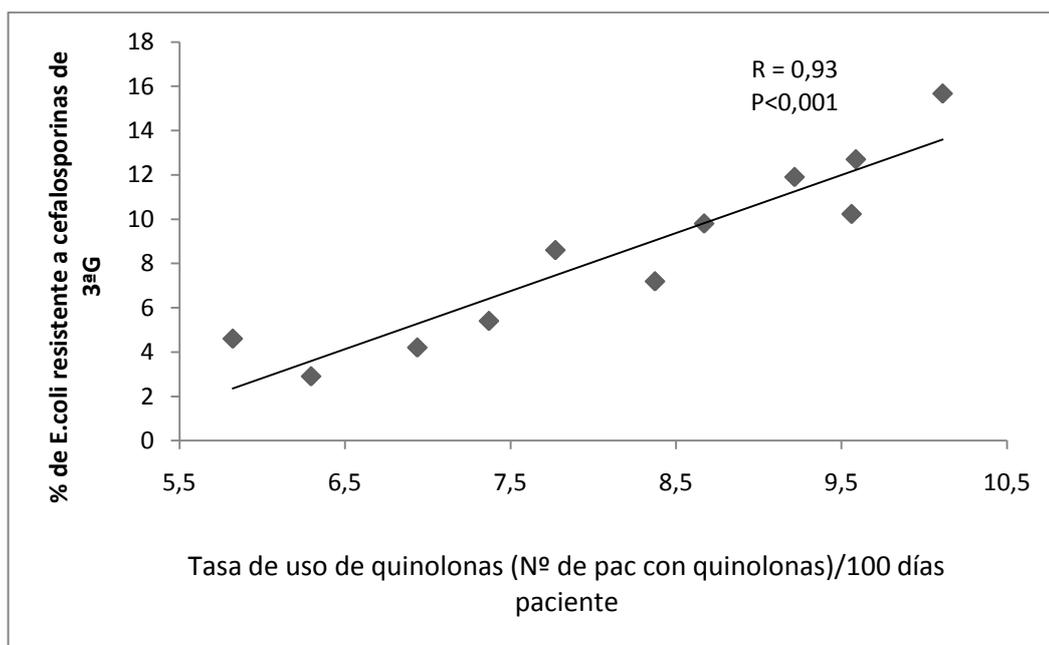


Figura 19. Correlación entre la resistencias de *E. coli* a C3G y uso de quinolonas



4.7.2 *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* RESISTENTE Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Encontramos correlación entre el consumo de quinolonas y la tasa de *K. pneumoniae* resistente a quinolonas. ($p < 0,001$) (Figura 21)

Para C3G no encontramos esta correlación. (Figura 20)

Sin embargo, si observamos correlación entre el consumo de quinolonas y el incremento de resistencias de *K. pneumoniae* a C3G. ($p > 0,001$) (Figura 22)

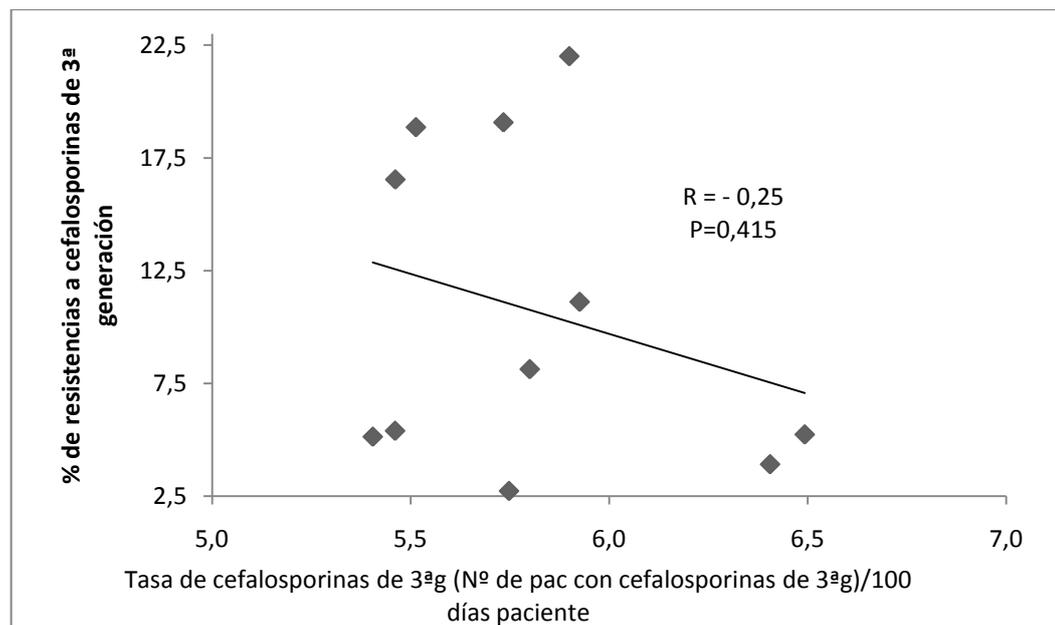


Figura 20. Correlación entre las resistencias de *K. pneumoniae* a C3G y uso de C3G

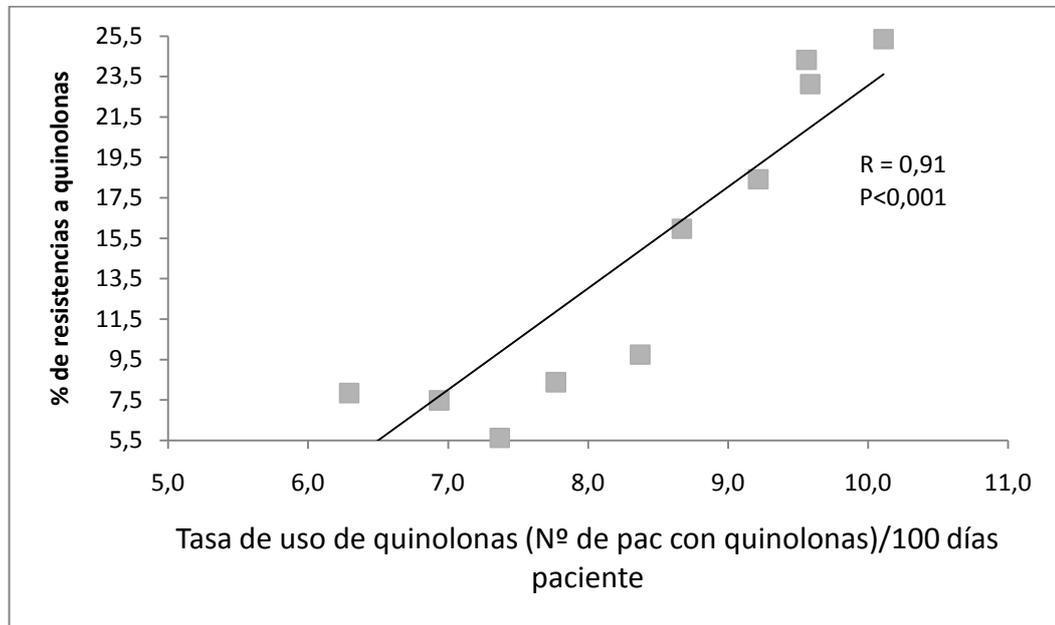


Figura 21. Correlación entre las resistencias de *K. pneumoniae* a quinolonas y uso de quinolonas

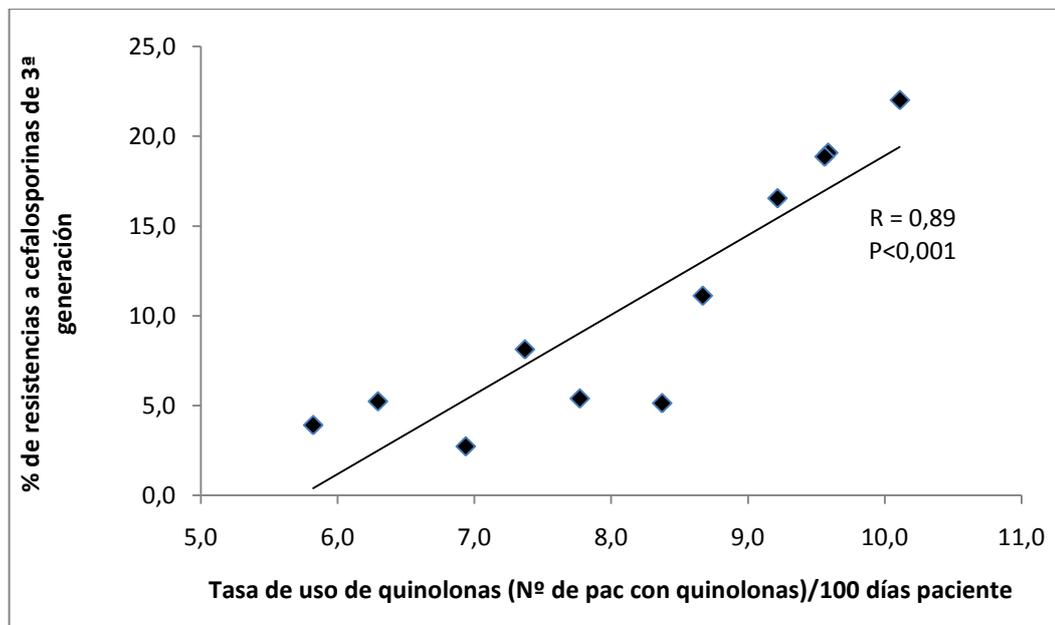


Figura 22. Correlación entre las resistencias de *K. pneumoniae* a C3G y uso de quinolonas



4.7.3 *ENTEROBACTER SPP* RESISTENTE Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Para *Enterobacter spp* no encontramos correlación ni con el consumo de quinolonas ni con el de C3G. (Figura 23 y Figura 24)

