



Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

Impacto de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de tercer nivel: mortalidad y factores pronósticos, consumo de recursos y evolución en el tiempo desde el punto de vista microbiológico

Alejandro Callejas Díaz

Mayo 2016



Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Medicina

Impacto de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*  
en un hospital de tercer nivel: mortalidad y factores  
pronósticos, consumo de recursos y evolución en el  
tiempo desde el punto de vista microbiológico

Tesis Doctoral presentada por:

Alejandro Callejas Díaz

Dirigida por:

Dr. Juan Antonio Vargas  
Núñez

Doctor en Medicina

Dra. Isabel Sánchez  
Romero

Doctora en Medicina

*A mis padres*

# AGRADECIMIENTOS

---

Esta larga travesía no la he realizado solo. Y tampoco lo he hecho a ciegas. Por ello quiero agradecer a todas las personas que, de una u otra forma, han contribuido a que haya llegado a buen puerto.

En primer lugar, quiero agradecerle a Valentín Cuervas-Mons, cuya insistencia ha conseguido que un gran número de internistas nos hayamos embarcado en este navío.

Seguidamente debo acordarme de Juan Antonio Vargas, que se ofreció a ser mi timón y me ha mantenido en el rumbo. Del mismo modo, gracias a Isabel Sánchez Romero, que ha sido mi brújula en el océano de la Microbiología.

Gracias también a Cristina Fernández Pérez por haber sido mi compás y mi sextante en la larga noche del análisis estadístico, a Francisca “Paqui” Portero por ayudarme a trazar nuevas rutas y a Antonio Ramos y Elena Muñoz por enseñarme como encontrar las referencias en el mapa. Tampoco debo olvidarme de Agustín Albarracín, Ángel Asensio Vegas y Arturo Ramos, cuya aportación ha sido de gran ayuda. Gracias a Susana Mellor, que fue mi faro durante cinco años. Gracias a Sara, cuyos consejos han sido, como la Estrella Polar, punto de partida y referencia durante años. Gracias a mis compañeros y amigos Álex Ramos, Cristina Suárez, Ana Cuenca, Elena Martínez, Patricia García y Ana Arias, que me han inspirado e impulsado como el viento en popa.

Tampoco puedo olvidarme de mis amigos. Algunos han sido capaces de inspirarme y animarme a izar velas. Otros me han ayudado a mantenerme a flote y a no zozobrar. En cualquier caso, todos me han acompañado.

Finalmente debo agradecer a mi familia. A mis hermanos, Lindes, Borja y Marta, por haber sido mis velas durante toda mi vida. A mi padre, por haberme enseñado que nunca hay que dejar de mirar por el catalejo, con la esperanza de llegar a buen puerto. A mi madre, por haberme cuidado siempre, como un ancla que evita la deriva. Y por último a Javi, por surcar las olas conmigo.

# ÍNDICE

---

RESUMEN .....	1
1.    Introducción .....	1
2.    Objetivo .....	1
3.    Material y métodos .....	2
4.    Resultados .....	2
INTRODUCCIÓN.....	7
1.    Epidemiología .....	7
2.    Patogenia .....	9
3.    Resistencia a los antibióticos.....	12
4.    Tratamiento .....	13
5.    Infecciones por <i>P. aeruginosa</i> .....	14
6.    Bacteriemia por <i>P. aeruginosa</i> .....	15
JUSTIFICACIÓN .....	23
OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	25
1.    Objetivos principales.....	25
2.    Objetivos secundarios .....	25
MATERIAL Y MÉTODOS .....	27
1.    Marco del estudio y población .....	27
2.    Diseño del estudio .....	27
3.    Muestra.....	28
4.    Variables .....	30
5.    Definiciones .....	33
6.    Microbiología.....	38
7.    Incidencia, estancia y sistema de clasificación de pacientes .....	39
8.    Análisis estadístico .....	40
9.    Aspectos éticos.....	41

RESULTADOS .....	43
1. Prevalencia e incidencia .....	43
2. Descripción de la población .....	44
3. Características clínicas de los episodios de bacteriemia .....	53
4. Características microbiológicas de los episodios de bacteriemia .....	56
5. Descripción del tratamiento antibiótico recibido .....	63
6. Descripción de la evolución de los episodios de bacteriemia .....	68
7. Análisis univariante de la mortalidad .....	70
8. Análisis de la tasa de mortalidad .....	88
9. Análisis multivariante de la mortalidad .....	100
10. Análisis de la tasa de curación .....	105
11. Análisis multivariante de la tasa de curación .....	113
12. Estancia y consumo de recursos .....	114
DISCUSIÓN.....	117
1. Prevalencia e incidencia .....	117
2. Características de la población de estudio.....	117
3. Características de los episodios de bacteriemia .....	120
4. Resistencias a los antibióticos .....	122
5. Tratamiento antibiótico recibido .....	128
6. Mortalidad y tiempo de supervivencia .....	129
7. Curación, estancia y consumo de recursos .....	149
LIMITACIONES.....	157
CONCLUSIONES.....	159
ANEXO .....	161
BIBLIOGRAFÍA.....	163

# ABREVIATURAS

---

ACS: asociada a cuidados sanitarios.

BGN: bacilo Gram negativo.

BLEE: betalactamasa de espectro extendido.

CGP: coco Gram positivo.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

CVC: catéter venoso central.

DM: diabetes mellitus.

DE: desviación estándar.

EE: error estándar.

EEUU: Estados Unidos.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FQ: fibrosis quística.

GRD: grupos relacionados por el diagnóstico.

HR: *hazard ratio*.

HUPHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

IRR: *incidence rate ratio*.

LPS: lipopolisacárido.

MDR: *multidrug-resistant*.

NNT: número necesario para tratar.

OR: *odds ratio*.

P/T: piperacilina/tazobactam.

PCR: proteína C reactiva.

PDR: *pandrug-resistant*.

QT: quimioterapia.

RIC: rango intercuartil.

RR: riesgo relativo.

RT: radioterapia.

SCN: *Staphylococcus* coagulasa negativos.

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

TLR: *toll-like receptor*.

TOS: trasplante de órgano sólido.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VMI: ventilación mecánica invasiva.

XDR: *extensively drug-resistant*.

# RESUMEN

---

## 1. INTRODUCCIÓN

*P. aeruginosa* es un microorganismo Gram negativo ubicuo en el ambiente que puede producir gran diversidad de infecciones en el ser humano. Habitualmente produce infecciones estrechamente relacionadas con el ámbito hospitalario, las unidades de cuidados intensivos, la presencia de comorbilidad e inmunodepresión (ID) y el uso previo de dispositivos y antibióticos. Sus principales características son su capacidad para adaptarse al medio ambiente, su patrón intrínseco de sensibilidad a los antimicrobianos y su tendencia al desarrollo de resistencias a los mismos. Frecuentemente se aísla en procesos clínicos de alta complejidad, con estancias muy largas y alto consumo de recursos. La bacteriemia por *P. aeruginosa* se asocia a una mortalidad muy alta, en torno al 30%, frecuentemente condicionada por la situación de base de los pacientes, el foco de origen de la bacteriemia, la gravedad del propio episodio y la ausencia de un tratamiento empírico adecuado. Por ello, es fundamental identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollarla, de cara a instaurar las medidas terapéuticas oportunas de la forma más precoz posible.

## 2. OBJETIVO

El objetivo fundamental del estudio es conocer el impacto de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en un hospital de tercer nivel. Para ello se estudió la mortalidad y los factores pronósticos asociados a la misma, tanto en mortalidad global como en mortalidad atribuible y tasa de mortalidad, con especial interés en el tratamiento utilizado. Del mismo modo, se evaluaron los factores que influían en la tasa de curación. De forma secundaria se estudiaron las características clínicas de los episodios de bacteriemia, el perfil de resistencias de las cepas aisladas en sangre y se describió el tipo de procesos clínicos en los que se encuentra implicada.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio retrospectivo con una cohorte prospectiva constituida por los pacientes que habían presentado un episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2.009 y el 31 de diciembre de 2.014. Se calculó la incidencia por número de casos y se describieron las características demográficas, la distribución de los factores de riesgo, las características clínicas de los episodios de bacteriemia, el tratamiento empleado y su evolución. Se describió el patrón de sensibilidad de las cepas causantes de la bacteriemia, su evolución a lo largo del tiempo, así como la frecuencia de aislamiento de cepas multirresistentes y los factores asociados a la misma. El pronóstico de los episodios se evaluó mediante el estudio de la mortalidad global y atribuible, así como de las tasas de mortalidad y curación, mediante el ajuste de modelos de regresión logística y Cox, respectivamente. Finalmente, se estudió el perfil de los procesos clínicos en los que se halla implicada la bacteriemia por *P. aeruginosa*, así como la estancia y el coste asociados.

### **4. RESULTADOS**

En total se analizaron 110 episodios de bacteriemia, con una incidencia anual de 73,3 casos por cada 100.000 altas al año. Fue más frecuente en varones (65,5%) y en pacientes por encima de 55 años (66,0%). El servicio con mayor número de pacientes fue Medicina Interna (22,7%), seguido de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (19,1%). El 60,9% de las bacteriemias fueron de origen nosocomial, el 25,5% estaban asociadas a los cuidados sanitarios y el 13,6% fueron comunitarias. En el mes previo a la bacteriemia, un 20,9% había tenido una estancia de al menos 48 horas en UCI, un 68,2% había portado algún dispositivo invasivo, siendo la sonda vesical el más frecuente (45,5%), y un 22,7% había sido sometido a una intervención quirúrgica mayor. Un 91,8% presentaba alguna comorbilidad asociada y un 60,0% presentaba alta comorbilidad, definida por un índice de Charlson  $\geq 3$ . El pronóstico de la enfermedad de base era inferior a 5 años en un 56,4%. La inmunodepresión estaba presente en el 59,1% de los pacientes. Las causas más frecuentes de inmunodepresión fueron el antecedente de neoplasia (41,8%), el uso previo de glucocorticoides (36,4%), la diabetes mellitus (DM) (27,3%) y la presencia de neutropenia (27,3%), con un 15,4% de pacientes con

neutrófilos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup>. Un 21,8% de los pacientes habían recibido algún tipo de trasplante. La colonización previa por *P. aeruginosa* sólo estaba documentada en un 12,7%, siendo la localización más frecuente la respiratoria. Un 86,4% de los pacientes había presentado al menos una infección en el mes previo, siendo *P. aeruginosa* el organismo causante en el 54,7% de las mismas. Los orígenes más frecuentes fueron el respiratorio (37,9%), el urinario (34,7) y el abdominal (31,6%). Sin embargo, sólo un 65,5% de los pacientes había recibido antibiótico en el mes previo, habiendo recibido cobertura frente a *P. aeruginosa* un 66,7% de los mismos. Los antibióticos más usados previamente fueron las fluorquinolonas, los carbapenémicos, amoxicilina/clavulánico, cotrimoxazol y piperacilina/tazobactam (P/T). Las bacteriemias de origen desconocido representaron un 21,8% de los casos.

La gran mayoría de las bacteriemias fueron secundarias (73,6%), siendo el respiratorio y el urinario los focos de origen más frecuentes. Las bacteriemias asociadas a catéter venoso central (CVC) y las de origen respiratorio se dieron más frecuentemente en los pacientes ingresados en UCI. Las de origen respiratorio, además, se asociaron más a la presencia de ID, al uso de glucocorticoides, al antecedente de neoplasia hematológica y al uso previo de quimioterapia (QT). En su debut, los episodios de bacteriemia fueron al menos graves en el 61,8% de los pacientes, definidos por un índice de Pitt  $\geq 2$ . La mayoría de las cepas era resistente a alguno de los antibióticos evaluados. Los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia fueron fosfomicina (97%), ciprofloxacino (37%) y aztreonam (35%). Los antibióticos con menor proporción de cepas resistentes fueron colistina (1%), P/T (6%) y amikacina (12%). Tan sólo el 7,3% de las cepas fue sensible a todos los antibióticos evaluados mientras que un 27,3% eran cepas multirresistentes (MDR) y un 5,5% extremadamente resistentes (XDR). Sin embargo, parece que la prevalencia de cepas MDR disminuía con el tiempo. Los factores que mostraron asociación con el aislamiento de cepas multirresistentes en el análisis univariante fueron la edad  $\leq 75$  años, la estancia hospitalaria  $\geq 16$  días (RR 2,78), la estancia previa en UCI (RR 1,89), el antecedente de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (RR 2,80), la colonización previa por *P. aeruginosa* (RR 2,64) y el uso previo de  $\geq 2$  dispositivos (RR 3,17), corticoides (RR 1,96), inmunosupresores (RR 2,34) y antibióticos (RR 2,19), especialmente si tenían actividad frente a *P. aeruginosa* (RR 3,36). El uso previo de CVC casi triplicaba la probabilidad de aislar una cepa MDR posteriormente (RR de 2,76). Los 2 grupos de antibióticos que

se asociaron con mayor probabilidad de aislamiento de una cepa multirresistente fueron las fluorquinolonas (RR 2,39) y colistina (RR 2,94).