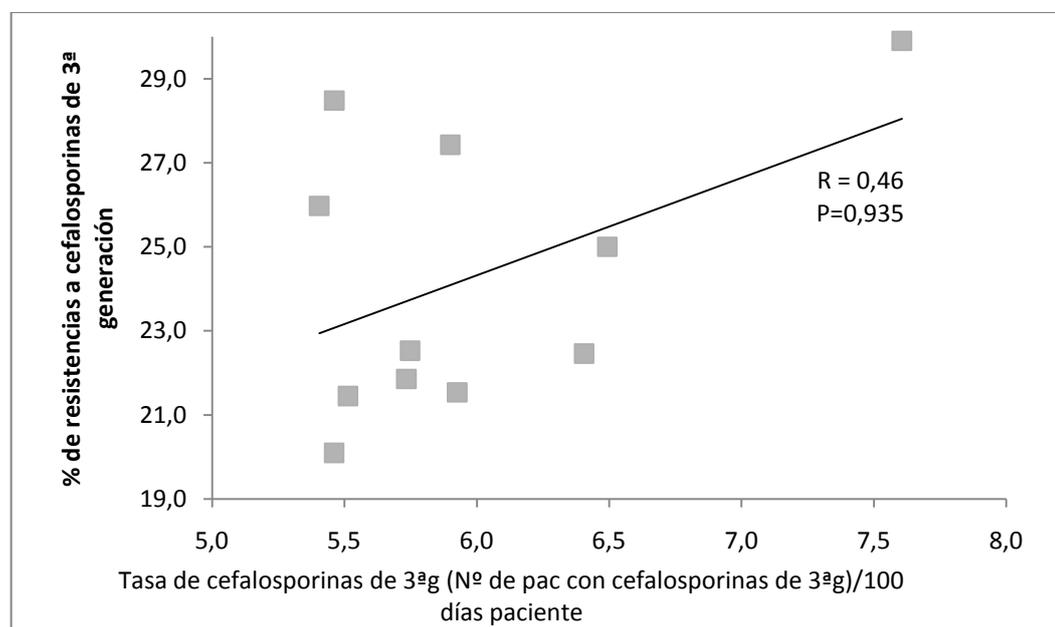


Figura 23. Correlación entre las resistencias de *Enterobacter spp.* a C3G y uso de C3G

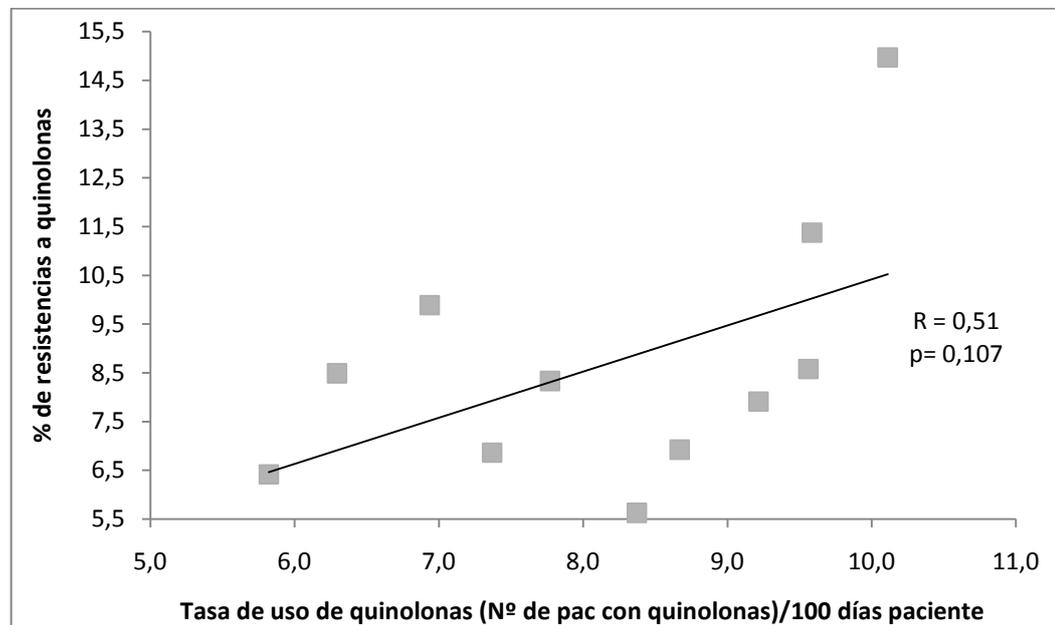


Figura 24. Correlación entre las resistencias de *Enterobacter spp.* a quinolonas y uso de quinolonas

4.7.4 *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* RESISTENTE Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Para *P. aeruginosa* encontramos correlación entre el consumo de quinolonas y la tasa de resistencia a quinolonas, y entre el consumo de carbapenemas y el consumo de carbapenemas pero no para el uso de C3G y las resistencias a ceftazidima. (Figura 25, Figura 26 y Figura 28)

Sin embargo sí que observamos correlación entre el consumo de quinolonas y las resistencias a ceftazidima. (Figura 27)

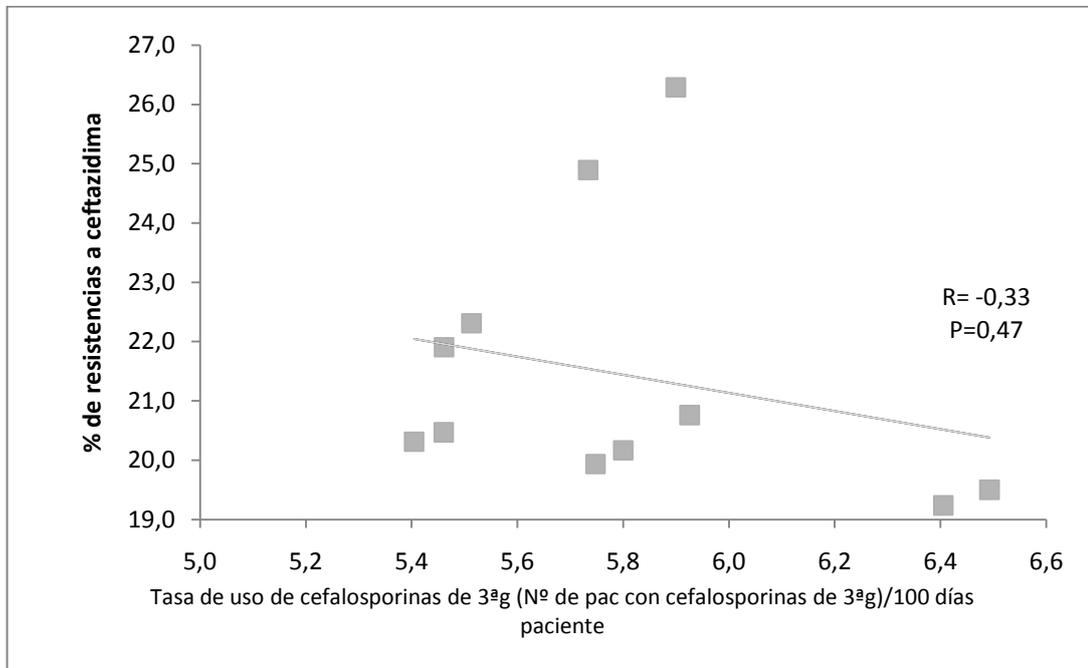


Figura 25. Correlación entre las resistencias de *P. aeruginosa* a ceftazidima y consumo de cefalosporinas de 3ª G.

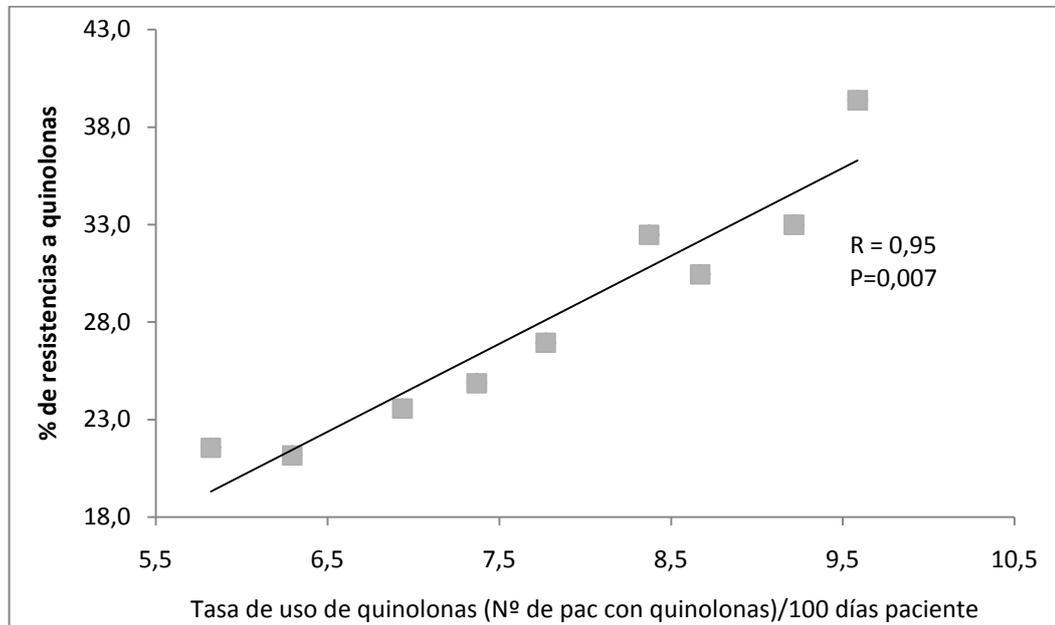


Figura 26. Correlación entre las resistencias de *P. aeruginosa* a quinolonas y el consumo de quinolonas

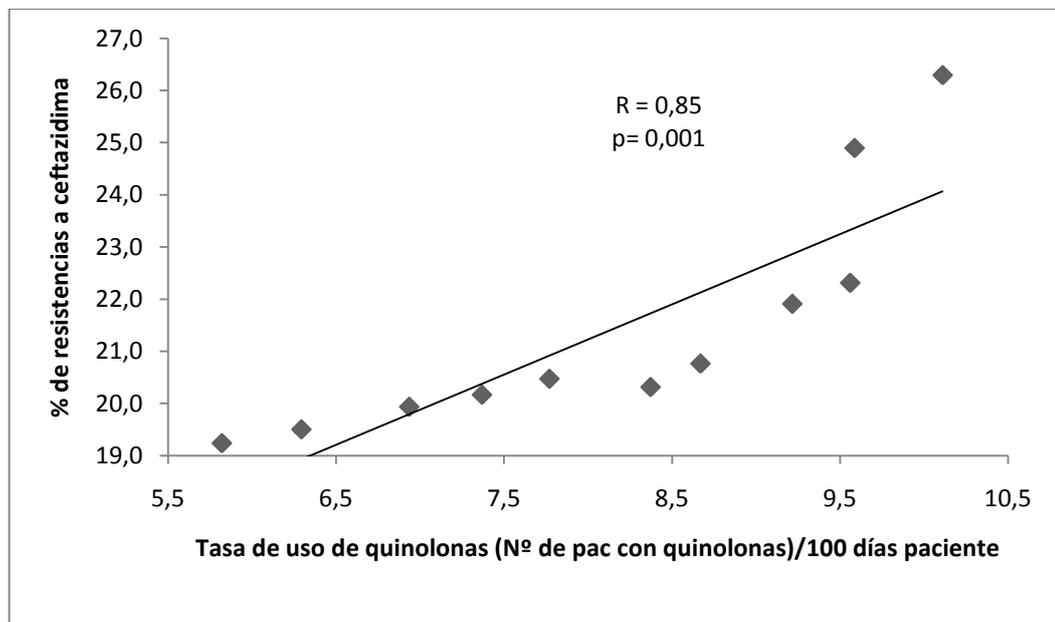


Figura 27. Correlación entre las resistencias de *P. aeruginosa* a ceftazidima y consumo de quinolonas