Hubo 105 pacientes que recibieron tratamiento empírico. Los antibióticos más usados fueron los carbapenémicos, P/T y fluorquinolonas. El 44,5% de los pacientes recibió monoterapia y el 50,9% terapia combinada. El 78,2% de los pacientes recibió cobertura frente a *P. aeruginosa*, pero sólo el 60,0% recibió un tratamiento empírico adecuado. La causa más frecuente de que el tratamiento empírico fuera inadecuado fue la falta de actividad del antibiótico seleccionado frente a la cepa de *P. aeruginosa* aislada. Hubo 91 pacientes que recibieron tratamiento dirigido, con un 92,3% de tratamientos adecuados. El tratamiento se retiró de forma precoz en el 16,4% de los pacientes por mala evolución de la infección, constituyendo la principal causa para la ausencia de tratamiento dirigido adecuado. El control del foco séptico se llevó a cabo en el 25,5% de los pacientes. El 71,8% de los pacientes desarrollaron sepsis grave o shock séptico, casi siempre dentro de las primeras 48 horas, precisando ingreso en UCI el 43,0% de los mismos. Un 30,9% precisó soporte vasoactivo, un 12,7% ventilación mecánica invasiva (VMI) y un 6,4% hemodiálisis o hemodiafiltración. Las bacteriemias secundarias a foco respiratorio ingresaron en UCI y precisaron soporte vasoactivo y VMI con mayor frecuencia. El 65,5% de los pacientes alcanzó criterios de curación clínica de la bacteriemia. La mortalidad global fue del 37,3%. El 60,0% de las muertes se produjo dentro de la primera semana y el 85,4% dentro de los primeros 28 días. Dentro de los factores pronósticos basales, los que mostraron un efecto independiente en el análisis multivariante, fueron un índice de Charlson  $\geq 5$  (OR 5,51 [IC95% 2,00-15,17]), el antecedente de neoplasia hematológica (OR 3,10 [IC95% 1,32-11,78]) y el uso previo de corticoides (OR 2,99 [IC95% 1,15-7,75]). El origen urinario de la bacteriemia mostró ser un factor protector (OR 0,17 [IC95% 0,04-0,67]). Los principales factores pronósticos tras el inicio de la bacteriemia independientemente relacionados con la mortalidad fueron un índice de Pitt  $\geq 4$  (OR 16,08 [IC95% 3,51-73,68]) la presencia de cifras de neutrófilos  $\leq 3,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  (OR 4,01 [IC95% 1,19-13,48]). Como factores protectores destacaron el uso de tratamiento dirigido adecuado (OR 0,20 [IC95% 0,05-0,83]), el tratamiento empírico con P/T en pacientes con índice de Pitt  $\geq 4$  (OR 0,15 [IC95% 0,02-0,99]) y el control del foco (OR 0,17 [IC95% 0,03-0,94]). La mortalidad atribuible fue del 29,1% (78,1% de todas las muertes), fundamentalmente secundaria a shock séptico refractario con fracaso multiorgánico, produciéndose la muerte en la

primera semana en el 71,9% de los casos y en el primer mes en el 93,8%. Los factores pronósticos fueron similares a los hallados en mortalidad global. Las variables previas a la bacteriemia que aumentaban la mortalidad atribuible de forma independiente fueron un índice de Charlson  $\geq 5$  (OR 5,56 [IC95% 1,82-17,01]), el antecedente de neoplasia hematológica (OR 3,75 [IC95% 1,10-14,14]), el origen respiratorio de la bacteriemia (OR 2,91 [IC95% 1,08-8,65]). El origen urinario volvió a presentar un factor protector (OR 0,20 [IC95% 0,04-0,92]). Un índice de Pitt  $\geq 4$  también mostró ser el principal factor pronóstico independiente para mortalidad atribuible en la evolución de la bacteriemia (OR 11,39 [IC 95% 3,45-37,58]), mientras que el uso de tratamiento dirigido adecuado y el control del foco fueron factores protectores (OR 8,03 [IC95% 2,22-29,08] y OR 0,16 [IC 05% 0,03-0,91], respectivamente). La probabilidad acumulada de supervivencia fue 77,3% a los 7 días, 68,2% a los 28 días y 50,0% a los 180 días, con una mediana de supervivencia de 162 días. En el análisis multivariante de la tasa de mortalidad, los principales factores basales independientemente asociados a peor pronóstico fueron un índice de Charlson  $\geq 5$  (OR 3,52 [IC95% 1,85-6,73]) y el antecedente de neoplasia hematológica (OR 2,95 [IC95% 1,58-5,50]), mientras que el foco urinario volvió a mostrar un efecto protector (OR 0,34 [IC95% 0,14-0,80]). Tras la bacteriemia, la tasa de mortalidad estaba independientemente relacionada con la presencia de un índice de Pitt  $\geq 4$  (HR 3,08 [IC95% 1,60-5,94]), cifras de creatinina  $\geq 1,8$  mg/dL (HR 2,05 [IC95% 1,10-3,83]) y de neutrófilos  $\leq 3,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  (HR 1,97 [IC95% 1,10-3,53]). El uso de un tratamiento dirigido adecuado se asociaba con un descenso de la tasa de mortalidad (HR 4,02 [IC95% 2,08-7,76]).

La curación clínica se produjo en el 65,5% de los pacientes, con una probabilidad acumulada de fracaso terapéutico (no curación a los 28 días) de 17,5%. La mediana del tiempo de curación fue de 22 días. Los principales factores independientemente relacionados con una mayor tasa de curación fueron presencia de un índice de Charlson  $\leq 4$  (HR 2,01 [IC95% 1,05-4,48]), las cifras de creatinina  $\leq 1,0$  mg/dL (HR 1,69 [IC95% 1,12-2,88]) y el uso de P/T en pacientes con Charlson  $> 4$  (HR 3,37 [IC95% 1,07-10,56]). La presencia de complicaciones distintas de sepsis grave o shock séptico se relacionaron independientemente con una menor tasa de curación (HR 0,06 [IC95% 0,01-0,49]). La mediana de estancia global y de estancia tras la bacteriemia fue de 25 y 15 días, respectivamente. La bacteriemia por *P. aeruginosa* se asoció a Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) de alta complejidad, casi siempre asociados a

complicaciones mayores, siendo los más frecuentes aquellos relacionados con la sepsis, los trastornos hepatobiliares, el trasplante cardiaco, los trastornos renales y los ingresos prolongados en UCI con necesidad de VMI prolongada y con procedimientos quirúrgicos mayores. El coste total de los episodios en los que se detectó una bacteriemia por *P. aeruginosa* fue de 2.404.809 euros. El coste medio por paciente fue mayor de 50.000 euros en un 15,4%, aunque la gran mayoría estuvo por debajo de los 15.000 euros, con una mediana de coste de 8.527 euros.

# INTRODUCCIÓN

---

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es un bacilo Gram negativo (BGN), aerobio estricto y no fermentador que se encuentra ubicuo en el medio ambiente, especialmente en medios acuáticos. Se trata de un organismo potencialmente patógeno que puede producir infecciones en todo tipo de individuos. En el paciente inmunocompetente suele producir infecciones leves relacionadas con alguna de las fuentes habituales en las que se desarrolla el organismo. Sin embargo, en los pacientes inmunocomprometidos o críticamente enfermos, puede producir infecciones graves, siendo particularmente relevante su implicación en la neumonía asociada a ventilación mecánica. La importancia de dicho patógeno radica en que es causa de elevada morbimortalidad y en las dificultades para encontrar un tratamiento antibiótico adecuado por su perfil intrínseco de elevada resistencia a múltiples antibióticos.

## 1. EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de un microorganismo estrechamente relacionado con el medio sanitario. Así, la hospitalización, el ingreso en UCI, el uso previo de antibióticos, dispositivos invasivos y procedimientos instrumentales, aumentan el riesgo de colonización e infección por *P. aeruginosa*<sup>1,2</sup>. La prevalencia de infecciones hospitalarias por *P. aeruginosa* en Europa se encuentra en torno al 8,9%, según datos de la Encuesta de Prevalencia Puntual del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) 2.011, siendo el cuarto organismo en frecuencia tras *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp<sup>3</sup>. Este estudio resume los datos recogidos en un solo día de 231.459 pacientes procedentes de 947 hospitales distintos en 30 países europeos. En España, los datos de prevalencia son algo distintos, con una prevalencia mayor en infecciones nosocomiales. Así, según el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España 2015 (EPINE-EPPS 2015), *P. aeruginosa* estaba implicada en el 10,1% de las infecciones nosocomiales y el 7,1% de las infecciones adquiridas en la comunidad. De forma global, constituye el principal microorganismo patógeno en el 8,4% de las infecciones, siendo el tercer microorganismo en frecuencia después de *E. coli* y *S. aureus*<sup>4</sup>. Entre los pacientes de UCI la prevalencia es aún mayor. Según los datos del Estudio Nacional de

Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva en España 2.014 (ENVIN-HELICS 2.014) *P. aeruginosa* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia de forma global, siendo responsable del 14,5% de las infecciones totales y el 23,9% de las infecciones por Gram negativos en este medio <sup>5</sup>. La prevalencia de infecciones hospitalarias por *P. aeruginosa* en Estados Unidos (EEUU) según datos de la Encuesta de Prevalencia Puntual del 2.011 realizada por *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) fue de 7,1%, ocupando el sexto lugar tras *Clostridium difficile*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* y *Enterococcus* spp <sup>6</sup>.

*P. aeruginosa* afecta fundamentalmente a 2 tipos de pacientes: inmunodeprimidos y pacientes con patología crónica de la vía aérea, como la fibrosis quística (FQ) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En el primer caso produce infecciones agudas e invasivas, mientras que en el segundo es capaz de colonizar la vía aérea de forma crónica.

En la mayoría de las ocasiones puede considerarse un patógeno oportunista, siendo los pacientes con mayor predisposición los grandes quemados, los diabéticos y, sobre todo, los neutropénicos <sup>7</sup>. En las décadas de 1960 y 1970, *P. aeruginosa* y otros BGN eran los principales microorganismos patógenos implicados en la neutropenia febril, especialmente en pacientes con neoplasias hematológicas <sup>8</sup>. Posteriormente, debido al empleo de antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* y al uso cada vez mayor de dispositivos intravasculares, la primera causa de la neutropenia febril comenzaron a ser los cocos Gram positivos (CGP), fundamentalmente *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN) <sup>9</sup>. Sin embargo, *P. aeruginosa* sigue siendo una causa importante de morbimortalidad, por lo que su cobertura empírica sigue siendo universal en estos pacientes. Actualmente se está observando un nuevo predominio de los BGN en las bacteriemias de los pacientes oncohematológicos, con o sin neutropenia febril <sup>10-12</sup>, lo que conlleva asociada una incidencia cada vez mayor de microorganismos multirresistentes. Dentro del grupo de los BGN, *E. coli* constituye el patógeno más frecuentemente aislado, seguido de *P. aeruginosa* <sup>10</sup>.

Por otro lado, *P. aeruginosa* es capaz de colonizar la vía aérea de forma crónica, a expensas de perder factores de virulencia. Las cepas con estas características se conocen como mucoides y afectan típicamente a pacientes con FQ, EPOC y bronquiectasias. En

el caso de la FQ, dicha infección crónica desencadena una respuesta inflamatoria mantenida en el tiempo que condiciona un deterioro lentamente progresivo de la función pulmonar, lo que supone la principal causa de muerte en esta entidad <sup>13,14</sup>. En el caso de la EPOC, este microorganismo coloniza la vía aérea en periodos de estabilidad clínica, siendo su presencia más frecuente conforme avanza la enfermedad, aunque la presencia de cepas mucoides es mucho más rara en EPOC que en FQ <sup>15</sup>. La detección de microorganismos colonizando la vía aérea en pacientes con EPOC se asocia a mal control sintomático <sup>16</sup>, mayor frecuencia de exacerbaciones y empeoramiento de la función pulmonar <sup>17</sup>, lo cual no depende de la carga bacteriana en el esputo <sup>18</sup> ni de la presencia de bronquiectasias <sup>19</sup>.

## 2. PATOGENIA

*P. aeruginosa* es poco exigente ya que puede aislarse fácilmente en diferentes medios de cultivo. Se encuentra presente en el medio ambiente, con predilección por los medio acuáticos, aunque su gran capacidad de adaptación le permite colonizar otros medios. Es capaz de infectar casi cualquier tejido humano, gracias a los múltiples factores de virulencia que produce. Es importante recalcar que ninguno de ellos es responsable por sí solo de la elevada morbimortalidad que produce *P. aeruginosa*, ya que es primordial el papel de la respuesta del hospedador. Existen 2 fenotipos en función del tipo de factores que exprese:

- Fenotipo invasor, que expresa varios factores de virulencia. Implicado en infecciones agudas y asociado al desarrollo de bacteriemia y sepsis, por lo que se asocia a importante morbimortalidad. Es el fenotipo implicado en las infecciones de pacientes inmunodeprimidos.
- Fenotipo colonizador, resultado de múltiples mutaciones que favorecen su permanencia en las vías respiratorias, con una respuesta inflamatoria leve pero mantenida en el tiempo. Implicado en el deterioro progresivo de la función respiratoria de los pacientes con FQ, EPOC o bronquiectasias.