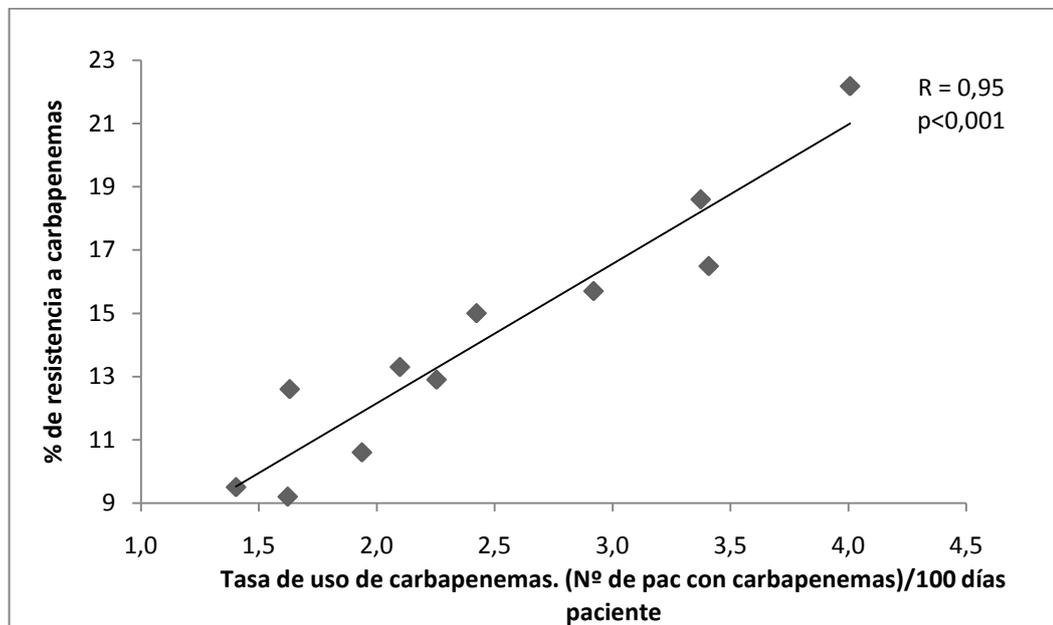


Figura 28. Correlación entre la resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenemas y consumo de carbapenemas

4.7.5 *A. BAUMANNII* RESISTENTE Y CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Observamos una alta correlación entre el consumo de carbapenemas y la tasa de resistencia de *A. baumannii* a carbapenemas. (Figura 29)

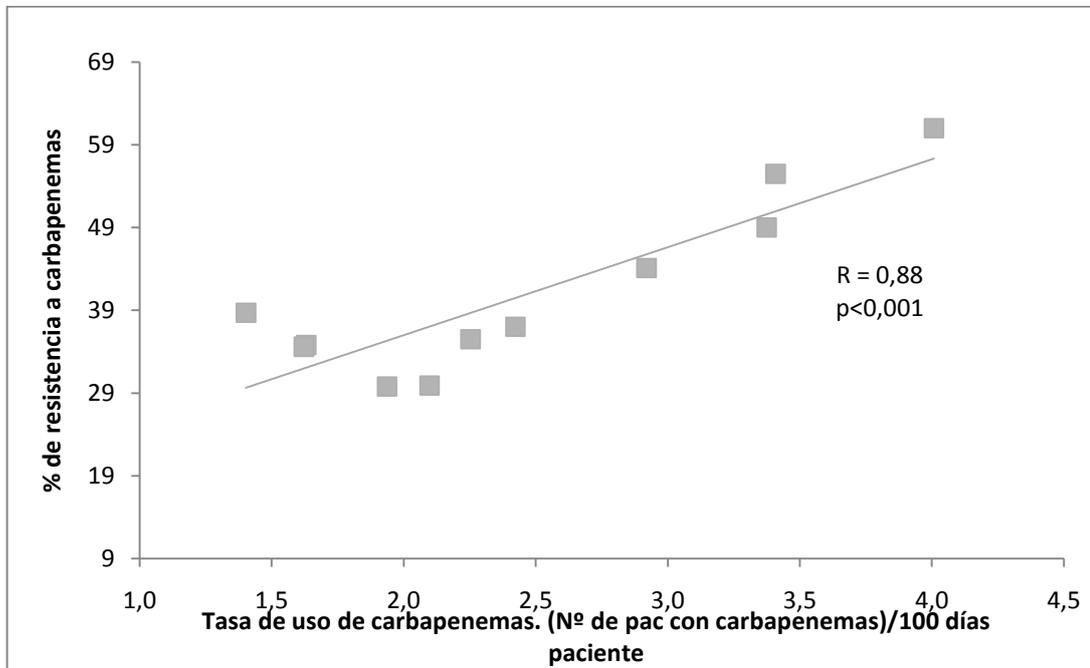


Figura 29. Correlación entre la resistencias de *A. baumannii* a carbapenemas y tasa de uso de carbapenemas



5. DISCUSIÓN



5.1 ENTEROBACTERIAS

En nuestro estudio destacó el importante crecimiento de las tasas de resistencia de las enterobacterias a los diferentes grupos antibióticos a lo largo del periodo de estudio. Esta tendencia creciente se observa en casi todos los estudios en nuestro país y fuera de él. Las tasas de resistencia varían en las diferentes áreas geográficas y nichos ecológicos pero su incremento a lo largo de los últimos años es una constante (Richards, y otros 1999) (Fish y Ohlinger 2006) (European Antimicrobial Resistance Surveillance System 2011).

5.1.1 *E. COLI*

5.1.1.1 *E. COLI* RESISTENTE A C3G

Las resistencias a C3G observadas en bacteriemias por *E. coli* fueron superiores a las declaradas por el "European Antimicrobial Resistance Surveillance System" (EARSS), y para algunos años fueron prácticamente el doble (European Antimicrobial Resistance Surveillance System 2011). Por ejemplo en el 2006 las resistencias en EARSS fueron de 7,1% y en EPINE, para los aislamientos de *E. coli* en bacteriemias, de 16,3%. Las diferencias entre ambos estudios fueron estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Estas diferencias son difíciles de explicar aunque hay que tener en cuenta que la muestra de EPINE corresponde a más de 200 hospitales representativos de todo el país y que los hospitales que reportan a EARSS en España son unos 40 por lo que la generalización externa de los resultados de EARSS sería menor. Sin embargo, en EPINE no se analizaron



los aislados, como ocurre en EARSS, sino que se obtuvieron los resultados que los clínicos recogieron de los informes microbiológicos de sus laboratorios, lo que podría haber afectado a la calidad de los datos obtenidos. Sin embargo, las tendencias fueron similares ya que en EARSS del 2005 al 2007 las resistencias se mantuvieron estables, al igual que en nuestro estudio. Respecto a la comparación con otros países de Europa, nuestros datos, al igual que los de EARSS nos sitúan entre los países con mayor tasa de resistencia de *E. coli* a C3G, muy superiores a los de países del norte de Europa y en niveles similares a Italia y Grecia (European Antimicrobial Resistance Surveillance System 2011).

Al comparar nuestros resultados de resistencias en UCI con los publicados en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) para infecciones adquiridas en UCI nos encontramos con tasas de resistencia de *E. coli* a cefalosporinas 3G muy similares (14,9% en ENVIN entre 2006 y 2009 y 13,6% en EPINE, entre 1999 y 2009) (Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la sociedad española de medicina intensiva crítica y enfermedades coronarias 2011). Una tendencia temporal creciente para las resistencias de *E. coli* a C3G en UCIs también se ha observado en USA en los estudios del National Nosocomial Infections Surveillance System desde 1986 a 2004 (Gaynes y Edwards 2005).

En cuanto a la correlación entre las resistencias a C3G y el consumo de antibióticos sólo ha sido positiva para quinolonas y no así para C3G. Este fenómeno podría estar en relación con el importante aumento en el uso de



quinolonas, tanto en el ámbito hospitalario –como muestran nuestros datos– como en el extra-hospitalario, debido a la resistencia cruzada entre quinolonas y cefalosporinas por medio de plásmidos. Y esto a pesar de la ligera disminución en el uso de C3G a lo largo del periodo. Este incremento progresivo de resistencia combinada a C3G y a quinolonas se ha observado con anterioridad en múltiples estudios (Lautenbach, Strom, y otros 2001) (DiPersio, y otros 2005) (Hyle, y otros 2005).

Los pacientes con infecciones por *E. coli* resistente a cefalosporinas correspondían principalmente con aquellos ingresados en hospitales grandes, con infecciones de origen predominantemente nosocomial e ingresados en UCI. Es decir, eran pacientes con patologías graves y sometidos a una gran presión antibiótica en hospitales y unidades con gran riesgo de contagio de microorganismos multirresistentes.

En cuanto a los factores que estaban relacionados con estas infecciones hay que destacar las enfermedades crónicas que suponen una inmunosupresión de base y/o que condicionan un uso repetido de antibióticos (I. renal, EPOC, DM). Cabe destacar también, su relación con un factor como la sedación que es una característica típica de las UCIs, que son unidades con gran frecuencia de microorganismos y con facilidad para la transmisión de los mismos de paciente a paciente.



5.1.1.2 *E. COLI* RESISTENTE A QUINOLONAS

Uno de los hallazgos más relevantes de esta trabajo ha sido el importante incremento que hemos detectado en la resistencia de *E. coli* a quinolonas, desde un 15,9% en 1999 hasta un de 34,27% en 2009.

Al comparar nuestros resultados de resistencias en bacteriemias con los datos para España del estudio europeo "European Antimicrobial Resistance Surveillance System" (EARSS) no encontramos diferencias significativas ($p=0,283$), y tanto las tasas de resistencia como la evolución temporal de las mismas son superponibles. Estas tasas de resistencia para España, comparadas con las de otros países de Europa, nos sitúan entre los países con las tasas de resistencia más alta de *E. coli* a quinolonas, en niveles similares a los de otros países de la cuenca mediterránea como Italia o Turquía, y muy por encima del resto de países (European Antimicrobial Resistance Surveillance System 2011).

Comparando nuestros datos de resistencias en pacientes hospitalizados en UCI con los resultados del estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN), encontramos que la tasa de resistencia promedio de *E. coli* a quinolonas para el mismo periodo de años fue algo inferior a la publicada por ENVIN (25,46% en EPINE y 30,7% en ENVIN). Si bien hay que tener en cuenta que EPINE recoge todas las infecciones en los pacientes hospitalizados en UCI, aunque los pacientes las hubieran iniciado fuera de la UCI, y ENVIN solamente las que se han iniciado en la propia UCI donde las



resistencias suelen ser mayores. Estas tendencias de aumento de resistencias también se han observado en otros países fuera de nuestro ámbito. En un estudio de vigilancia epidemiológica realizado en el sudeste asiático observan que la tasa de *E. coli* resistente a ciprofloxacino se duplicó entre el 2002 y el 2006 (Ko y Hsueh 2009).

Otro resultado importante de nuestro estudio fue la alta correlación que hemos encontrado entre el aumento de las tasas de resistencia de *E. coli* a quinolonas y el consumo de estos antibióticos. Un estudio en USA observa que la sustitución de cotrimoxazol por levofloxacino para el tratamiento de las ITUs, debido a la alta tasa de resistencias que *E. coli* a cotrimoxazol, se asoció a un aumento creciente de resistencia a levofloxacino desde 1% en 1999 a 9,4% en 2005 (Johnson, y otros 2008). Aunque nosotros teníamos previamente tasas de resistencia muy superiores (15,9%), tanto la tendencia creciente como la relación con el consumo de antibióticos fueron similares.

Este factor no es nuevo y ha sido informado por otros autores (Kollef y Fraser 2001), y aunque el tipo de asociación encontrada es de naturaleza ecológica, y no es una prueba de causalidad, sugiere que una reducción en el uso de esta clase de antibióticos sería uno de los factores claves sobre los que sería necesario actuar para disminuir las resistencias (H. Goossens, y otros 2005). Estos datos concuerdan con los de un estudio observacional en 12 hospitales en 7 países que muestra que el tratamiento previo con quinolonas es



un factor de riesgo independiente para la resistencia a quinolonas (Paterson, Mulazimoglu, y otros 2000).

Otros estudios a nivel europeo confirman esta asociación independiente entre el consumo de quinolonas y las resistencias de *E. coli* a quinolonas. En un estudio que combina los datos de resistencias antibióticas de EARSS y los datos de presión antibiótica de European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) el consumo de quinolonas explicaría el 36% del aumento de resistencias de *E. coli* a este antimicrobiano. Este efecto parece ser específico y no atribuible al uso de otros antibióticos. Esto es debido a que el mecanismo de adquisición de resistencia a quinolonas de *E. coli* es por mutación genética y no hay migración del material genético implicado, por lo que no hay transmisión de la resistencia a otros antibióticos (Sande-Bruinsma, y otros 2008). La asociación de resistencia a varios antibióticos también se ha descrito en otros estudios, donde se observa que *E. coli* resistente a quinolonas tiene mayor tasa de resistencia a otros antibióticos (Johnson, y otros 2008). Esto se asocia bien a mutaciones que aumentan la expulsión de diferentes antibióticos, presumiblemente debido a la activación de la expresión de las bombas de eflujo multidrogas AcrAB (Jelle-Rietter y Kern 2001) o bien a la transmisión de material genético por medio de plásmidos que codifican resistencias a varios antibióticos (Alekhshun y Lewy 2007).

Los pacientes con infecciones por *E. coli* resistente a quinolonas fueron principalmente varones con edades superiores a 16 años. Esto es debido



probablemente a la no utilización de quinolonas en menores por lo que no se desarrolló presión antibiótica sobre las infecciones en este grupo etario. Este predominio también se ve en otros estudios principalmente asociado a ITUs complicadas (Oteo, y otros 2005). Otra característica de esta resistencia es que fue solamente un poco más elevada en las infecciones nosocomiales que en las comunitarias, y que fueron de predominio en los servicios médicos. Esto puede ser debido a que *E. coli* es el principal patógeno en las infecciones urinarias, muy frecuentes en los servicios de medicina, y a la alta prescripción de quinolonas en el ámbito extra-hospitalario (H. Goossens, y otros 2005). Cada vez hay más estudios en los que se objetiva la aparición de *E. coli* multirresistente de origen comunitario o asociado a cuidados sanitarios (Angel Díaz, y otros 2009).

Los factores que se asociaron principalmente a los pacientes con infecciones por *E. coli* resistente a quinolonas fueron aquellos que van asociados a las infecciones urinarias complicadas (varón, sonda vesical, insuficiencia renal, DM) o a pacientes pluripatológicos que recibieron con frecuencia tratamiento antibiótico en las reagudizaciones de sus procesos de base (EPOC, inmunosuprimidos, neutropénicos, pacientes con neoplasias o con ventilación mecánica). En otros estudios también se asocian estas enfermedades crónicas con una mayor resistencia a quinolonas (Johnson, y otros 2008). Otros estudios observan factores asociados a resistencias similares. Se ha encontrado asociación entre la resistencia de *E. coli* a levofloxacino en ITU, con la



insuficiencia cardíaca, la DM, el uso de catéteres y la duración de la hospitalización previa. Datos que concuerdan con los de nuestro estudio aunque en nuestra serie no han sido los únicos quizá debido al mayor tamaño de nuestra muestra lo que confirió una mayor potencia estadística al estudio (Johnson, y otros 2008).

5.1.2 *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Al comparar nuestras tasas de resistencias en bacteriemias con las de EARSS encontramos que son algo superiores para el periodo en el que se dispone de datos, aunque estas diferencias no alcancen significación ($p=0,995$ para quinolonas y $p=0,777$ para C3G) (European Antimicrobial Resistance Surveillance System 2011). La tendencia es creciente y similar en ambos estudios durante dicho periodo, incluyendo una ligera bajada de las resistencias que se observó en el 2006 tanto para resistencias a quinolonas como para cefalosporinas de tercera generación. Si comparamos sus datos con los del resto de Europa nos encontramos que para la resistencia a cefalosporinas nos ocurre como con *E. coli*, nos situamos entre los países con mayores resistencias aunque algo por debajo del resto de los países de la cuenca mediterránea. Sin embargo, para quinolonas nos encontramos en la misma tasa que la mayoría de los países europeos a excepción de los de Europa del este que tienen mayores tasas de resistencia (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).



No disponemos de datos de ENVIN para *K. pneumoniae*, pero si comparamos con los datos de NNIS nos encontramos que en las UCIs norteamericanas las tasas de resistencia a C3G de *K. pneumoniae* experimentaron un aumento muy importante en el año 1999 y luego una estabilización lo que contrasta con nuestros datos en los cuales el aumento de resistencia a este grupo de antibióticos ha sido más importante a partir del año 2003 (Gaynes y Edwards 2005).

Al hacer la correlación con el consumo de antibióticos nos encontramos con los mismos resultados que para *E. coli*, existió una alta correlación tanto entre las resistencias a quinolonas o a C3G con el consumo de quinolonas ($R=0,93$) pero no así para las resistencias a C3G y el consumo de C3G. Al igual que para *E. coli* el uso de quinolonas induce resistencias de *K. Pneumoniae* a quinolonas y por co-selección, también a C3G.

Las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a C3G predominaron en el ámbito nosocomial. Correspondían a pacientes que tenían factores de gravedad (se asoció a UCI, a sedación) y prolongadas estancias (se asoció a úlceras por presión) lo que favorecería en esos pacientes la adquisición de microorganismos multirresistentes. Por el contrario aunque la frecuencia de resistencias a quinolonas también fue superior en las infecciones nosocomiales, la diferencia con las de inicio comunitario fue mucho menor.



También comprobamos una tasa de resistencia a quinolonas mucho más baja en los pacientes más jóvenes y en las unidades de pediatría y ginecología probablemente debido al escaso uso de quinolonas en estos pacientes. Además fueron en mayor frecuencia infecciones del tracto urinario en pacientes con factores que predisponen las resistencias (DM, coma, EPOC) por la alta carga de antibióticos que reciben.

5.1.3 *ENTEROBACTER SPP.*

Hay muy pocos estudios que hayan analizado la evolución de las resistencias de *Enterobacter spp.* y estos no son comparables con nuestra población por estar restringidos a hospitales concretos en otros ámbitos geográficos. No podemos comparar los datos con ENVIN y EARSS ya que carecen de datos para *Enterobacter spp.* Sólo hemos encontrado un aumento de la tasa de resistencia a quinolonas a lo largo del periodo de tiempo estudiado sin que se relacione con el aumento del consumo de antibióticos ($R=0,51$ $p=0,107$).

Las tasas de resistencia de *Enterobacter spp* a C3G fueron inferiores en “otras localizaciones” de infección (especialmente en las infecciones cutáneas y osteoarticulares) que en el resto de localizaciones. Fueron infecciones de origen nosocomial y en pacientes graves, de UCI. Los factores que se asociaron a las infecciones por *Enterobacter spp* resistente a C3G fueron aquellos que implicaban que el paciente estuviese encamado y grave (úlceras por presión, traqueostomía, inmunosupresión). Así mismo un factor que se ha asociado a



estos pacientes fue la presencia de cirugía reciente como factor en probable relación con la estancia en UCI's quirúrgicas.

Sin embargo no observamos que *Enterobacter spp.* resistente a quinolonas estuviese asociado a infecciones nosocomiales. Y además, se observó una menor tasa de resistencia en los pacientes de ginecología y pediatría que están menos expuestos a quinolonas. Aunque las infecciones cutáneas tuvieron menor tasa de resistencia, los factores asociados a mayor resistencia fueron las úlceras por presión, no necesariamente infectadas por *Enterobacter spp.*, y el padecer algún tipo de inmunodeficiencia (entre otros VIH o enfermedad hematológica). Este factor fue similar a lo que encontramos para *Enterobacter spp.* resistente a C3G, donde observamos que el tratamiento inmunosupresor fue el principal factor asociado a mayor resistencia.

5.2 BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES

5.2.1 *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Las tasas de resistencia a quinolonas y carbapenemas en las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* fueron muy parecidas a las comunicadas por EARSS para los años 2005-2008, sin que las diferencias encontradas fuesen estadísticamente significativas ($p=0,180$ y $P=0,328$ respectivamente). Comparando con otros países de Europa nuestras tasas fueron similares a las observadas en Francia y en los países del norte de Europa e inferiores a las del



resto de la cuenca mediterránea a diferencia de lo que ocurría para *E. coli* (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).