### 2.1.1. PERCEPCIÓN DE QUÓRUM

La percepción de quórum, *quorum sensing* en inglés, es un mecanismo de regulación de la expresión génica que se produce en poblaciones celulares de múltiples organismos, fundamentalmente procariontes, cuando alcanzan un tamaño poblacional determinado (quórum). Las células involucradas producen y excretan sustancias, llamadas autoinductores, que sirven de señal química para inducir la expresión genética colectiva. Este mecanismo está destinado a regular la respuesta poblacional en función del escenario, coordinando de forma conjunta la adaptación al medio, la motilidad, la virulencia, la formación de biopelículas y la resistencia a antibióticos, entre otros. Se ha estimado que hasta un 10% del genoma y un 20% de proteoma pueden estar regulados de esta forma <sup>20</sup>. *P. aeruginosa* es uno de los microorganismos donde más se ha estudiado dicho sistema de comunicación intercelular <sup>21</sup> describiéndose varios autoinductores <sup>22</sup>.

### 2.1.2. MOTILIDAD, ADHESIÓN E INVASIÓN

*P. aeruginosa* posee un flagelo polar y varias fimbrias o pili en cada polo que proporcionan motilidad y capacidad de adhesión. Tanto el flagelo como las fimbrias son capaces de iniciar la respuesta inmune. La presencia de flagelo permite el movimiento activo de la bacteria y su adherencia a las superficies epiteliales, permitiendo que alcance más fácilmente determinados focos. Es bien conocida la capacidad inmunógena de la flagelina, ya que, al ser el ligando del *toll-like receptor* tipo 5 (TLR-5), se convierte en uno de los principales estímulos para la fagocitosis <sup>23</sup>. Como consecuencia de dicha inmunogenicidad, tiene un papel determinante en la mortalidad temprana asociada a las infecciones por *P. aeruginosa* <sup>24</sup>. En cuanto a las fimbrias o pili, también son cruciales en la motilidad y adherencia bacterianas, ya que participan tanto en la unión a superficies como en la agregación bacteriana para formación de biopelículas. A la par que la flagelina, las fimbrias son un importante estímulo para la fagocitosis <sup>25</sup>.

### 2.1.3. TOXICIDAD DIRECTA

- **Endotoxinas**

La principal endotoxina bacteriana de los BGN es el lípido A, que forma parte del lipopolisacárido (LPS) de superficie y lo ancla a la membrana bacteriana. El principal papel del LPS es proteger al microorganismo de la acción del complemento y de la activación de vías de señalización por citoquinas. El lípido A se denomina endotoxina por su capacidad para activar el TLR-4 y la vía de señalización NFκB, con la consecuente cascada de citoquinas que lleva al desarrollo de sepsis<sup>26,27</sup>. Este fenómeno se ha descrito con infecciones por BGN, incluida *P. aeruginosa*. El LPS es detectable en la sangre de pacientes con bacteriemia y sepsis, pero las técnicas utilizadas para su estudio no detectan específicamente el lípido A, por lo que su sensibilidad es baja. Cuando los niveles de LPS son elevados, algo que ocurre fundamentalmente en los primeros 4 días desde la detección de la bacteriemia, se asocia a la elevación de lactato sérico y al desarrollo de shock séptico y fracaso multiorgánico<sup>28</sup>. También se ha observado que los pacientes que generan anticuerpos contra el LPS y contra el lípido A tienen mayor supervivencia<sup>29</sup>. No obstante, su uso como factor pronóstico es controvertido. En un meta-análisis relativamente reciente se ha visto que su asociación con el aumento de mortalidad varía en función de si se ha estudiado o no en una UCI y del microorganismo causante de la bacteriemia, siendo no significativo con microorganismos tan importantes como *E. coli* o *P. aeruginosa*<sup>30</sup>. Así, aunque parece que es muy útil para predecir la gravedad de la sepsis, los principales problemas para su uso en la práctica clínica son la ausencia de una técnica estándar, su baja sensibilidad para detectar bacteriemia y la variabilidad en los estudios de mortalidad en función del ámbito de estudio y el microorganismo causante.

- **Exotoxinas**

*P. aeruginosa* es capaz de producir múltiples exotoxinas, algunas de las cuales están estrechamente relacionadas con la lesión directa sobre algunos tejidos, aunque no se ha conseguido identificar ninguna que, de forma aislada, guarde relación directa con el desarrollo de sepsis. Las exotoxinas más importantes de *P. aeruginosa* pertenecen al sistema de secreción de tipo III, mediante el cual las toxinas pueden ser inyectadas

directamente en el citoplasma de las células, no se liberan al medio extracelular. La expresión de dicho sistema de secreción no es exclusivo de *P. aeruginosa* ya que se ha relacionado con infecciones agudas invasivas por otros BGN. Hasta la fecha, se han identificado 4 exotoxinas que pertenecen a este sistema: exoS, exoT, exoU y exoY<sup>31</sup>, presentes en el 44-66% de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas en sangre<sup>32,33</sup>. Casi todas las cepas de *P. aeruginosa* expresan exoT y exoY, y normalmente también expresan exoS o exoU, pero raramente ambas<sup>34</sup>. La actividad citolítica, apoptótica e inhibitoria que tienen estas 4 toxinas favorece, por acción sobre neutrófilos y macrófagos, la evasión de la fagocitosis y, por su efecto sobre las células de superficie, la penetración de *P. aeruginosa* a través de los epitelios<sup>35-42</sup>. Su presencia en cepas aisladas de pacientes con bacteriemia se ha relacionado con mayor mortalidad<sup>33,43,44</sup>. ExoU es la toxina que confiere mayor virulencia a *P. aeruginosa*. Tiene actividad citolítica sobre varios tipos de células entre las que se incluyen neutrófilos, macrófagos y células epiteliales<sup>45-48</sup>. Dado que no es un mecanismo de muerte celular controlado, se produce una liberación masiva de citoquinas al medio extracelular, lo que supone un potente estímulo pro inflamatorio que desencadena un importante daño local. Las cepas que producen ExoS son capaces de entrar en las células eucariotas e inducir su apoptosis<sup>48</sup>. De este modo, las cepas que expresan exoU se denominan citolíticas, mientras que las que expresan exoS se denominan invasivas. *P. aeruginosa* también es capaz de secretar exotoxina A por un sistema de secreción diferente al resto que acabamos de describir. Su principal función consiste en inhibir la síntesis de proteínas. Además de las toxinas, cuya acción recae sobre las células del hospedador, también se han descrito múltiples enzimas que degradan la matriz extracelular, como proteasas, elastasas, etc.

### **3. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS**

*P. aeruginosa* es uno de los microorganismos que más preocupación genera en este sentido<sup>49</sup>. Se trata de una bacteria intrínsecamente resistente a la mayoría de las penicilinas y cefalosporinas (salvo ceftazidima y cefepime), tetraciclinas, cotrimoxazol y rifampicina<sup>50</sup>. Los mecanismos que favorecen dicho patrón de sensibilidad basal son la escasa permeabilidad de la membrana externa, las bombas de expulsión activa y la producción de betalactamasas. Estas pueden ser cromosómicas, como las tipo AmpC, o plasmídicas, como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o las

carbapenemasas, que suelen pertenecer al grupo de las metalobetalactamasas (VIM, IMP, SPM, etc.)<sup>50-53</sup>. En ausencia de otros mecanismos de resistencia, estas últimas cepas son sensibles a aztreonam, ya que no se hidroliza por este tipo de betalactamasas. Con todo esto, *P. aeruginosa* es capaz de desarrollar resistencia a todos los antibióticos disponibles en el arsenal terapéutico. Esta bacteria tiene gran capacidad de adaptación al medio. Como efecto añadido, con el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos, suele perder factores de virulencia. Así, se ha postulado que la virulencia y la resistencia están relacionadas a la inversa, de forma que cuando aumenta una disminuye la otra. Sin embargo, esto no es así en todos los casos, ya que también se ha constatado un mayor riesgo de bacteriemia de las cepas resistentes con respecto a las pansensibles<sup>54</sup>. La mayoría de los estudios utilizan la clasificación de Magiorarkos para agrupar las cepas de *P. aeruginosa* en función de su patrón de resistencias en alguna de las siguientes categorías: sensible, MDR, XDR o panresistente (PDR)<sup>55</sup>. Existe gran variabilidad en la frecuencia de aparición de las distintas clases, fundamentalmente porque la aparición de cepas resistentes depende más de una expansión clonal local que de un fenómeno global<sup>56</sup>. Las cepas MDR suelen ser resistentes a casi todos los betalactámicos y fluorquinolonas, quedando los aminoglucósidos y colistina como las únicas opciones terapéuticas en muchas ocasiones<sup>56-58</sup>, aunque también se han descrito resistencias a esta última<sup>52</sup>. En Europa, la prevalencia de resistencia a carbapenémicos en infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* es del 32%, algo por encima de España, donde se sitúa entre el 20 y el 30%<sup>3</sup>. En EEUU, las cepas resistentes a carbapenémicos están implicadas entre el 11 y el 30% de las infecciones por *P. aeruginosa*, dependiendo del foco, lo que supone hasta el 2% del total de infecciones nosocomiales<sup>59</sup>. Se estima que las cepas MDR están implicadas en 6.700 infecciones al año en dicho país, siendo responsable de 440 muertes anuales<sup>60</sup>. En el año 2.000, *P. aeruginosa* MDR causó el 10,7% de las bacteriemias, aunque parece que dicha prevalencia está en aumento, ya que en el año 2.009 ascendió hasta el 13,5%<sup>61</sup>.

#### **4. TRATAMIENTO**

*P. aeruginosa* tiene un patrón de sensibilidad a los antibióticos diferente al resto de los BGN comúnmente implicados en las infecciones bacterianas. Por ello, sólo se cubre cuando existe un alto grado de sospecha o cuando se utiliza un antibiótico de amplio

espectro, como P/T o un carbapenémico. En los pacientes inmunodeprimidos con sospecha de bacteriemia se debe cubrir siempre *P. aeruginosa*, con especial hincapié en neutropenia febril<sup>62</sup>. El porcentaje de pacientes que reciben tratamiento adecuado varía en función del estudio, oscilando del 30 al 90%. Dadas las características de los episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* y de los pacientes que habitualmente la presentan, es prácticamente imposible diseñar un ensayo clínico que nos permita conocer la mejor opción para tratar a estos pacientes<sup>63</sup>. Existe una vasta colección de estudios en los que se pone de manifiesto que el uso de un tratamiento empírico adecuado, según el espectro de acción y el tiempo de administración, es fundamental de cara al pronóstico, pero existen numerosas lagunas sobre cuál es el agente de elección o si se debe utilizar la terapia combinada, como se discute más adelante.

## **5. INFECCIONES POR *P. aeruginosa***

*P. aeruginosa* puede ser el único organismo implicado en infecciones de múltiples tejidos y órganos, aunque también puede formar parte de infecciones polimicrobianas.

### **5.1. INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD.**

Las infecciones adquiridas en la comunidad tienden a ser leves ya que suelen afectar a pacientes inmunocompetentes. En este contexto puede producir infecciones urinarias, queratitis, otitis externa, foliculitis y osteomielitis. El perfil de infecciones comunitarias en los pacientes inmunocomprometidos es diferente al de las nosocomiales. Según esto, es frecuente su implicación en otitis externa maligna en diabéticos, endocarditis en usuarios de drogas por vía parenteral, neumonía y bacteriemia de pacientes con neoplasias y peritonitis asociada al uso de diálisis peritoneal continua.

### **5.2. INFECCIONES NOSOCOMIALES.**

*P. aeruginosa* es uno de los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales. En Europa es el cuarto organismo causal tras *E. coli*, *S. aureus* y *Enterococcus* spp, con una prevalencia de 8,9%<sup>3</sup>. En España es el tercero tras *E. coli* y *S. aureus*, con una prevalencia de 10,1%<sup>4</sup>. En EEUU es el séptimo tras *S. aureus*,

*Enterococcus* spp, *E. coli*, SCN, *Candida* spp y *Klebsiella* spp, con una prevalencia del 7,5% <sup>59</sup>.

Tabla 1. Prevalencia de *P. aeruginosa* en las principales infecciones nosocomiales.

	Europa <sup>a</sup> 2.011		España <sup>b</sup> 2015	
	Prevalencia	Puesto	Prevalencia	Puesto
Infecciones nosocomiales	8,9%	4º	10,1%	3º
Bacteriemias	6,1%	7º	5,9%	4º
Infecciones respiratorias	17,4%	1º	21,4%	1º
Infección del sitio quirúrgico	7,6%	4º	7,8%	3º
Infecciones urinarias	8,4%	4º	10,7%	2º

a. Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2.013 <sup>3</sup>. b. Adaptado de Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. European Centre for Disease Prevention and Control. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España - Informe Global EPINE-EPPS. 2015 <sup>4</sup>.

Dentro de la UCI, la prevalencia es aún mayor <sup>5</sup>. Su implicación en dicho contexto está justificada por la mayor frecuencia de ID, el uso cada vez mayor de antibióticos de amplio espectro y la interrupción de las barreras cutáneo-mucosas con dispositivos invasivos. Los principales cuadros infecciosos que puede producir en este ámbito son:

- Neumonía asociada a ventilación mecánica - 1<sup>er</sup> agente causal en España (21,20%) <sup>5</sup>.
- Infección del tracto urinario asociada a sondaje vesical - 2º agente causal en España (14,56%), después de *E. coli* <sup>5</sup>.
- Bacteriemia primaria y asociada a catéter - 5º agente causal en España (6,52%), por detrás de *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, SCN y *E. faecalis*. Si tenemos en cuenta las bacteriemias secundarias, es el 1<sup>er</sup> microorganismo en frecuencia (16,04%) <sup>5</sup>.

## 6. BACTERIEMIA POR *P. aeruginosa*

Los BGN son causa frecuente de bacteriemia. Aunque *P. aeruginosa* no es el microorganismo más frecuente en este contexto, afecta a pacientes gravemente enfermos, inmunodeprimidos y con múltiples dispositivos invasivos, por lo que no es de extrañar que las bacteriemias que causa suelen ser de origen nosocomial y se asocien a alta mortalidad.

## 6.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En estudios realizados sobre la población general, la incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* es muy variable según el área geográfica. Así, en EEUU puede llegar a 10,8 casos por 100.000 personas-año<sup>64</sup>, que contrasta con los 3,16 y 3,6 casos por cada 100.000 personas-año observados en Noruega y Alemania, respectivamente<sup>7,65</sup>. Su prevalencia en Europa es de 6,1%, siendo el séptimo microorganismo etiológico en este tipo de infección, por detrás de *S. aureus*, *SCN*, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterococcus* spp y *Candida* spp<sup>3</sup>. En España tiene una prevalencia muy similar a Europa. En total, participa en el 5,9% de las bacteriemias, siendo el cuarto microorganismo en frecuencia, después de *S. aureus*, *S. epidermidis* y *E. coli*<sup>4</sup>. La edad de presentación es muy variable, pudiendo afectar a cualquier grupo etario, si bien es cierto que la incidencia aumenta claramente con la edad<sup>7,66,67</sup>. Es más frecuente en varones, que pueden llegar a incluir hasta un 70% de los casos<sup>7,32,56,67-81</sup> siendo más llamativa la diferencia a partir de los 50 años<sup>64</sup>.

La bacteriemia por *P. aeruginosa* se origina frecuentemente en el medio hospitalario en un 34-88% de los casos<sup>7,56,59,66,67,70-73,75,78,80</sup>. Según los datos del estudio ENVIN-HELICS 2.014, *P. aeruginosa* está implicada en aproximadamente el 6,52% de las bacteriemias primarias, siendo el quinto microorganismo en frecuencia y segundo BGN tras *K. pneumoniae*, y el 16,04% de las bacteriemias secundarias, donde se sitúa en primer lugar<sup>5</sup>. En estudios de Reino Unido, la presencia de *P. aeruginosa* en bacteriemias de origen nosocomial es similar<sup>82,83</sup>. El papel de *P. aeruginosa* en bacteriemias adquiridas en la comunidad es menor que la de otros microorganismos. Sin embargo, parece que los casos comunitarios están en aumento<sup>84</sup>, probablemente porque está estrechamente relacionada con los centros de cuidados sanitarios<sup>32,67,71,84-86</sup>.

## 6.2. FACTORES DE RIESGO DE BACTERIEMIA POR *P. aeruginosa*

Existen múltiples factores de riesgo que favorecen la aparición de una bacteriemia por *P. aeruginosa*, aunque también pueden darse en pacientes sanos<sup>77,86,87</sup>. El contacto con el sistema sanitario sigue siendo uno de los más importantes. Así, tienen mayor riesgo los pacientes de edad avanzada<sup>7,64</sup>, los que proceden de residencia de la 3ª edad o centros de atención sanitaria<sup>64,85,88</sup> y los hospitalizados<sup>32,64,83,89,90</sup>. *P. aeruginosa* suele

afectar a pacientes muy debilitados y en situación crítica, por lo que no es raro el antecedente de ingreso en UCI <sup>88,90-92</sup> y la presencia de dispositivos invasivos como el CVC <sup>67,88,93</sup>, los dispositivos de derivación urinaria y la sonda vesical <sup>67,90</sup>. Por este mismo motivo, es frecuente la coexistencia de comorbilidad importante <sup>64</sup> o inmunodepresión de cualquier tipo como DM <sup>7</sup>, neoplasias hematológicas y de órgano sólido <sup>7,67</sup>, neutropenia <sup>67,88,90</sup> y ser receptor de un trasplante de médula ósea o de órgano sólido <sup>7,67</sup>, fundamentalmente en el periodo inmediatamente postrasplante <sup>58</sup>. También es más frecuente tras el uso de QT <sup>67,90</sup>, glucocorticoides <sup>67,90</sup> o inmunosupresores <sup>67</sup>. No debe pasarse por alto el tratamiento previo con antibióticos, uno de los principales factores de riesgo para bacteriemia por *P. aeruginosa* <sup>67,83,90</sup>. El grupo más importante en este sentido son los betalactámicos <sup>67</sup>, pero también hay otros que tienen interés, como los aminoglucósidos y las fluorquinolonas en el caso de los paciente oncohematológicos <sup>89</sup>. El uso de antibióticos puede inducir cambios en la flora intestinal que favorecen la colonización por *P. aeruginosa*, paso previo a la infección en muchos de estos pacientes <sup>2,89</sup>. Además, aunque la relación entre la virulencia de las cepas y su patrón de resistencias es un tema de controversia, se ha visto una mayor probabilidad de bacteriemia en pacientes con cepas XDR <sup>54</sup>. Otros factores de riesgo para bacteriemias por *P. aeruginosa* son la presencia de enfermedad biliar previa <sup>94</sup>, sobre todo si se lleva a cabo una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) <sup>95</sup>, la necesidad de hemodiálisis, los grandes quemados, el uso de drogas por vía parenteral o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) <sup>7</sup>.

Dado que *P. aeruginosa* no es exclusiva de pacientes hospitalizados, habitualmente no se sospecha en un paciente con clínica de bacteriemia que procede de la comunidad. Por ello, Schechner y colaboradores desarrollaron un índice para bacteriemia comunitaria que permite predecir la probabilidad de que *P. aeruginosa* sea el microorganismo causante <sup>67</sup>. Los 4 parámetros que usaron para dicho índice son: edad >90 años, presencia de CVC, presencia de dispositivos de derivación de la orina y haber recibido antibióticos en el mes previo. De esta forma, la probabilidad de que *P. aeruginosa* estuviese implicada era de 2,3% si no presentaba ninguno de dichos parámetros, 28,1% con 2 parámetros y >59% con >3 parámetros, siendo el número necesario para tratar (NNT) sería inferior a 4 en este caso. No se tuvo en cuenta la presencia de inmunodepresión grave, ya que habitualmente se cubre *P. aeruginosa* de entrada.

### 6.3. ORIGEN DE LA BACTERIEMIA

En el caso de *P. aeruginosa*, el porcentaje de bacteriemia en el que no se identifica el origen puede ascender hasta el 30-60%<sup>32,56,68-71,78-80,96-99</sup> y se asocia con mayor frecuencia a la presencia de neutropenia o al uso de CVC<sup>64,67,73</sup>. Cuando se conoce dicho origen, lo más habitual es que se trate de un foco respiratorio<sup>7,66,67,70,77,79,89,96,98,100,101</sup>, urinario<sup>56,58,64,71,75,84,102,103</sup> o biliar<sup>78,80,88,104,105</sup>. En el caso de los pacientes con neoplasias, el foco respiratorio es el más frecuente, siendo el origen de la bacteriemia hasta en el 40-60% de los casos<sup>89,106</sup>. Sin embargo, ante la presencia de una bacteriemia por un Gram negativo, sólo debe considerarse *P. aeruginosa* como el microorganismo más probablemente implicado si el foco es la infección de un CVC<sup>67,88</sup> o una neumonía asociada a VMI<sup>107,108</sup>.

### 6.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

*P. aeruginosa* puede formar parte de una bacteriemia polimicrobiana, hecho documentado en torno al 20-40% de los casos<sup>32,58,66,75,79,101,109</sup>. Es más frecuente su asociación con microorganismos aerobios Gram positivos que Gram negativos<sup>32,64,84</sup>, siendo habitual la coinfección con *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp y *Enterococcus* spp. Cuando la infección es polimicrobiana, habitualmente es comunitaria y de origen intraabdominal<sup>64</sup>.

La gran mayoría de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* sufren un importante deterioro de su situación clínica en el momento en que se desarrolla esta infección. La gran mayoría de los pacientes presentan fiebre y otros síntomas típicos de cualquier bacteriemia, siendo indistinguible de otros microorganismos. Es muy frecuente que se presente con criterios de sepsis y desarrolle hipotensión. Entre el 25 y el 50% progresa a shock séptico<sup>56,58,64,70-72,75,77,86,88,96,99,103,106</sup> y hasta un 27,5% precisa ingreso en UCI en algún momento de la evolución<sup>64</sup>. En comparación con otro tipo de pacientes presentan mayor incidencia de inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria y estancia en UCI<sup>101</sup>.

## 6.5. MORTALIDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS

La mortalidad de bacteriemia por *P. aeruginosa* es muy alta. Cuando comenzó a ser un problema clínico evidente, en torno a los años 60, la mortalidad llegaba al 90% <sup>110,111</sup>. Gracias al desarrollo de antibióticos antipseudomónicos y al uso de cobertura empírica en pacientes con factores de riesgo, dicha mortalidad se ha conseguido reducir bastante, aunque sigue siendo extremadamente alta, en torno al 20-40% en la mayoría de los estudios <sup>7,32,64,66,70,71,73-75,77,78,80,84,86,88,89,91,96,99,100,102-105,112-120</sup>.

### 6.5.1. PRINCIPALES FACTORES PRONÓSTICOS

Lo más habitual es que la mortalidad se asocie con la edad avanzada <sup>7,73,91,94,100,105,121</sup>. Sin embargo, algún estudio muestra una tendencia a mayor mortalidad a corto plazo (28 días) en pacientes jóvenes y lo achacan al mayor porcentaje de bacteriemias nosocomiales, mayor prevalencia de inmunodepresión y menor proporción de bacteriemias de origen urinario, que suelen tener un curso más benigno <sup>64</sup>. Aunque existen publicaciones que sugieren una mayor mortalidad en las bacteriemias comunitarias <sup>7</sup>, parece que son las nosocomiales las que se relacionan con una mayor mortalidad <sup>64,103</sup>, apoyado por otros estudios que ponen de manifiesto una relación directa con la duración de la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia <sup>102</sup>.

Hay otros factores pronósticos que no arrojan dudas en cuanto a su posible papel sobre la mortalidad. Así, no resulta extraño que pacientes con mala situación funcional basal o mal pronóstico a corto plazo tengan una mayor mortalidad que los pacientes sanos e independientes <sup>69,103,116,117,119</sup>. Uno de los índices que más se utilizan en los estudios, el índice de comorbilidad de Charlson, también se ha implicado estrechamente con la mortalidad <sup>7,86,88,97</sup>, que también se ha asociado con la presencia de enfermedad renal crónica <sup>104,120</sup> y cirrosis <sup>73</sup>. La inmunodepresión no sólo es un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemia por *P. aeruginosa*, también puede ser un importante factor pronóstico <sup>76</sup>. En este sentido destaca el antecedente de neoplasia <sup>7,68,94,112,114</sup>, especialmente las neoplasias hematológicas <sup>68</sup> y la presencia de neutropenia <sup>8,106,120,122</sup>. En los pacientes trasplantados, la presencia de bacteriemias de origen desconocido o asociadas a CVC, la coinfección por CMV y el aislamiento de cepas XDR también se

han asociado a una mayor mortalidad <sup>58</sup>. Dicha asociación también se ha documentado en pacientes en tratamiento con corticoides <sup>104</sup> y sometidos a esplenectomía <sup>105</sup>.

Aunque los datos varían de unos estudios a otros, parece que los focos con mayor mortalidad son el respiratorio <sup>7,32,66,73,75,78,80,103,104,119,120,122</sup>, el desconocido <sup>66,73,75,103,120</sup> y el abdominal no biliar <sup>73,75,104</sup>, por lo que con frecuencia las bacteriemias secundarias a dichos orígenes se denominan de alto riesgo. Por contraposición, ocurre al contrario en los pacientes cuyo foco primario es urinario <sup>7,32,88,104,122</sup> o biliar <sup>88,104</sup>. También podría existir un aumento del riesgo en pacientes sometidos a cirugía previa, de forma independiente de si el origen de la bacteriemia está en relación con la misma o no <sup>119</sup>. La presencia de infecciones polimicrobianas se ha asociado a mayor mortalidad, probablemente por su mayor probabilidad de desarrollar sepsis grave y shock séptico y precisar ingreso en UCI <sup>104,121</sup>, aunque en otros estudios no se ha logrado hallar dicha asociación <sup>32</sup>.