Sin embargo para ceftazidima nuestras tasas de resistencia fueron tres veces superiores a las de EARSS. Nuestra situación dentro de Europa difiere respecto a *E. coli*. Nos encontramos en tasas intermedias de resistencia, más en consonancia con los países del norte de Europa que con los de la cuenca mediterránea.

Si comparamos nuestras tasas y su evolución con los datos publicados por grupo de estudio español de *P. aeruginosa* en el 2007, encontramos que nuestras tasas para los 3 grupos antibióticos fueron muy parecidas. También encontramos concordancia para la evolución temporal. Entre los años 1998 y 2003 observan un importante aumento en las tasas de resistencia a quinolonas y carbapenemas y estabilidad en las resistencias a ceftazidima (Sánchez-Romero, y otros 2007).

La evolución creciente de resistencias que hemos encontrado para este patógeno es similar a la descrita en Norteamérica entre 1999 y 2004 con los datos del National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) (Gaynes y Edwards 2005) y en otros muchos estudios en diferentes zonas geográficas (Van Eldere 2003) (De Vecchi, Drago y Nicola 2003) (Polk, y otros 2004) (Picazo, y otros 2004) (Astal 2004) (Gomila Sard, y otros 2006).



Al comparar con los datos de UCIs españolas, observamos tasas similares de resistencia a ceftazidima (25,1% para EPINE y 28,4% para ENVIN) y tasas inferiores de resistencia a quinolonas (23,3% EPINE y 38,7% ENVIN) y carbapenemas (21,9% EPINE y 33,7% ENVIN) (Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la sociedad española de medicina intensiva crítica y enfermedades coronarias). Este resultado podría ser explicado por dos hechos. Por un lado los datos de ENVIN abarcan hasta 2009 y en estos dos últimos años ha habido un importante incremento de las tasas de resistencia. Por otro lado, ENVIN sólo considera las infecciones de adquisición en la misma UCI por lo que en general suelen presentar tasas de resistencia más altas.

En cuanto a la correlación con el aumento de resistencias y el consumo de antibióticos nos encontramos con el mismo fenómeno que en los microorganismos anteriores. Hubo correlación entre el consumo de quinolonas y las resistencias de *P. aeruginosa* a quinolonas y CFZ y no hubo correlación entre el consumo de C3G y las resistencias de *P. aeruginosa* a CFZ, si bien no comparamos únicamente con ceftazidima sino con todas las C3G como grupo antibiótico. En cuanto a la tasa de *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas encontramos que se correlacionaba con el aumento del consumo de carbapenemas. Hay otros estudios que observan también altas tasas de resistencias cruzadas a distintos grupos antibióticos en *P. aeruginosa* y se atribuyen tanto a la coexistencia de distintos mecanismos de resistencia no relacionados en un mismo microorganismo, como a la hiperexpresión de bombas



de efusión (Sanchez-Romero, y otros 2007). En diversos estudios sobre los factores que se asocian al incremento de resistencias de *P. aeruginosa* el principal y que más veces encontramos en los estudios es el consumo previo de antibióticos (Onguru, y otros 2008) (Fortaleza, y otros 2006) (Kang, y otros 2005). Y aunque en este estudio sólo se hecho la correlación entre el consumo de quinolonas, ceftazidima y carbapenemas y las resistencias de *P. aeruginosa* en múltiples estudios se han relacionado también con el consumo de vancomicina y piperacilina-tazobactam (Onguru, y otros 2008) (Kang, y otros 2005) (R. Siegel 2008) (Lautenbach, Weiner, y otros 2006).

Las infecciones por *P. aeruginosa* con una mayor tasa de resistencia a ceftazidima fueron de origen nosocomial, en UCI's, en pacientes con edad media (45-65a) y de localización respiratoria. Los factores que observamos que se asociaron estadísticamente a las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima fueron principalmente de origen extrínseco y asociados a este origen respiratorio en pacientes ingresados mucho tiempo en UCI's (vía central, nutrición parenteral, ventilación mecánica, úlceras por presión). Este fenómeno es atribuible al mayor empleo de antibióticos y de dispositivos invasivos en estos pacientes (R. Siegel 2008).

Por el contrario la resistencia de *P. aeruginosa* a quinolonas se asoció a factores diferentes. No eran de origen nosocomial, predominaban en los servicios médicos, no de intensivos, eran de localización urinaria y en pacientes mucho mayores (más de 45 años). Los factores asociados fueron principalmente



intrínsecos y relacionados con patología de base del paciente lo que le predispone a haber recibido múltiples tandas de antibióticos extra-hospitalariamente y probablemente con frecuencia quinolonas (Montero, y otros 2009).

A pesar de tratarse de un problema sanitario relevante, pocos estudios han analizado los factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas (Montero, y otros 2009). En nuestro estudio, las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas se parecían mucho a las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima. Ocurrían en el ámbito nosocomial, en hospitales grandes y en UCI's. Los pacientes eran de edades medias (15 a 65a) lo que corresponde con la edad media de las UCI's. La localización de la infección era también respiratoria. Los factores que más se asociaban eran los extrínsecos, relacionados con los dispositivos invasivos que tienen estos pacientes en la UCI. De hecho, las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas se asociaban a todos los FRE en el análisis univariante. En la mayoría de los estudios sobre factores de riesgo, el más importante es la exposición previa a carbapenemas. El resto de factores que se han relacionado con esta resistencia suelen ser, como en nuestro estudio, aquellos que ocurren en UCIs asociados a la gravedad del paciente, a los dispositivos invasivos y por tanto a un elevado riesgo de haber estado recibiendo antibióticos (Kang, y otros 2005) (Zavascki, Cruz y Goldani 2005) (R. Siegel 2008).



Los resultados en cuanto a factores asociados a las resistencias *P. aeruginosa* del grupo español de estudio de *P. aeruginosa* son similares. Las resistencias a ceftazidima y carbapenemas principalmente en el ámbito nosocomial, infecciones respiratorias y unidades de críticos. Y las resistencias a quinolonas más en el ámbito extrahospitalario y en infecciones urinarias (Sánchez-Romero, y otros 2007).

5.2.2 ACINETOBACTER BAUMANNII

A. baumannii es el segundo gramnegativo no fermentador en importancia después de *P. aeruginosa*. No disponemos de datos de EARSS para comparar con los datos encontrados. Sin embargo en algunos estudios españoles encontramos cifras de resistencias similares a las de EPINE (Fernández-Cuenca, y otros 2004).

Comparando con ENVIN observamos unas tasas de resistencia a carbapenemas más bajas (71,2% para ENVIN y 66,1% para las UCIs durante el periodo 2006-2009 en EPINE). Estas diferencias pueden atribuirse tanto a la diferente metodología (EPINE incluye todas las infecciones que presentan los pacientes en las UCIs) como al diferente muestreo de hospitales que realizan ambos estudios.

Se ha observado que el aumento del consumo de carbapenemas se correlacionó con el aumento de *A. baumannii* resistente a carbapenemas, resultado muy importante ya que es casi el único grupo de antibióticos que es



activo para tratar los *A. baumannii* resistentes y su uso masivo podría estar induciendo unas tasas de resistencia muy altas.

La resistencia de *A. baumannii* a carbapenemas era más alta en el ámbito nosocomial sobre todo en los hospitales grandes, más complejos y dentro de los servicios de intensivos. Estos factores son los mismos que encontramos en la literatura en diversos estudios (Navon-Venezia, Ben-Ami y Carmeli 2005) (Landman, y otros 2007) (Cisneros, y otros 2005). Este fenómeno se atribuye en la literatura a la transmisión horizontal de este patógeno entre enfermos que están en una situación de gravedad y en un ambiente muy colonizado por *A. baumannii* resistente (Playford, Craig y Iredell 2007).

La edad media de los pacientes con infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenemas correspondió con la edad de los pacientes en UCI.

Aunque la localización más frecuente de la infección fue la respiratoria nos encontramos que entre los factores intrínsecos el único significativo es padecer EPOC pero con un OR inferior a 1 esto podría estar relacionado con el tipo de pacientes que suelen infectarse con *A. baumannii*, no son pacientes crónicos, son pacientes jóvenes con enfermedades graves, frecuentemente con ventilación mecánica que van a contraer la infección de manera aguda en la UCI. De hecho, se ha observado que la presencia de cada uno de los factores de riesgo extrínseco se asociaban a una mayor tasa de resistencia de *A. baumannii* a carbapenemas.



5.3 CONSIDERACIONES GENERALES

Las prácticas adecuadas para el control de la infección nosocomial son esenciales para prevenir la propagación de los gramnegativos resistentes dentro del hospital y evitar la aparición de brotes epidémicos. Las manos del personal sanitario y determinados objetos como fonendoscopios constituye la vía de transmisión principal de estas bacterias. Es muy importante evitar el uso prolongado de dispositivos como sondas urinarias o vías venosas y el aislamiento de pacientes colonizados o infectados. A nivel institucional, las prácticas que pueden reducir al mínimo la propagación de dichos organismos incluyen la vigilancia clínica y bacteriológica de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos y las políticas para mejorar el uso empírico de antibióticos de amplio espectro como determinados betalactámicos y quinolonas.

5.4 LIMITACIONES

Dado que el estudio recoge como comunitarias las infecciones que se inician en el hospital, no se han podido clasificar adecuadamente aquellas infecciones relacionadas con la atención sanitaria cuyo inicio ocurrió en la comunidad. La adecuada clasificación de estos pacientes posiblemente nos hubiera proporcionado unas tasas de resistencia de las infecciones "comunitarias" inferior al observado.

Otra limitación es la no inclusión de determinadas variables que podrían tener interés para algunos patógenos. Este es el caso de la duración de la



estancia como factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemas (Tam, y otros 2007) (Lodise, y otros 2007), o el ingreso hospitalario en los meses previos (Zavascki, Cruz y Goldani 2005), o la exposición reciente a antimicrobianos. Tampoco disponíamos de datos sobre el genotipo de los microorganismos resistentes para sacar conclusiones de su comportamiento epidemiológico.

Algunas variables como "inmunosupresión" agrupan a pacientes con características potencialmente diferentes.

Otra de las limitaciones del presente trabajo es que la resistencia a los antibióticos se haya agrupado por clases. Esto determina que no se hayan considerado diferencias existentes entre los agentes individuales, potencialmente importantes en el caso de *P. aeruginosa* cuya sensibilidad meropenem suele ser mejor que a imipenem (Sanchez-Romero, y otros 2007). Algo similar suele ocurrir con los aminoglucósidos (Sanchez-Romero, y otros 2007). Así mismo, la correlación entre el fenotipo de resistencias antimicrobianas y el mecanismo que lo produce no es unívoco. Por ejemplo la resistencia de enterobacterias a cefalosporinas de tercera generación suele estar motivada fundamentalmente por la producción de BLEE o de betalactamasas AmpC, lo que podría tener implicaciones en la consideración de algunas variables epidemiológicas.



6. CONCLUSIONES



1. Entre 1999 y 2009 ha habido un importante incremento de las tasas de resistencias antibióticas en todos los microorganismos estudiados menos para *Enterobacter spp.*
2. La utilización de antimicrobianos de amplio espectro tales como las quinolonas o las carbapenemas ha experimentado un crecimiento muy importante.
3. El aumento de las resistencias antibióticas se ha correlacionado con el incremento de las tasas de uso de quinolonas y carbapenemas.
4. No hay diferencias importantes en la distribución de resistencias antibióticas dentro del territorio español.
5. Las tasas de resistencia antibióticas de los BGN según las características de los pacientes, de las infecciones y de la atención sanitaria se corresponden globalmente con lo publicado en la literatura.
6. Para cada microorganismo se han identificado factores de resistencia que son similares a los de estudios previos y ponen en relieve sus características específicas.



7. BIBLIOGRAFÍA



Abbo, A, S Navon-Venezia, O Hammer-Muntz, T Krichali, Y Siegman-Igra, y Y Carmeli. «Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*.» *Emerg Infect Dis.* , Jan 2005: 11(1):22-9.

Alekshun, MN, y SB Lewy. «Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance.» *Cell*, 2007: 128:1037-1050.

Alvarez-Lerma, F, y otros. «National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005.» *Med Intensiva*, Jan-Feb 2007: 31(1):6-17.

Angel Díaz, M, J Ramón Hernández, L Martínez-Martínez, J Rodríguez-Baño, A Pascual, y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). «Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006).» *Enferm Infecc Microbiol Clin.* , Nov 2009: 27(9):503-10.

Astal, Z. «Susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa* causing nosocomial infections.» *J Chemother* , nº 16 (2004): 264-268.

Bergogne-Bérézin, E; Towner KJ. «*Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features.» *Clin Microb Rev* , 1996: 9:148-65.

Burt, CW, y SM Schappert. «Ambulatory Care visits to physician offices, hospital outpatients departments, and emergency departments: United States 1999-2000.» *Vital Health Stat 13*, 2004: 1-70.

Cantón, Rafael, Aránzazu Valverde, Angela Novaias, Fernando Baquero, and Teresa Coque. "Evolución y panorama actual de las BLEE." *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 2007: 25 Supl. 2:2-10.

Cisneros, JM, y otros. «Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain: a nationwide study.» *Clin Microbiol Infect.*, nº 11(11) (Nov 2005): 874-879.

Cisneros, José Miguel, y Elisa Cordero. «Relevancia de las BLEE en el pronóstico y coste de las infecciones.» *Enferm Infecc Microbiol Clin.* , 2007: 25 Supl. 2:48-53.

Davis, KA. «Ventilator-associated pneumonia: a review.» *J Intensive Care Med* , 2006: 21(4):211-226.

De Vecchi, E, L Drago, y L Nicola. «Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin and levofloxacin: 1998-2002.» *Infez Med*, nº 11 (2003): 196-200.



Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, Calvo J, Blanco J, Pascual A (GEIH)., Spanish Group for Nosocomial Infections. «Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: second nationwide study.» *J Clin Microbiol.*, Aug 2010; 48(8):2840-5.

DiPersio, JR, LM Deshpande, DJ Biedenbach, MA Toleman, TR Walsh, y RN Jones. «Evolution and dissemination of extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and molecular report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51:1-7.» *Diagn Microbiol Infect Dis* , 2005: 51:1-7.

Du, B, Y Long, y H Liu. «Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection:risk factors and clinical outcome.» *Intensive Care Med* , 2002: 28:1718-23.

Ducel, G., J. Fabry, y L. Nicolle. «PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES: GUÍA PRÁCTICA.» *WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12*, 2003.

Endimiani, A, F Luzzaro, B Pini, G Amicosante, GM Rossolini, y AQ Toniolo. «*Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase.» *BMC Infect Dis.* , Mar 2006: 16;6:52.

European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *European Center for Disease Prevention and Control*. 2011.
<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/database.aspx> (último acceso: 21 de Marzo de 2011).

Falagas, Matthew E, Petros I Rafailidis, Diamantis Kofteridis, Simona Vartzili, y et al. «Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case-control study.» *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* , 2007: 60, 1124–1130.

Farra, Anna, Sohidul Islam, Annelie Stralfors, Mikael Sorberg, y Bengt Wretling. «Role of outer membrane protein OprD and penicillin-binding proteins in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem.» *International Journal of Antimicrobial Agents* , 2008: 427–433.

Favero, MS, LA Carson, WW Bond, y NJ Petersen. «*Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals.» *Science.*, 1971 Aug 27: 173(999):836-8.

Fernández-Cuenca, F, y otros. «Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nationwide multicenter study: GEIH-Ab project (2000).» *Enferm Infecc Microbiol Clin*, nº 22(5) (May 2004): 267-271.



Fish, DN, y MJ Ohlinger. «Antimicrobial resistance: factors and outcomes.» *Crit Care Clin* 22(2) (2006): 291-311.

Fortaleza, CM, MP Freire, D de C Filho, y M de Carvalho Ramos. «Risk factors for recovery of imipenem- or ceftazidime-resistant pseudomonas aeruginosa among patients admitted to a teaching hospital in Brazil.» *Infect Control Hosp Epidemiol.* 27(9) (Sep 2006): 901-906.

Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Monterrubio-Villar. «Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of Acinetobacter in critically ill patients.» *Crit Care Med* , 1999: 27:1794-9.

Gaynes, Robert, y Jonathan R. Edwards. «Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli.» *Clinical Infectious Diseases*, 2005: 41:848-54.

Giske, Christian G., Liselotte Buarø, Arnfinn Sundsfjord, y Bengt Wretling. «Alterations of Porin, Pumps, and Penicillin-Binding Proteins in Carbapenem Resistant Clinical Isolates of Pseudomonas aeruginosa.» *Microbial Drug Resistance* Vol 14 (2008): 23-30.

Gomila Sard, B, F.J Pardo Serrano, R Moreno Muñoz, E Celades Porcar, y A García Del Busto Remón. «Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates in Castellon, Spain.» *Rev Esp Quimioterap* , nº 19 (2006): 60-64.

Goossens, H, M Ferech, R Vander Stichele, M Elseviers, y Group ESAC Project. «Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study.» *Lancet*, Feb 2005: 365(9459):579-87.

Goossens, Herman, Matus Ferech, Robert Vander Stichele, y Monique Elseviers. «Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study.» *Lancet* , nº 365 (2005): 579-87.

Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas de la sociedad española de medicina intensiva crítica y enfermedades coronarias. *Vhebron ENVIN-HELICS*. 2011. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/> (último acceso: 21 de Marzo de 2011).

Gutierrez, O, y otros. «Molecular Epidemiology and Mechanisms of Carbapenem Resistance in Pseudomonas aeruginosa Isolates from Spanish Hospitals.» *Antimicrobial Agents and Chemoterapy* Vol. 51, nº No. 12 (Dec 2007): 4329-4335.

Hansen, DS, A Gottschau, y HJ. Kolmos. «Epidemiology of Klebsiella bacteraemia: a case control study using Escherichia coli bacteraemia as control.» *J Hosp Infect.* , Feb 1998: 38(2):119-32.



Ho, J, PA Tambyah, y DL Paterson. «A multiresistant Gram-Negative infections: a global perspective.» *Curr Opin Infect Dis*, Dec 2010: 23(6): 546-53.

Hyle, EP, AD Lipworth, TE Zaoutis, y et al. Risk factors for increasing mul. «Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. .» *Clin Infect Dis* , 2005: 40:1317-24.

Jacoby, George A., y Luisa Silvia Munoz-Price. «The New betalactamases .» *N Engl J Med*, 2005: 352:380-91.

Jelle-Rietter, AS, y WV Kern. «Enhanced expression of the multidrug efflux pumps AcrAB and AcrEF associated with insertion element transposition in *Escherichia coli* mutans select with a fluorquinolone.» *Antimicrobio Agents Chemother*, 2001: 45:1467-1472.

Johnson, Luke, y otros. «Emergence of Fluorquinolone Resistance in Outpatient Urinary *Escherichia coli* Isolates.» *The American Journal of Medicine* N° 10 Vol 121 (October 2008): 876-884.

Kang, C, y otros. «Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*.» *Microb Drug Resist.* 11(1) (Spring 2005): 68-74.

Ko, W-C, y P-R Hsueh. « Increasing extended-spectrum b-lactamase production and quinolone resistance among Gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections in the Asia/Pacific region: Data from the Smart Study 2002-2006.» *J Infect*, 2009: doi:10.1016/j.jinf.2009.06.003.

Kollef, Martin H., y Victoria J. Fraser. «Antibiotic Resistance in the Intensive Care Unit.» *Ann Intern Med.*, 2001: 134:298-314.

Kollef, MH, G Sherman, S Ward, y Sj Fraser. «Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients.» *Chest* , 1999: 115:462-74.

Landman, D, y otros. «Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY.» *J Antimicrob Chemother*, nº 60(1) (Jul 2007): 78-82.

Lautenbach, E, BL Strom, WB Bilker, JB Patel, PH Edelstein, y NO Fishman. «Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.» *Clin Infect Dis* , 2001: 33:1288-94.



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

Lodise, TP, y otros. «Clinical prediction tool to identify patients with Pseudomonas aeruginosa respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance.» *Antimicrob Agents Chemother.* , Feb 2007: 51(2):417-22.

López Cerezo, Lorena, y Alvaro Pascual. «Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente.» *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 2007: 25 Supl. 2:23-8.

Maragakis, LL, Cosgrove, SE, Song, X, y otros. «An outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii associated with pulsatile lavage wound treatment.» *JAMA.* , Dec 2004: 22;292(24):3006-11.

Martínez-Martínez, Luis. «Asociación de BLEE con otros mecanismos de resistencia.» *Enferm Infecc Microbiol Clin.* , 2007: 25 Supl. 2:38-47.

Masterton, R. «The importance and future of antimicrobial surveillance studies.» *Clin Infect Dis.*, Sep 2008: 47 Suppl 1:S21-31.