La mortalidad de la bacteriemia por *P. aeruginosa* se concentra en los primeros días tras su inicio. Por ello, uno de los factores pronósticos más importantes es el desarrollo de shock séptico <sup>8,66,70,73,75,78,80,89,94,96,99,103,105,115–117,119,120</sup>. En múltiples estudios se utiliza el índice de Pitt <sup>64,86,88,104</sup>, el *sequential organ failure assessment* (SOFA) y el *acute physiology and chronic health evaluation II* (APACHE II) <sup>32,68,70,72,76,78,80,96,100,102,112,113</sup> como marcadores de la mortalidad. Otros factores que podrían tener interés son el tiempo que tarda en crecer la bacteria en los hemocultivos <sup>66</sup> y la existencia de toxinas del sistema de secreción III, que ha mostrado ser un predictor independiente de mortalidad <sup>32,33</sup>, al igual que su máximo exponente, la exotoxina exoU <sup>43</sup>.

Dentro del pronóstico de las bacteriemias por *P. aeruginosa*, se deben comentar con mayor detenimiento 2 aspectos: la relación entre las resistencias y la mortalidad y la importancia de la adecuación del tratamiento.

- **Resistencia a los antibióticos y mortalidad**

La asociación entre la presencia de resistencias y la mortalidad se ha documentado varias veces. Ocasionalmente, dicha asociación se ha visto con cepas resistentes a algunos antibióticos de uso frecuente, como ceftazidima <sup>123</sup> o los carbapenémicos <sup>56,123–</sup>

<sup>126</sup>. También se ha constatado un peor pronóstico con cepas MDR <sup>43,69,73,76,100</sup>. Sin embargo, la relación entre la resistencia a antibióticos y la mortalidad sigue siendo un tema de controversia, ya que no ha podido demostrarse en un número importante de estudios <sup>7,72,74,75,78,96,114,127</sup>. En cualquier caso, lo que no queda claro es si el aumento de mortalidad que se ha observado con las cepas resistentes se debe a la propia virulencia de la cepa o a la mayor probabilidad de que el tratamiento instaurado sea incorrecto. En un estudio se observó que las cepas bacteriémicas que producían exoU se asociaban a menor probabilidad de multirresistencia y a mayor mortalidad en los primeros 5 días. Sin embargo, las cepas MDR presentaban mayor mortalidad a los 30 días <sup>43</sup>. Por otro lado, como es lógico, la probabilidad de que una cepa multirresistente no sea correctamente cubierta desde el inicio es muy alta <sup>58,69,73,75,76,128</sup>, lo cual podría asociarse con un peor pronóstico. El problema que presentan ambas variables, es que tienen una importante colinealidad y es difícil que ambas resulten predictoras independientes de mortalidad en un análisis multivariante.

- **Instauración de un tratamiento empírico adecuado.**

Éste es, junto con la presentación como shock séptico, el factor pronóstico más importante <sup>8,69,70,72-74,78-80,86,88,99,102-105,113,117</sup>. El tratamiento dirigido también es un importante factor pronóstico, pero en menor medida que el empírico <sup>79,80,120,129,130</sup>. No se ha demostrado que ningún antibiótico concreto mejore el pronóstico. En general, se considera prioritario el inicio precoz del tratamiento adecuado, ya que el retraso en el mismo se asocia a aumento de la mortalidad <sup>8,80</sup>. La importancia del tratamiento empírico podría depender del estado inmunológico del paciente <sup>68</sup>, de la gravedad de la presentación <sup>103</sup> y del foco primario de la bacteriemia. Así, en el caso de un foco respiratorio o abdominal no biliar el uso de un tratamiento empírico adecuado sería determinante, mientras que en un foco urinario o biliar no sería tan importante <sup>104</sup>. A pesar de todo, existe un número importante de publicaciones donde no se ha conseguido demostrar que el tratamiento empírico sea tan determinante <sup>32,71,77,89,91,100,106,109,115,119,127,131</sup>.

# JUSTIFICACIÓN

---

Hasta la fecha, existen numerosos estudios que abordan aspectos epidemiológicos y clínicos de la bacteriemia por *P. aeruginosa*. La mayoría de ellos se centra en los factores de riesgo para su aparición y en los factores pronósticos implicados en la mortalidad. Aunque sí existen estudios españoles, no nos consta que se haya realizado ninguno específicamente en la Comunidad de Madrid. Nuestra hipótesis de trabajo inicial es que las características de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* son similares a las características descritas en los estudios previos, con una mejoría en el pronóstico derivada de un mayor índice de sospecha y una mayor experiencia en el uso de antibióticos antipseudomónicos.

El Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM) es especialmente singular para estudiar este tipo de infecciones. Se trata de un hospital inaugurado a finales de 2008, por lo que la existencia de instalaciones nuevas hace que sea de especial interés conocer la evolución de enfermedades típicamente nosocomiales y sobre todo si son producidas por microorganismos con tendencia a ser multirresistentes. Por otro lado, el hospital es de referencia en unidades como Oncología, Hematología y trasplante, tanto de células madre hematopoyéticas como de órgano sólido. Por ello, la población sobre la que se extrae la muestra tiene una alta prevalencia de inmunodepresión, convirtiéndose en la principal diana de microorganismos oportunistas.

Otro aspecto de gran relevancia es que el hecho de revisar sistemáticamente todos los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* nos permite conocer cómo se han abordado los diferentes aspectos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos de cada episodio. Esto permite evaluar la calidad de la atención prestada e identificar posibles áreas de mejora. Dado que la bacteriemia por *P. aeruginosa* se asocia con una alta mortalidad, la descripción de las cepas, su perfil de resistencias y los factores asociados a mal pronóstico nos podría permitir identificar qué pacientes son especialmente propensos a desarrollar shock séptico o complicaciones que deriven en el fallecimiento del paciente o retrasen la curación, de cara a orientar una terapia más intensiva en caso de sospecha.

# OBJETIVOS DEL ESTUDIO

---

## 1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- a. Estudiar la mortalidad de los episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*, así como los factores pronósticos asociados, considerando la mortalidad global, la mortalidad atribuible y la tasa de mortalidad a 6 meses, con especial interés en la importancia del tratamiento empírico y dirigido, las diferencias entre antibióticos y el uso de terapia combinada.
- b. Estudiar la tasa de curación de los episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* y los factores que influyen en la misma.

## 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a. Conocer la importancia de *P. aeruginosa* en las bacteriemias del hospital y calcular su incidencia. Describir las características demográficas y la comorbilidad de los pacientes que han sufrido algún episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa*, así como la distribución de los factores de riesgo previamente descritos para el desarrollo de la misma.
- b. Analizar las características clínicas de los episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*, haciendo especial hincapié en la gravedad de los mismos.
- c. Conocer el patrón de resistencia a los antibióticos de las cepas aisladas en sangre, su evolución a lo largo del tiempo y los posibles factores de riesgo para que la bacteriemia sea producida por cepas multirresistentes.
- d. Calcular la estancia y describir el tipo y coste de los procesos en los que está implicada la bacteriemia por *P. aeruginosa*, mediante el sistema de GRD.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

## 1. MARCO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

El HUPHM es un hospital de tercer nivel dependiente de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Fue fundado en 1964 y cambió de sede en 2008 al edificio donde se ha realizado el presente estudio. Tiene una triple función: asistencial, docente e investigadora. Fue pionero en el sistema de formación de médicos internos residentes desde el año 1964 y está adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid desde 1969.

El hospital es el de referencia para el área sanitaria Noroeste. Dicha área se caracteriza por presentar una población envejecida, pero que ha presentado un crecimiento demográfico progresivo en los últimos años. El perfil socioeconómico de los habitantes es muy variable de un municipio a otro, pero se caracteriza por un mayor nivel de estudios, mayor número de afiliados a la Seguridad Social y menor tasa de paro que la media de la Comunidad de Madrid.

El hospital está dotado de 613 camas de hospitalización y 52 camas de cuidados intensivos, repartidos en un área médica y otra quirúrgica, así como 20 quirófanos. Atiende a una población de 446.500 habitantes, con un total de 151.809 urgencias, 25.091 ingresos y 16.625 intervenciones quirúrgicas según los datos de 2.013. Se trata de un hospital de referencia en trasplante de órgano sólido (TOS) y TCMH por lo que existe una alta prevalencia de inmunodepresión en dicha población.

## 2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico observacional retrospectivo de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* ingresados en el hospital.

### **3. MUESTRA**

Inicialmente se recogieron todos los aislamientos de *P. aeruginosa* en los hemocultivos realizados entre el 1 de enero de 2.009 y el 31 de diciembre de 2.014. Se seleccionaron las historias clínicas de todos los pacientes que tenían datos clínicos compatibles con bacteriemia o infección durante la extracción de dichos hemocultivos. Por lo tanto, contamos con los siguientes criterios de selección:

#### **3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Tener un hemocultivo positivo para *P. aeruginosa*.
2. Haber presentado clínica compatible con bacteriemia durante la extracción de dicho hemocultivo.

#### **3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Aislamiento de *P. aeruginosa* en frascos de hemocultivos en los que se hayan inoculado líquidos biológicos distintos de sangre.
2. Aislamiento de *P. aeruginosa* en hemocultivos duplicados en un mismo episodio de bacteriemia o que cumplan criterios para ser considerados bacteriemia persistente o recurrente.
3. Aislamiento de *P. aeruginosa* en sangre de un paciente cuya situación clínica hace poco probable la presencia de una bacteriemia por dicho microorganismo.

En el periodo del estudio se obtuvieron un total de 131 hemocultivos positivos para *P. aeruginosa*. De dichos aislados, 19 correspondían a muestras duplicadas obtenidas en el mismo episodio de bacteriemia o cumplían criterios para incluirse dentro de la categoría de bacteriemia persistente o recurrente, por lo que finalmente se seleccionaron 112 posibles casos de bacteriemia por *P. aeruginosa*. Tras el estudio en profundidad de los mismos, se excluyeron otros 2 casos por distinto motivo. El primero de ellos se correspondía con un aislamiento de *P. aeruginosa* en frasco de hemocultivos, pero la muestra procedía del líquido peritoneal de una paciente que fue intervenida por una apendicitis aguda perforada con peritonitis secundaria. El segundo caso excluido es de una paciente con una neumonía por *Streptococcus pneumoniae* complicada con

bacteriemia y empiema por el mismo microorganismo, cuya evolución fue el desarrollo de un shock séptico fulminante, con fallecimiento en las primeras 24 horas. En los múltiples cultivos que se obtuvieron, no se aisló *P. aeruginosa* en ninguno de ellos, por lo que se consideró poco probable la coexistencia de ambos microorganismos en el mismo foco y se asumió podría haber existido un fallo en la identificación de la muestra. El resto de casos, 110 en total, fueron incluidos en la recogida de datos y entraron dentro del conjunto para realizar el análisis estadístico (Figura 1). Dentro de este grupo, hay una paciente que presentó 2 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*, el primero de ellos en 2.009 y el segundo en 2.012. En ambos casos se trató de una bacteriemia secundaria de origen urinario, si bien la paciente no era portadora de sonda vesical ni otro tipo de dispositivo en ninguna de las 2 ocasiones. El primer episodio fue asociado a cuidados sanitarios y el segundo comunitario. El patrón de resistencias de los aislamientos fue distinto y el curso de la infección fue benigno desde el inicio en el primer caso y algo más tórpido en el segundo, con desarrollo de sepsis grave en las primeras 48 horas, aunque la evolución final también fue favorable. En base a las definiciones del estudio, no se pueden considerar como casos relacionados, por lo que fueron analizados como casos independientes.

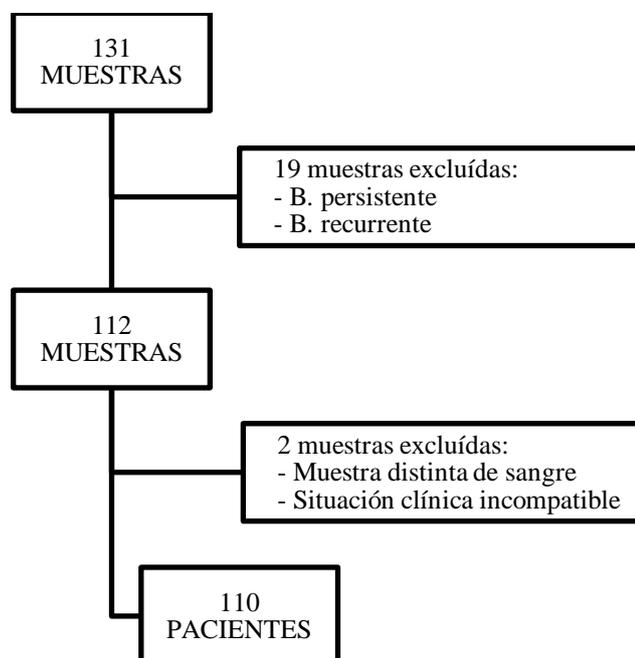


Figura 1. Proceso de selección de los casos.

## **4. VARIABLES**

Mediante la revisión de historias clínicas se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos.

### **4.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS**

#### **4.1.1. DATOS DE FILIACIÓN**

- Sexo y edad del paciente.
- Fecha y diagnóstico de ingreso y de alta.

#### **4.1.2. ANTECEDENTES DE CONTACTO CON EL SISTEMA SANITARIO**

- Grado de dependencia para las actividades diarias de la vida diaria.
- Estancia en un centro sociosanitario (residencia u hospital de larga estancia) o ingreso hospitalario en los 90 días previos al episodio de bacteriemia.
- Ingreso en una UCI al menos 48 horas en los 30 días previos al episodio de bacteriemia.
- Haber sido sometido a cirugía mayor en los 30 días previos al episodio de bacteriemia.
- Haber sido sometido a CPRE en los últimos 30 días.
- Haber recibido hemodiálisis en cualquiera de sus variantes en los 30 días previos al episodio de bacteriemia.
- Haber sido portador de cualquier dispositivo exógeno en los 30 días previos al episodio de bacteriemia y tipo de dispositivo.

#### **4.1.3. COMORBILIDAD E INMUNODEPRESIÓN**

- Índice de Charlson.
- Índice de McCabe.
- Presencia de DM.
- Presencia de neoplasia sólida de estirpe maligna, órgano de origen y estadio de la enfermedad. Presencia de neoplasia hematológica y tipo.
- Haber recibido QT o radioterapia (RT) en los 30 días previos al episodio de bacteriemia.

- Haber recibido un TOS o TCMH con anterioridad.
- Haber recibido corticoides o inmunosupresores en los 30 días previos al episodio de bacteriemia.
- Presencia de infección por el VIH.

#### 4.1.4. ANTECEDENTES DE COLONIZACIÓN E INFECCIONES

- Presencia de colonización por *P. aeruginosa* en los 30 días previos al episodio de bacteriemia, lugar de colonización y si la cepa aislada coincide fenotípicamente con la que produce la bacteriemia.
- Presencia de infección de cualquier órgano por cualquier microorganismo en los 30 días previos al episodio de bacteriemia, lugar de la infección y microorganismos aislados.
- Haber recibido antibiótico en los 30 días previos al episodio de bacteriemia.

## 4.2. DATOS CLÍNICOS

### 4.2.1. EPISODIO DE BACTERIEMIA

- Tipo de bacteriemia según el ámbito dónde se desarrolla y el foco de origen más probable, presencia documentada de *P. aeruginosa* en dicho foco y si la cepa aislada coincide fenotípicamente con la que produce la bacteriemia.
- Índice de bacteriemia de Pitt.
- Cifras máximas de láctico, creatinina, proteína C reactiva (PCR), leucocitos, neutrófilos, plaquetas (cifras mínimas) y presencia de coagulopatía en el episodio de bacteriemia (dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de la misma).

### 4.2.2. TRATAMIENTO RECIBIDO

- Si recibió tratamiento empírico, si tenía tratamiento antibiótico en curso en el momento de la bacteriemia y qué antibiótico estaba recibiendo en el momento de la bacteriemia.
- Antibióticos que recibió como tratamiento empírico y si se consideran adecuados.
- Si el paciente recibió tratamiento empírico adecuado o inadecuado y número de antibióticos antipseudomónicos recibidos empíricamente.

- Si se modificó el tratamiento empírico una vez conocida la existencia de *P. aeruginosa* y si estaba indicado dicho cambio.
- Antibióticos que recibió como tratamiento dirigido, si dichos antibióticos tenían actividad frente a la cepa de *P. aeruginosa* aislada y si se consideran adecuados.
- Si el paciente recibió tratamiento dirigido adecuado o inadecuado y número de antibióticos antipseudomónicos recibidos de forma dirigida.
- Si se llevó a cabo algún procedimiento para control del foco, si estaba indicado dicho control y descripción del procedimiento.

#### 4.2.3. PRONÓSTICO

- Si se desarrolló sepsis grave o shock séptico, si se considera atribuible a la bacteriemia y si se desarrolló en las primeras 48 horas.
- Si precisó ingreso en UCI, uso de drogas vasoactivas, ventilación mecánica, hemodiálisis o algún procedimiento tras la bacteriemia, si se considera atribuible a la bacteriemia y si se precisó en las primeras 48 horas.
- Si se desarrollaron complicaciones directamente relacionadas con la bacteriemia y cuáles fueron dichas complicaciones.
- Si se alcanzó la curación y fecha de la curación.
- Si hubo persistencia o recurrencia de la bacteriemia.
- Si se produjo el fallecimiento del paciente durante el proceso, si es atribuible a la bacteriemia, si se produjo en las primeras 48 horas y fecha de fallecimiento.
- GRD asociado al proceso donde se produce la bacteriemia, peso específico de dicho GRD y coste medio del mismo.

#### 4.3. DATOS MICROBIOLÓGICOS

- Fecha de extracción de los hemocultivos.
- Fecha del primer registro escrito de presencia de *P. aeruginosa* en dichos hemocultivos.
- Número e identificación de los microorganismos aislados en el hemocultivo.
- Concentración mínima inhibitoria (CMI) a P/T, ceftazidima, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, colistina, fosfomicina.

- Interpretación de la CMI: sensible, sensibilidad intermedia o resistente.
- Clasificación de la cepa como multirresistente, extremadamente resistente o panresistente.

## 5. DEFINICIONES

- **Bacteriemia por *P. aeruginosa***: presencia de un hemocultivo positivo para *P. aeruginosa*.
- **Índice de Charlson**<sup>132</sup>: sistema de puntuación que permite predecir la mortalidad a un año en base a la comorbilidad que presenta un paciente. En la
- Tabla 2 se resumen las patologías que se valoran tienen en cuenta, cuyo valor numérico está relacionado con el RR de muerte en el primer año. Según la puntuación final se clasifica como ausencia de comorbilidad (0 puntos), comorbilidad baja (1-2 puntos) o comorbilidad alta (3 o más puntos).

Tabla 2. Índice de comorbilidad de Charlson<sup>132</sup>.

Patología	Puntuación
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Accidente cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
DM	1
Enfermedad péptica	1
Hemiplejia	2
Insuficiencia renal moderada-grave	2
Hepatopatía leve	2
DM con lesión de órgano diana	2
Neoplasia	2
Hepatopatía moderada-grave	3
Neoplasia sólida con metástasis	6
Sida	6

Cada categoría tiene asignada una puntuación. La suma total permite conocer el grado de comorbilidad que presenta un paciente, dividido en 3 categorías: ausencia de comorbilidad (0 puntos), comorbilidad baja (1-2 puntos) o comorbilidad alta ( $\geq 3$ ). DM: diabetes mellitus.

- **Clasificación de McCabe y Jackson**<sup>133</sup>: sistema de clasificación que permite dividir a los pacientes en 3 grupos según del pronóstico de la enfermedad de base (Tabla 3).

Tabla 3. Categorías de la clasificación de McCabe-Jackson<sup>133</sup>.

Categoría 1	Enfermedad rápidamente fatal. Expectativa de vida inferior a 2 meses.
Categoría 2	Enfermedad últimamente fatal. Alta probabilidad de muerte en los próximos 5 años.
Categoría 3	Enfermedad no fatal. Ausencia de patología de base o supervivencia esperable superior a 5 años.

- **Inmunodepresión**: presencia de DM, neoplasias sólidas en tratamiento con QT, neoplasias hematológicas, TOS, TCMH, neutropenia (cifras de neutrófilos <1000 células/mm<sup>3</sup>), glucocorticoides (prednisona a dosis mayor de 30mg más de 7 días o equivalente o corticoterapia de larga evolución), inmunosupresores, infección por el VIH con CD4 <500 células/mm<sup>3</sup>, quemados, esplenectomía, usuarios de drogas por vía parenteral y pacientes sometidos a hemodiálisis.
- **Neutropenia grave**: aquella con cifras menores de 500 células/mm<sup>3</sup>.
- **Colonización**: aislamiento de un microorganismo en una muestra biológica anatómicamente no estéril sin que existan datos clínicos de infección activa.
- **Bacteriemia de origen comunitario**: aquella que se produce en las primeras 48 horas de su estancia en el hospital y que no cumple criterios de bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (ACS)<sup>134</sup> ni nosocomial<sup>135</sup>.
- **Bacteriemia ACS**<sup>134</sup>: aquella que se produce en las primeras 48 horas de su estancia en el hospital con antecedentes de:
  - Recibir terapia intravenosa, cura de herida o cura especializada por enfermería en domicilio o centro sanitario en los 30 días previos a la infección.
  - Acudir a hemodiálisis en hospital o centro especializado o recibir QT intravenosa ambulatoria en los 30 días previos.

- Haber estado hospitalizado más de 48 horas en un hospital de agudos en los 90 días previos a la infección.
  - Residir en residencia de ancianos o centro hospitalario de larga estancia.
- **Bacteriemia de origen nosocomial:** aquella que se produce pasadas las primeras 48 horas de su estancia en el hospital o con antecedente de hospitalización reciente <sup>135</sup>.
  - **Bacteriemia primaria:** aquella cuya fuente de origen no es demostrable.
  - **Bacteriemia secundaria:** aquella que se produce en el contexto de una infección activa por *P. aeruginosa*. Se han considerado secundarias todas aquellas bacteriemias producidas en presencia de un foco evidente sin aislamiento de *P. aeruginosa* ni ningún otro microorganismo y en los casos en los que sí se había documentado *P. aeruginosa*.
  - **Cepas fenotípicamente iguales:** 2 aislamientos recuperados de distintas muestras se consideran la misma cepa siempre y cuando el patrón de sensibilidad a antibióticos sea superponible. Se consideran aceptables diferencias en la CMI mayores o menores a una dilución en un máximo de 2 familias de antibióticos diferentes.
  - **Índice de Pitt** <sup>122,136</sup>: sistema de puntuación para medir la gravedad del episodio de bacteriemia en función de la temperatura, la tensión arterial, la necesidad de intubación, el estado mental y la presencia de parada cardiorrespiratoria (Tabla 4). Se eligió frente al APACHE II por ser más fácil de calcular y tener mayor sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad <sup>136</sup>.

Tabla 4. Índice de bacteriemia de Pitt <sup>122</sup>.

Parámetro	Puntuación
Temperatura	
· <35°C	2
· 35–36°C	1
· 36–39°C	0
· 39–39,9°C	1
· >40°C	2
Tensión arterial	
· Tensión arterial sistólica <90mmHg	2
· Descenso de tensión arterial sistólica >30mmHg	2
· Descenso tensión arterial diastólica >20mmHg	2
· Necesidad de soporte vasoactivo	2
Ventilación mecánica	2
Estado mental	
· Alerta	0
· Desorientación	1
· Estupor	2
· Coma	4
Parada cardiorrespiratoria	4

Cada categoría tiene asignada una puntuación. La suma total permite conocer el la gravedad del episodio de bacteriemia: no grave (0-1 puntos), grave (2-4 puntos) o muy grave ( $\geq 5$ ).

- **Coagulopatía:** presencia de INR (*international normalised ratio*) >1,5.
- **Cepa no sensible:** cepa con sensibilidad intermedia y cepa resistente.
- **Clasificación de Magiorarkos** <sup>55</sup>: divide a las cepas en 3 categorías en función de su patrón de la resistencia a los 8 grupos de antibióticos con actividad antipseudomónica (Tabla 5).

Tabla 5. Categorías de antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* <sup>55</sup>.

Categorías de antibióticos con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>
1. Penicilinas + inhibidor de betalactamasas: P/T, ticarcilina/clavulánico.
2. Cefalosporinas: ceftazidima, cefepime.
3. Carbapenémicos: imipenem, meropenem, doripenem.
4. Monobactámicos: aztreonam.
5. Aminoglucósidos: amikacina, gentamicina, tobramicina.
6. Fluorquinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino.
7. Polimixinas: colistina, polimixina B.
8. Fosfomicina.

Tabla 6. Categorías de las cepas *P. aeruginosa* según el grado de resistencia a los antibióticos<sup>55</sup>.

Categoría	Definición
<i>Multidrug-resistant</i> (MDR)	No sensible a más de un agente en más de 3 categorías.
<i>Extensively drug-resistant</i> (XDR)	No sensible a más de un agente en todas menos 2 categorías.
<i>Pandrug-resistant</i> (PDR)	No sensible a ningún agente de ninguna categoría.

- **Tratamiento empírico:** aquel que se administra en el periodo comprendido entre la sospecha clínica de la bacteriemia y la obtención de los resultados del hemocultivo. **Tratamiento dirigido:** aquel que se administra tras conocer el aislamiento en sangre de *P. aeruginosa* o el patrón de sensibilidad del microorganismo aislado.
- **Tratamiento adecuado:** aquel que cubre adecuadamente la cepa de *P. aeruginosa* aislada, durante al menos 48 horas seguidas y sin errores en la dosis o los intervalos establecidos. En el caso del tratamiento empírico debe administrarse dentro de las primeras 24 horas. Los aminoglucósidos en monoterapia se consideran tratamiento inadecuado.
- **Sepsis grave** (Tabla 7):

Tabla 7. Criterios de sepsis grave<sup>137</sup>.