Montero, M, M Domínguez, M Orozco-Levi, M Salvadó, y H Knobel. «Mortality of COPD Patients Infected with Multi-Resistant Pseudomonas aeruginosa: A Case and Control Study.» *Infection* 7, 2009: 16-19.

Muñoz, JL. «Bacterias problemáticas.» *Rev Esp Quimioter.*, 2008: 21: 2-6.

Muñoz-Price, Silvia L, George A Jacoby, y David R Snyderman. *Uptodate*. 2 de septiembre de 2008. <http://www.uptodate.com> (último acceso: 11 de septiembre de 2009).

Navon-Venezia, S, R Ben-Ami, y Y Carmeli. «Update on Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii infections in the healthcare setting.» *Curr Opin Infect Dis* 18(4) (Aug 2005): 306-313.

NNIS System. «National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003.» *Am J Infect Control.*, Dec 2003: 31(8):481-98.

Olesen, B, HJ Kolmos, F Orskov, I Orskov, y A. Gottschau. «Bacteraemia due to Escherichia coli in a Danish university hospital, 1986-1990.» *Scand J Infect Dis.*, 1995: 27(3):253-7.



Onguru, P, y otros. «Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for nosocomial infections.» *J Korean Med Sci.* 2008 Dec;23(6):982-7. Epub 2008 Dec 24. 23 (Dec 2008): 982-987.

Oteo, J, E Lázaro, FJ Abajo, F Baquero, J Campos, y EARSS. «Antimicrobial-resistant Invasive *Escherichia coli*, Spain.» *Emerging Infectious Diseases* 11 (April 2005): 546-553.

Paterson, David L. «Resistance in gram-negative bacteria:Enterobacteriaceae.» *AJIC*, 2006: Vol. 34 No. 5 Supplement 1 S20-S28.

Paterson, DL, L Mulazimoglu, JM Casellas, y et al Epidemiology of ciprofloxacin. «Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum betalactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteriemia.» *Clin Infect Dis* , 2000: 30:473-8.

Paterson, DL, WC Ko, y A Von Gottberg. «Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases.» *Clin Infect Dis*, 2004: 39:31-7.

Paterson, DL, y RA Bonomo. «Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update.» *Clin Microbiol Rev.* , Oct 2005: 18(4):657-86.

Paul, M, I Benuri-Silbiger, K Soares-Weiser, y L Leibovici. «Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials.» *BMJ.*, Mar 2004: 20;328(7441):668.

Peña, Carmen, y Miquel Pujol. «Epidemiología y control de los microorganismos productores de BLEE nosocomiales.» *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 2007: 25 Supl. 2:18-22.

Picazo, J.J, C Betriu, I Rodríguez-Avial, E Culebras, y M Gómez. «Surveillance of antimicrobial resistance: VIRA study 2004.» *Enferm Infecc Microbiol Clin*, nº 22 (2004): 517-525.

Playford, EG, JC Craig, y JR Iredell. «Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences.» *J Hosp Infect*, nº 65(3) (Mar 2007): 204-211.

Polk, R.E., C.K Johnson, D McClish, R.P Wenzel, y M.B Edmond. «Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities.» *Clin Infect Dis*, nº 39 (2004): 497-503.



Ponce De León, S. «The needs of developing countries and the resources required.» *J Hosp Infect.*, 1991 : Jun 18 Suppl A:376-81.

Richards, MJ, JR Edwards, DH Culver, y RP Gaynes. «Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. .» *Crit Care Med.* , 1999: 27:887-92.

Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, Perea EJ, Pérez-Cano R, Hernández JR, Pascual A. «Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control.» *Clin Infect Dis.*, Jan 2006: 42(1):37-45.

Rodríguez-Baño, J, y otros. «Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals.» *Infect Control Hosp Epidemiol.* , oct 2004: 25(10):819-24.

Rodríguez-Baño, J, y otros. «Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive "bundle" approach.» *Am J Infect Control.*, Nov 2009: 37(9):715-22.

Rodríguez-Baño, Jesús, y María Dolores Navarro. «Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos.» *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 2007: 25 Supl. 2:54-9.

Rossolini, GM, y E Mantengoli. «Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*.» *Clin Microbiol Infect* , 2005: 11 Suppl 4:17-32.

Safdar, N, J Handelsman, y DG Maki. «Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis.» *Lancet Infect Dis.*, Aug 2004: 4(8):519-27.

Safdar, N, y DG Maki. «The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gramnegative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*.» *Ann Intern Med*, 2002: 136:834-44.

Sánchez-Romero, I, E Cercenado, O Cuevas, J García-Escribano, y E Bouza. «Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: Second National Study (2003).» *Rev Esp Quimioterap* Vol. 20 (Nº 2) (Junio 2007): 222-229.

Sanchez-Romero, I, E Cercenado, O Cuevas, N García-Escribano, J García-Martínez, y E Bouza. «Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: Second National Study (2003).» *Rev Esp Quimioterap*, Junio 2007: Vol. 20 (Nº 2): 222-229.



Sande-Bruinsma, N. van de, H Grundmann, E Tiemersma, y J Monen. «Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe.» *Emerging Infectious Diseases* (www.cdc.gov/eid), November 2008: Vol. 14, Nº. 11 1722-1730.

Siegel, J., E Rhinehart, M Jackson, y L Chiarello. «2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings.» 2007.

Siegel, Robert. «Emerging Gram-Negative Antibiotic Resistance: Daunting Challenges, Declining Sensitivities, and Dire Consequences.» *RESPIRATORY CARE* VOL 53, nº 4 (2008): 471-479.

Silverman, AR, y ML Nieland. «Hot tub dermatitis: a familial outbreak of *Pseudomonas folliculiti*.» *J Am Acad Dermatol.* , Feb 1983: 8(2):153-6.

Sociedad española de medicina preventiva, salud pública e higiene. www.vhebron.net. 2009. http://www.vhebron.net/preventiva/epine/informe_epine_2009_espana.pdf (último acceso: 30 de Noviembre de 2010).

Souli, M, I Galani, y H Giamarellou. «Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe.» *Euro Surveill.* , Nov 2008: 20;13(47).

Sunenshine, RH, y otros. «Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization.» *Emerg Infect Dis.*, Jan 2007: 13(1):97-103.

Tam, VH, y otros. «Prevalence, mechanisms, and risk factors of carbapenem resistance in bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.» *Diagn Microbiol Infect Dis.*, Jul 2007: 58(3):309-14.

Thomson, KS, y ES Moland. «Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob.» *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3548-54., 2001: 45:3548-54.

Van Eldere, J. «Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections.» *J Antimicrob Chemother*, nº 57 (2003): 347-352.

Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. «Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do?» *Enferm Infecc Microbiol Clin.* , Nov 2010: 28(9):577-9.

Warburton, DW, B Bowen, y A Konkle. «The survival and recovery of *Pseudomonas aeruginosa* and its effect upon salmonellae in water: methodology to test bottled water in Canada.» *Can J Microbiol.*, Dec 1994: 40(12):987-92.



Wilson, SJ, y otros. «Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital.» *Am J Infect Control* , 2004: 32:342-4.

Winokur, PL, R Cantón, JM Casellas, y M Legakis. «Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western.» *Clin Infect Dis*, 2001: 32 Suppl 2:S94-S103.

Wisplinghoff, H, T Bischoff, SM Tallent, H Seifert, RP Wenzel, y MB. Edmond. «Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study.» *Clin Infect Dis.* , Aug 2004: 1;39(3):309-17.

Xiong, Z, D Zhu, F Wang, Y Zhang, R Okamoto, y M Inoue. «Investigation of extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiellae pneumoniae* and *Escherichia coli* from China. .» *Microbiol Infect Dis 2002;44:*, 2002: 44:195-200.

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



8. ANEXOS



Anexo 2. Definiciones de infecciones usadas en EPINE (Adaptadas de las definiciones del CDC)

A. Criterios para diagnosticar una infección de las vías urinarias

Las infecciones de las vías urinarias incluyen las infecciones sintomáticas y el resto de infecciones urinarias (la bacteriuria asintomática no es objeto de registro en el EPINE). Una infección sintomática de las vías urinarias debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. Uno de los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), micción imperiosa, polaquiuria, disuria o tensión en zona suprapúbica y el urocultivo ha sido positivo (más de cien mil colonias por ml) a dos microorganismos diferentes como máximo [1].
2. Dos de los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), imperiosidad miccional, polaquiuria, disuria o tensión en zona suprapúbica y al menos uno de los siguientes:
 - a) La tira reactiva es positiva en orina para la esterasa leucocítica y/o nitratos.
 - b) Piuria (10 leucocitos o más por ml, o 3 leucocitos o más por ml, al analizar con un objetivo de gran aumento una muestra de orina no centrifugada).
 - c) En una tinción Gram de orina no centrifugada se han visualizado microorganismos.
 - d) En dos cultivos de orina obtenida por punción suprapúbica se han aislado más de 100 colonias por mililitro del mismo uropatógeno.
 - e) En un paciente sometido a tratamiento antibiótico correcto, el aislamiento en un urocultivo de menos de cien mil colonias por ml de un único uropatógeno.
 - f) Existe un diagnóstico médico.
 - g) El médico ha prescrito el tratamiento antibiótico adecuado.

Las restantes infecciones de las vías urinarias (riñón, uréter, vejiga, uretra o tejidos de los espacios retroperitoneal o perinefrítico) deben cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. En el cultivo de un tejido o fluido (que no sea orina) de la zona afectada se ha aislado un microorganismo.
2. En una intervención quirúrgica o en un estudio anatomopatológico se ha observado un signo claro de infección (un absceso, por ejemplo).
3. Dos de los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) dolor o tensión en la zona afectada y al menos uno de los siguientes:
 - a) Drenaje purulento de la zona afectada.
 - b) Aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo que sea compatible con la localización.



- c) Evidencia radiológica de infección [3].
 - d) Existe un diagnóstico médico.
 - e) El médico ha prescrito el tratamiento antibiótico adecuado.
4. Cualquiera de los siguientes en un paciente de edad igual o inferior a 12 meses: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($<35,5^{\circ}\text{C}$), apnea, bradicardia, obnubilación o vómitos y al menos uno de los siguientes:
- a) Drenaje purulento de la zona afectada.
 - b) Aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo que sea compatible con la localización.
 - c) Evidencia radiológica de infección.
 - d) Existe un diagnóstico médico.
 - e) El médico ha prescrito el tratamiento antibiótico adecuado.

Para que una muestra de orina sea valorable para el diagnóstico de una infección nosocomial, debe obtenerse de forma aséptica, utilizando una técnica adecuada (recogida limpia, cateterización de vejiga, aspiración suprapúbica).