Sepsis grave: sepsis asociada a:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipotensión arterial: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tensión arterial sistólica &lt;90 mmHg o tensión arterial media &lt;70 mmHg</li> <li>- Descenso de la tensión arterial sistólica &gt;40 mmHg</li> </ul> </li> <li>▪ Disfunción orgánica: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;250 sin neumonía o como PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt;200 con neumonía.</li> <li>- Diuresis &lt;0.5 mL/kg/h durante al menos 2 horas pese a sueroterapia.</li> <li>- Creatinina &gt;2 mg/dL.</li> <li>- Bilirrubina total &gt;2 mg/dL.</li> <li>- Plaquetas &lt;10 x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>.</li> <li>- INR &gt;1,5.</li> </ul> </li> <li>▪ Hipoperfusión: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactacidemia (&gt;1 mmol/L).</li> <li>- Oliguria (volumen urinario &lt;0.5 mL/kg/h).</li> <li>- Disminución del nivel de consciencia.</li> </ul> </li> </ul>

DM: diabetes mellitus. PCR: proteína C reactiva. PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno en sangre arterial. FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno. INR: *international normalized ratio*. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

- **Shock séptico:** hipotensión mantenida pese a la repleción adecuada de volumen (al menos 30 mL/kg de cristaloides en las primeras 3 horas) <sup>137</sup>.
- **Complicaciones:** cualquier situación clínica adversa directamente relacionada con la bacteriemia y distinta de sepsis, sepsis grave o shock séptico.
- **Bacteriemia persistente:** nuevo aislamiento de *P. aeruginosa* en hemocultivos o presencia de signos y síntomas sugestivos de bacteriemia más allá de los primeros 7 días desde el inicio del tratamiento adecuado.
- **Curación clínica:** ausencia de signos y síntomas de bacteriemia a los 7 días de haber suspendido el tratamiento antibiótico. **Fracaso terapéutico:** ausencia de curación a los 28 días.
- **Bacteriemia recurrente:** nuevo aislamiento de *P. aeruginosa* en hemocultivos o nueva aparición de signos y síntomas sugestivos de bacteriemia o dentro de los primeros 14 días tras la curación.
- **Muerte atribuible a la bacteriemia:** fallecimiento del paciente con persistencia de la sintomatología que comenzó con la bacteriemia o secundaria al desarrollo de complicaciones directamente relacionadas con la misma.

## 6. MICROBIOLOGÍA

Los hemocultivos se obtuvieron cuando el paciente presentó un pico febril o en la primera manifestación observada o constatada de bacteriemia. Se tomaron 2 hemocultivos por paciente, y de cada extracción se inocularon 16-20mL de sangre en 2 frascos: un frasco aerobio (BD Bactec plus aerobic/F culture vials) y un frasco anaerobio (BD Bactec Lytic/10 Anaerobic/F cultura vials). El procesamiento de la muestra se llevó a cabo en el Sistema automatizado BACTEC<sup>®</sup> (Becton Dickinson) con un periodo de incubación de 5 días. El manejo de las muestras positivas se realizó siguiendo el Procedimiento para Hemocultivos de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica). El estudio de identificación y

sensibilidad del microorganismo se realizó mediante el método de microdilución en caldo, utilizando los sistemas automatizados MicroScan® (Beckman Coulter) y/o Wider® (Soria Melguizo). Para la interpretación de los puntos de corte en los antibióticos, que asignaban las diferentes categorías clínicas (sensible, intermedio y resistente), se utilizaron las normas del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) del año en curso.

## **7. INCIDENCIA, ESTANCIA Y SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE PACIENTES**

La incidencia se calculó en base a las altas hospitalarias registradas en el hospital y la estancia se comparó con los datos obtenidos de las bases de datos del hospital. Para valorar el peso de los episodios en los que se fue diagnosticada la bacteriemia por *P. aeruginosa* se utilizó el sistema de clasificación de pacientes basado en grupos relacionados por diagnóstico (GRD) que separa a los pacientes hospitalarios en grupos homogéneos en cuanto a consumo de recursos <sup>138</sup>. Para asignar un GRD a cada proceso se deben conocer varios datos contenidos en el informe de alta, como la edad, el sexo, los diagnósticos principales y secundarios y las intervenciones u otros procedimientos realizados durante el ingreso, todos ellos codificados con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC) <sup>139</sup>. El software de agrupación utilizado fue el AP-GRD versión 23 (APv23) para el año 2.009, 25 (APv25) para los años 2.010 y 2.011 y 27 (APv27) para los años 2.012 y 2.013, todos ellos desarrollados por 3M™ Core Grouping Software. Los precios de cada GRD fueron extraídos de la Orden 731/2.013, de 6 de septiembre, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid <sup>140</sup>. Los datos fueron contrastados con los reflejados en los registros de los hospitales generales del Sistema Nacional de Salud <sup>141,142</sup>.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas se introdujeron en una base de datos de Excel 2007. El análisis estadístico se realizó con el paquete de datos SPSS versión 15.0 y STATA versión 12.0.

Para la descripción de las variables cualitativas se emplearon medidas de distribución de frecuencia en número de casos y porcentaje. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartil (RIC). Para evaluar las tendencias se ajustó un modelo de regresión de Poisson y se presentaron las razones de incidencia como la pendiente de evolución temporal. Para estudiar la correlación entre dos variables cuantitativas aleatorias continuas, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

La asociación de las variables cualitativas con las variables resultado (mortalidad y mortalidad atribuible), se estudió con el test de la ji cuadrada o test de Fisher. El efecto univariante se estimó con el RR y su intervalo de confianza al 95% (IC95%). A su vez se calculó el NNT de las variables de interés. La asociación de las variables cualitativas con las variables resultado se estudio con el test de la T de Student o con el test de la mediana cuando la variable no seguía una distribución normal. Se realizó una estratificación para evaluar las posibles modificaciones de efecto o interacciones con las variables de tratamiento en función del índice de Charlson, del foco primario de la bacteriemia y del índice de Pitt.

Con el fin de evaluar los factores asociados a los eventos (mortalidad y mortalidad atribuible) se ajustaron modelos de regresión logística. Estos modelos se construyeron discriminando las variables según fueran previas o posteriores a la bacteriemia y también de forma global. Los modelos se ajustaron con un procedimiento de pasos hacia atrás partiendo del modelo completo y evaluando interacción y confusión. Las variables incluidas en los modelos se seleccionaron por criterio biológico relevante y significación ( $p < 0,05$ ) en el análisis univariante. Se presentan sus resultados con la estimación de la *odds ratio* (OR) y su IC95%. La capacidad de discriminación de los

modelos fue evaluada por la sensibilidad y especificidad obtenidas a partir de las probabilidades predichas para la frecuencia global del evento en la serie.

Con el fin de evaluar los factores asociados a los eventos (tasa de mortalidad a 180 días y tasa de curación) se analizaron curvas de Kaplan-Meier y se obtuvo la probabilidad acumulada de supervivencia a 7 y 28 días y de fracaso terapéutico a 28 días. La comparación de las curvas se realizó con el test de Breslow. Se ajustaron modelos de Cox para estimar el efecto de las variables sobre las tasas. Estos modelos se construyeron discriminando las variables según fueran previas o posteriores a la bacteriemia y también de forma global. Los modelos se ajustaron con un procedimiento de pasos hacia atrás partiendo del modelo completo y evaluando interacción y confusión. Las variables incluidas en los modelos se seleccionaron por criterio biológico relevante y/o significación ( $p < 0,05$ ) en el análisis univariante. Se presentan sus resultados con la estimación de la razón de desventajas o *hazard ratio* (HR) y su IC95%. La capacidad de discriminación de los modelos fue evaluada por el índice C de Harrell.

En todos los contrastes se rechazaron las hipótesis nulas con un error alfa de 0,05. En todos los contrastes se rechazaron las hipótesis nulas con un error alfa de 0,05. En todos los contrastes se rechazaron las hipótesis nulas con un error alfa de 0,05.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio no supuso riesgos para la integridad física de los pacientes que participaron en él. Los investigadores involucrados en el estudio, preservaron en todo momento la confidencialidad de los datos mediante el tratamiento agregado de los mismos y la codificación de los nombres de los pacientes. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

# RESULTADOS

## 1. PREVALENCIA E INCIDENCIA

El total de aislamientos de *P. aeruginosa* teniendo en cuenta cualquier muestra en el tiempo que duró el estudio fue de 6.107. El número de aislados mostró un incremento anual del 14,3%, con un pico en 2.012, donde hubo un total de 1.367 (Figura 1). Las bacteriemias supusieron el 1,8% de todos los aislamientos de *P. aeruginosa*, aunque en este caso la tendencia fue a la baja, con un máximo del 2,8% en 2.009 y un mínimo de 1,4% en 2.013 (Figura 2).

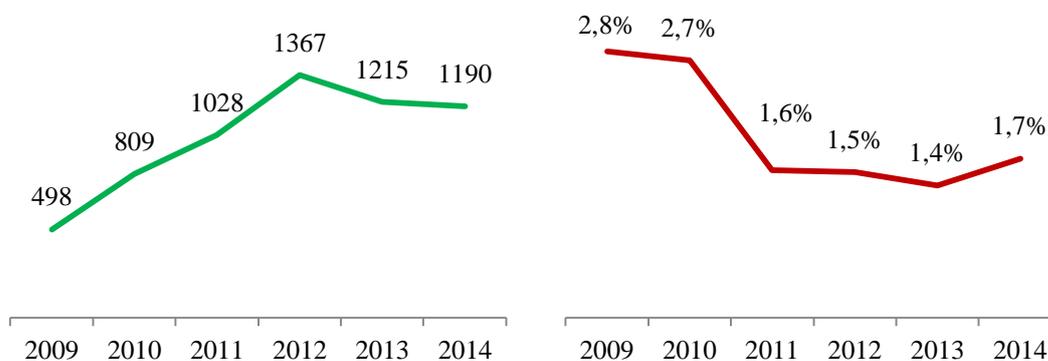


Figura 2. Número de aislamientos de *P. aeruginosa* por año y porcentaje de aislamientos en sangre.

La incidencia global de la bacteriemia por *P. aeruginosa* fue de 73,3 casos por cada 100.000 altas al año, con un rango que abarca desde 60 hasta 90 casos por cada 100.000 altas al año (Tabla 8 y Figura 3). Al evaluar la tendencia, podemos ver cómo razón de incidencia se incrementa de forma relativa un 1% al año, aunque de forma no significativa (razón de incidencia 1,01 (IC95% 0,95-1,09; p= 0,672).

Tabla 8. Incidencia anual de bacteriemia por *P. aeruginosa* por cada 100.000 altas en el HUPHM (años 2.009-2.014).

Año	Casos	Altas	Incidencia (casos por cada 100.000 altas)
2.009	14	23.290	60,1
2.010	22	24.477	89,9
2.011	16	25.764	62,1
2.012	21	25.682	81,8
2.013	17	25.051	67,9
2.014	20	25.880	77,3

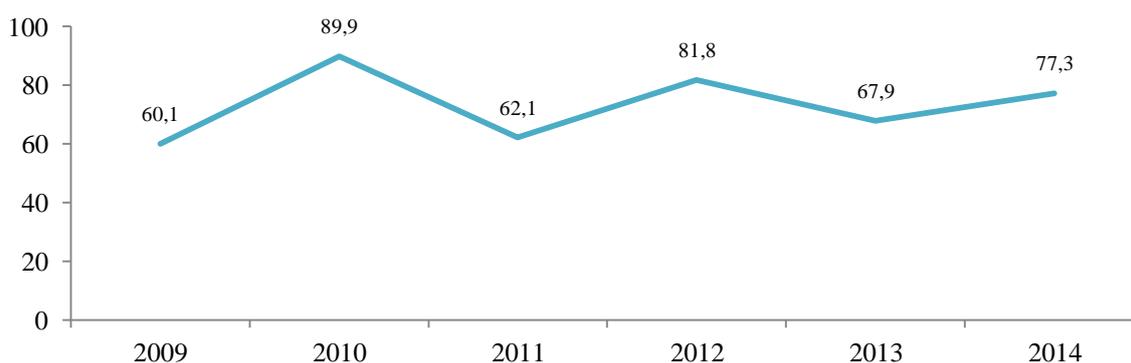


Figura 3. Evolución de la incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* por cada 100.000 altas.

## 2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

### 2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En total, se analizaron 110 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa*, de los cuales, 38 eran mujeres (34,5%) y 72 varones (65,5%). El rango de edad abarcaba de 27 a 96 años, con una media de 67,3 años (DE 15,4). La media de edad de las mujeres fue de 69,5 años (DE 14,6) y la de los varones 66,1 (DE 15,8), diferencia estadísticamente no significativa ( $p=0,26$ ) (Tabla 9). El 66,0% de los pacientes se encontraban en el rango de 55 a 85 años, mientras que las edades por debajo de 45 años o por encima de 95 representaban en conjunto un 10,0% del total (Figura 4).

Tabla 9. Datos demográficos de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	n=110	%
Sexo		
Mujer	38	34,5
Varón	72	65,5
Edad (años) <sup>a</sup>	67,3 (15,4)	
Mujeres	69,5 (14,6)	
Varones	66,1 (15,8)	

a. Expresado en media (DE).