B. Criterios para diagnosticar una infección del lugar de la intervención quirúrgica

Las infecciones del lugar de la intervención se dividen en dos tipos: las incisionales y las de órganos o espacios. A su vez, las incisionales se subdividen en dos tipos, la superficial y la profunda.

Las infecciones incisionales superficiales son aquellas que afectan sólo la piel y el tejido celular subcutáneo, mientras que las profundas afectan los tejidos blandos profundos de la incisión. La infección de los órganos o espacios, abiertos o manipulados durante el acto operatorio, afecta a cualquier parte de la anatomía (órganos o espacios) diferente de la incisión.

Una infección superficial de la incisión debe cumplir los siguientes criterios:

Se produce durante los 30 días posteriores a la cirugía y afecta sólo piel y tejido celular subcutáneo en el lugar de la incisión. Ha de hallarse presente uno de los siguientes criterios:

1. Exudado purulento de la incisión superficial.
 2. Aislamiento de un microorganismo en el cultivo de un líquido o de un tejido procedente de la incisión superficial (a partir de una muestra obtenida de forma aséptica).
 3. Al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección:
 - a) Dolor o hipersensibilidad al tacto o a la presión.
 - b) Inflamación localizada (calor, tumefacción, eritema)
- Y en ambos casos la incisión superficial es abierta deliberadamente por el cirujano, a menos que haya un cultivo negativo.



4. Diagnóstico médico de infección superficial de la incisión.

Los siguientes casos no se consideran infecciones superficiales: absceso mínimo del punto de sutura, quemadura infectada, infección incisional que se extiende hacia la fascia y paredes musculares (que es de tipo profundo).

Una infección profunda de la incisión debe cumplir los siguientes criterios: Se produce durante los 30 días posteriores a la cirugía si no se ha colocado ningún implante (cualquier cuerpo extraño de origen no humano como válvula cardíaca, prótesis vascular, de cadera, o corazón artificial, que se implanta de forma permanente), o dentro del primer año si se había colocado alguno, y la infección está relacionada con el procedimiento quirúrgico y, además, la infección afecta los tejidos blandos profundos de la incisión (fascia y paredes musculares). Además debe hallarse alguno de los siguientes criterios:

1. Exudado purulento de la zona profunda de la incisión pero no de los órganos o espacios.
2. La incisión profunda se abre espontáneamente o la abre el cirujano cuando el paciente tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas, a menos que haya un cultivo negativo:
 - a) Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$)
 - b) Dolor localizado
 - c) Hipersensibilidad al tacto o a la presión.
3. Durante una reintervención o por inspección directa o por estudio histopatológico o radiológico, se halla un absceso u otra evidencia de infección que afecta los tejidos profundos de la incisión.

4. Diagnóstico médico de infección profunda de la incisión.

La infección de órgano o de espacio debe cumplir los siguientes criterios: Se produce en los 30 días posteriores a la intervención si no se han colocado implantes, o en el curso del año siguiente a la intervención si se han colocado, y la infección está relacionada con el procedimiento quirúrgico y, además, la infección afecta cualquier parte del cuerpo distinta de la incisión (piel, músculos o fascias), abierta o manipulada durante el procedimiento operatorio. Además debe hallarse presente al menos uno de los siguientes criterios:

1. Líquido purulento recogido mediante drenaje colocado en un órgano o un espacio. Si el área por donde penetra el tubo de drenaje en la piel se ha infectado, la infección no se considerará quirúrgica, sino de la piel o de los tejidos blandos, según su profundidad.
2. Aislamiento de microorganismos en muestras obtenidas de forma aséptica a partir de fluidos o tejidos procedentes de órganos o espacios.



3. Durante una reintervención, o por inspección directa, o por estudio histopatológico o radiológico, se halla un absceso u otra evidencia de infección que afecta a algún órgano o espacio.

4. Diagnóstico médico de infección quirúrgica de órgano/espacio

C. Criterios para diagnosticar una neumonía

Una neumonía debe cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. Estertores o matidez a la percusión durante la exploración física del tórax y al menos uno de los siguientes:

- a) Aparición de un esputo purulento o cambio de las características de éste.
- b) En un hemocultivo se ha aislado de un microorganismo.
- c) En una muestra obtenida mediante aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia se ha aislado un microorganismo.

2. En la radiología torácica se observan signos de un nuevo infiltrado o la 49 progresión de otro previo o una cavitación, una consolidación o un derrame pleural y al menos uno de los siguientes:

- a) Aparición de un esputo purulento o cambio de las características de éste.
- b) En un hemocultivo se ha aislado de un microorganismo.
- c) En una muestra obtenida por aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia se ha aislado un microorganismo.
- d) Se ha aislado un virus o el resultado de una prueba para la detección de antígenos víricos en las secreciones respiratorias ha sido positivo.
- e) El título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico o el de anticuerpos IgG se ha cuadruplicado en dos muestras sucesivas.
- f) Diagnóstico histopatológico de neumonía.

3. Al menos dos de los siguientes signos en un paciente de edad igual o inferior a 12 meses: apnea, taquipnea, bradicardia, roncus, sibilantes o tos y al menos uno de los siguientes:

- a) Aumento de la producción de secreciones respiratorias.
- b) Aparición de secreciones purulentas o cambio de las características de estas.
- c) En un hemocultivo se ha aislado de un microorganismo o el título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico o el de anticuerpos IgG se ha cuadruplicado en dos muestras sucesivas.
- d) En una muestra obtenida por aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia se ha aislado un microorganismo.
- e) Se ha aislado un virus o el resultado de una prueba para la detección de antígenos víricos en las secreciones respiratorias ha sido positivo.
- f) Diagnóstico histopatológico de neumonía.



D. Criterios para diagnosticar una infección de las vías respiratorias bajas (excluyendo la neumonía)

1. En un paciente sin ningún signo evidente de neumonía, ni clínico ni radiológico, dos de los siguientes: fiebre ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) tos, aparición o aumento de la producción de esputo, roncus, sibilantes, y al menos uno de los siguientes:

- a) En el cultivo de una muestra de esputo obtenida por aspiración traqueal o broncoscopia se ha aislado un microorganismo.
- b) Resultado positivo de una prueba para la detección de antígenos en las secreciones respiratorias.

2. Dos de los siguientes en un paciente de edad igual o inferior a 12 meses sin ningún signo evidente de neumonía, ni clínico ni radiológico: fiebre ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) tos, aparición o aumento de la producción de secreciones respiratorias, roncus, sibilantes, distrés respiratorio, apnea, bradicardia, y al menos uno de los siguientes:

- a) En el cultivo de una muestra de secreciones respiratorias obtenidas por aspiración traqueal o broncoscopia se ha aislado un microorganismo.
- b) Resultado positivo de una prueba para la detección de antígenos en las secreciones respiratorias.
- c) El título de anticuerpos específicos IgM es diagnóstico o el de anticuerpos IgG se ha cuadruplicado en dos muestras sucesivas.

Las otras infecciones del aparato respiratorio deben cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. En el frotis de una muestra de tejidos o líquidos pulmonares se ha observado un microorganismo o se ha aislado al hacer el cultivo.
2. En una intervención quirúrgica o en un estudio anatomopatológico se ha observado un absceso pulmonar o un empiema.
3. En la exploración radiológica del tórax se ha observado un signo de absceso. Si existe una infección concurrente del tracto respiratorio inferior y una neumonía causadas por el mismo organismo, se catalogará como neumonía. Los abscesos pulmonares o empiemas sin neumonía se catalogarán en este apartado.

E. Criterios para diagnosticar una bacteriemia

Una bacteriemia primaria confirmada por el laboratorio debe cumplir uno de los siguientes criterios:

1. En el hemocultivo se ha aislado un microorganismo sin relación con cualquier otro foco infeccioso.



2. Uno de los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) escalofríos, hipotensión y al menos uno de los siguientes:

- a) En dos hemocultivos que no se han practicado simultáneamente se ha aislado el mismo contaminante habitual de la piel sin relación con ningún otro foco infeccioso.
- b) En un hemocultivo practicado a un paciente portador de una cánula intravascular se ha aislado un contaminante habitual de la piel y el médico ha prescrito el tratamiento antibiótico pertinente.
- c) Resultado positivo de una prueba para la detección de antígenos en sangre a un organismo sin relación con cualquier otro foco infeccioso.

F. Una sepsis clínica debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios:

1. Uno de estos si no hay ninguna otra causa que los explique: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) hipotensión (presión sistólica igual o menor a 90 mm Hg) u oliguria (<20 ml/hr) y todos los siguientes:

- No se ha practicado ningún hemocultivo o éstos han sido negativos y el resultado de las pruebas para la detección de antígenos en sangre han sido negativos.
- No se ha descubierto ningún otro foco infeccioso.
- El médico ha prescrito el tratamiento antibiótico adecuado para una sepsis.

G. Se diagnosticará una bacteriemia secundaria cuando el organismo aislado en el hemocultivo es compatible con otra infección nosocomial.

Se determinará que el paciente tiene una bacteriemia asociada a dispositivo intravascular (catéter) cuando se cumpla alguno de los dos siguientes criterios:

1) Cuando se ha realizado el cultivo del catéter. El microorganismo aislado en los hemocultivos es el mismo que se aísla de la punta del catéter, de la conexión o del líquido de infusión. El número de colonias para determinar si el cultivo del catéter es positivo dependerá de la técnica utilizada (más de 15 colonias para la técnica de cultivo semicuantitativo de Maki, o más de 1000 para la técnica de cultivo cuantitativo de Cleri).

2) Cuando no se ha realizado el cultivo del catéter. El hemocultivo es positivo, no se puede reconocer ningún foco de sepsis, el origen más probable es el catéter y el paciente mejora tras la retirada del mismo.



Anexo 3. Resistencias de gramnegativos en EPINE

	Cefalosporinas de 3ª generación			Quinolonas		Carbapenems		Oligopéptidos	Penicilinas
	Ceftriaxona	Cefotaxima	Ceftazidima	Ciprofloxacina	Ofloxacina	Imipenem	Meropenem	Vancomicina	Ampicilina
<i>Escherichia coli</i>	R	R	R	R	R				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	R	R	R	R				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	R	R	R	R		
<i>Acinetobacter baumannii</i>						R	R		
<i>Enterobacter</i> spp. 1	R	R	R	R	R				
<i>Salmonella</i> spp. 2				R	R				R
<i>Enterococcus</i> spp. 3								R	R

1. Incluye *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes*
2. Incluye cualquier especie/serogrupo/serotipo de *Salmonella*
3. Incluye también *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.