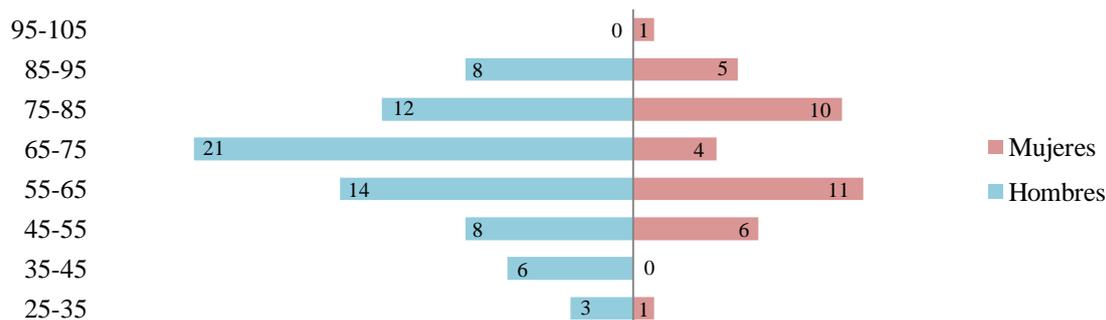


Figura 4. Distribución de los rangos de edad por sexo.

## 2.2. SERVICIO Y MOTIVO DE INGRESO

La mayoría de los pacientes, 96 en total (87,3%), ingresaron en servicios médicos, mientras que en servicios quirúrgicos ingresaron 14 (12,7%). El servicio en el que más pacientes presentaron la bacteriemia fue Medicina Interna (25 pacientes, 22,7%), seguido por la UCI (21 pacientes, 19,1%) y Hematología (12 pacientes, 10,9%) (Tabla 10).

Tabla 10. Servicio de ingreso de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	n=110	%
Servicio		
Medicina Interna	25	22,7
UCI	21	19,1
Otros servicios médicos	50	45,5
Hematología	12	10,9
Unidad de trasplante	9	8,2
Gastroenterología	8	7,3
Oncología médica	7	6,4
Urgencias	5	4,6
Nefrología	4	3,6
Oncología radioterápica	3	2,7
Cardiología	2	1,8
Neumología	1	0,9
Servicios quirúrgicos	14	12,7

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

El motivo de ingreso más frecuente fue la infección de cualquier tipo, diagnóstico principal en 65 pacientes (59,1%), seguido de la disfunción de uno o más órganos en 25 pacientes (22,7%) y el diagnóstico o tratamiento de una neoplasia en 10 pacientes (9,1%) (Tabla 11).

Tabla 11. Motivo de ingreso de los pacientes por bacteriemias por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	n=110	%
Motivo de ingreso		
Disfunción de órgano	25	22,7
Infección	65	59,1
Neoplasia	10	9,1
Otros	10	9,1

### 2.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES POR *P. aeruginosa* EN LA POBLACIÓN

#### 2.3.1. ANTECEDENTES DE CONTACTO CON EL SISTEMA SANITARIO Y PROCEDIMIENTOS EN EL MES PREVIO A LA BACTERIEMIA

De los 110 pacientes, 59 (53,6%) eran independientes para las actividades de la vida diaria en el momento de la bacteriemia mientras que el resto, 51 (46,3%), presentaban algún grado de dependencia. Hubo 14 pacientes (12,7%) que no habían tenido contacto con el sistema sanitario en los 3 meses previos. Por el contrario, 65 (59,1%) pacientes procedían de residencia, centro hospitalario de larga estancia o habían estado ingresados en un hospital en los últimos 3 meses. Según su procedencia, se clasificaron los casos como comunitarios, asociados a cuidados sanitarios o nosocomiales en 15, 28 y 67 casos correspondientes al 13,6%, 25,5% y 60,9% del total, respectivamente. Hubo un paciente que llevaba una semana ingresado en el momento de la bacteriemia, si bien se consideró que la misma era comunitaria porque la clínica del foco primario (colangitis aguda) comenzó en su domicilio. Del conjunto de pacientes, 23 (20,9%) habían tenido una estancia de al menos 48 horas en una UCI en el mes previo. De los 21 pacientes cuyos hemocultivos fueron sacados en dicha unidad, hay 7 en los que no consta el antecedente de estancia previa en UCI dado que fueron ingresados en ese momento y no habían transcurrido las 48 horas necesarias para considerarse factor de riesgo. Hubo 21 pacientes (19,1%) que habían precisado VMI al menos 72 horas en los 30 días previos a la bacteriemia. En total, 75 pacientes (68,2%) fueron portadores de al menos un dispositivo en el mes previo, entre los que se encuentran los pacientes sometidos a ventilación mecánica y todos aquellos que tuvieron un CVC, sonda vesical, prótesis biliares, catéteres de diálisis y drenajes quirúrgicos. Sólo 4 pacientes se encontraban en programas de diálisis crónica. Hubo 25 pacientes (22,7%) que habían sido sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica mayor. Los tipos de cirugía más frecuentes fueron

la cirugía general y del aparato digestivo, con 10 intervenciones (9,1%) y la cardiovascular, con 8 (7,3%). Dentro de estas intervenciones hubo 8 TOS: 6 cardiacos, un hepático y un pulmonar. También hubo 4 pacientes (3,6%) a los que se le había realizado una CPRE en el mes previo. Estos factores de riesgo están resumidos en la Tabla 12.

Tabla 12. Factores de riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos). Antecedentes de contacto con el sistema sanitario y procedimientos en el mes previo a la bacteriemia.

Variable	n=110	%
Contacto con el sistema sanitario en 3 meses previos	65	59,1
Ingreso hospitalario en el mes previo	67	60,9
Ingreso en UCI en el mes previo	23	20,9
Dispositivos en el mes previo	75	68,2
CVC	43	39,1
Intubación orotraqueal / VMI	21	19,1
Sondaje vesical	50	45,5
Otros	37	33,6
Hemodiálisis	4	3,6
Cirugía en el mes previo	25	22,7
Cardiovascular	8	7,3
Cirugía general y digestiva	10	9,1
Otras	7	6,4
TOS en el mes previo	8	7,3
Corazón	6	5,5
Hígado	1	0,9
Pulmón	1	0,9
CPRE	4	3,6

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. CVC: catéter venoso central. VMI: ventilación mecánica invasiva. TOS: trasplante de órgano sólido. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

### 2.3.2. COMORBILIDAD E INMUNODEPRESIÓN

El índice de Charlson abarcó un rango de 0 a 11 puntos, con una mediana de 3 (RIC 1,8-6). En función de la carga de comorbilidad en base a dicha puntuación, encontramos 9 pacientes (8,2%) con ausencia de comorbilidad, 35 pacientes (31,8%) con comorbilidad baja y 66 (60,0%) con comorbilidad alta. La mediana del índice de Charlson en los pacientes con bacteriemia de origen comunitario fue de 2 (RIC 1-6), mientras que para las bacteriemias asociadas a cuidados sanitarios fue de 3 (RIC 1,3-6), muy similar a la de las nosocomiales, donde también fue de 3 (RIC 2-6). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,828$ ). Tampoco hubo diferencias al comparar el Charlson por categorías o terciles. Con respecto a la

clasificación de McCabe y Jackson, obtenemos 22 pacientes (20,0%) con un pronóstico inferior a 2 meses, 40 (36,4%) con pronóstico entre 2 meses y 5 años y 48 (43,6%) con pronóstico superior a 5 años (Tabla 13).

Tabla 13. Factores de riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos). Comorbilidad de base expresada según el índice de comorbilidad de Charlson y la clasificación de McCabe-Jackson.

Variable	n=110	%
Índice de Charlson		
Ausencia de comorbilidad (0)	9	8,2
Comorbilidad baja (1-2)	35	31,8
Comorbilidad alta ( $\geq 3$ )	66	60,0
Clasificación de McCabe-Jackson		
Pronóstico inferior a 2 meses	22	20,0
Pronóstico entre 2 meses y 5 años	40	36,4
Pronóstico superior a 5 años	48	43,6

En nuestra muestra, 65 pacientes (59,1%) cumplían criterios de inmunodepresión (Tabla 15). La DM y las neoplasias fueron las patologías más prevalentes dentro de este grupo, con 30 y 45 casos, correspondientes al 27,3% y 41,8%, respectivamente. Las neoplasias de órgano sólido fueron las más frecuentes, con 31 casos (28,2%), siendo el origen más frecuente el colorrectal (7 casos, 22,6% del total de neoplasias de órgano sólido), seguido de los tumores biliopancreáticos (6 casos, 19,4%), el cáncer de pulmón (5 casos, 16,1%), el adenocarcinoma de próstata (4 casos, 12,9%) y carcinoma urotelial de vejiga (3 casos, 9,7%). La mayoría de los casos estaban localizados (estadio I: 12 pacientes, 38,7%), o diseminados (estadio IV: 14 pacientes, 45,2%), mientras que un escaso porcentaje estaba localmente avanzado (en estadios II-III, 16% en total). Hubo 15 pacientes (13,6%) con neoplasia de origen hematológico, siendo las más frecuentes la leucemia linfoblástica aguda (4 casos, 28,6% del total de neoplasias hematológicas), la leucemia linfática crónica (4 casos, 28,6%) y los linfomas no Hodgkin (3 casos, 21,4%). Hubo un caso con 3 neoplasias sincrónicas (laringe, pulmón y vejiga) y 2 casos con 2 (adenocarcinoma de próstata en ambos pacientes, asociado a mieloma múltiple y leucemia linfática crónica). De todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia de cualquier origen, 18 habían recibido QT en el mes anterior, lo que supone el 40,0% de los pacientes con diagnóstico de neoplasia y el 16,4% del total. Sólo hubo 2 pacientes que habían recibido RT en el mes previo. Del total de pacientes, 30 (27,3%) tenían cifras de neutrófilos menores de 1500 células/mm<sup>3</sup>, de los cuales 9 (8,2%) tenían cifras

entre 100 y 500 neutrófilos y 8 (7,3%) menores de 100. De los 30 pacientes neutropénicos, 21 (66,7%) tenían diagnóstico previo de neoplasia: 10 neoplasias sólidas y 12 neoplasias hematológicas. La mediana de neutrófilos era significativamente menor en los pacientes con presencia de neoplasia hematológica y uso previo de QT que en los pacientes sin dichos antecedentes (Tabla 14). De forma paralela, la neutropenia grave fue más frecuente en los mismos grupos.

Tabla 14. Cifras de neutrófilos de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) en función de los antecedentes de neoplasia sólida, neoplasia hematológica y QT en el mes previo.

Grupo	Neutrófilos ( $10^3/\text{mm}^3$ ) <sup>a</sup>	p	Neutropenia grave n/N (%) <sup>b</sup>	p
<b>Neoplasia sólida</b>				
Sí	5,9 (0,6-10,1)	0,289	6/31 (19,4%)	0,559
No	8,8 (1,5-15,2)		11/79 (13,9%)	
<b>Neoplasia hematológica</b>				
Sí	0,9 (0,0-1,5)	<0,001	9/15 (60%)	<0,001
No	10,6 (2,8-15,9)		8/95 (8,4%)	
<b>QT previa</b>				
Sí	0,4 (0,5-2,1)	<0,001	10/18 (55,6%)	<0,001
No	9,7 (3,3-16,0)		7/92 (7,6%)	

QT: quimioterapia. a. Expresado en mediana (rango intercuartil). b. Cifras de neutrófilos por debajo de 500 células/ $\text{mm}^3$ .

Con respecto a los TOS, había un total de 19 pacientes trasplantados (17,3%), de los cuales 8 habían sido trasplantados en el mes previo. El tipo de trasplante más representado fue el cardiaco con 7 casos, 6 de ellos en el mes previo. Además hubo un trasplante cardiopulmonar y otro cardiorrenal, haciendo un total de 9 trasplantes cardiacos (47,4%). Por detrás del trasplante cardiaco tenemos el pulmonar con 5 casos (6 incluyendo el cardiopulmonar), el hepático con 3 casos y el renal con 2 casos (3 incluyendo el cardiorrenal). El TCMH estaba menos representado, con 5 casos en total (5,5%). En cuanto al uso de fármacos, 40 pacientes (36,4%) habían recibido corticoides a dosis alta o durante un periodo de tiempo superior a un mes y 28 (25,5%) habían recibido inmunosupresores. De estos, 23 (20,9%) habían recibido corticoides e inmunosupresores de forma conjunta. Dentro de los inmunosupresores, los más utilizados fueron el micofenolato de mofetilo (15 pacientes), el tacrolimus (12 pacientes) y la ciclosporina (8 pacientes).

Tabla 15. Factores de riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos). Inmunodepresión.

Variable	n=110	%
Inmunodepresión	65	59,1
DM	30	27,3
Neoplasia sólida	31	28,2
Neoplasia hematológica	15	13,6
QT en el mes previo	18	16,4
RT en el mes previo	2	1,8
Neutrófilos ( $10^3/\text{mm}^3$ )	30	27,3
1,0-1,5	8	7,3
0,5-1,0	5	4,5
0,1-0,5	9	8,2
0-0,1	8	7,3
TOS	19	17,3
Corazón	9	8,2
Hígado	3	2,7
Pulmón	5	4,5
Riñón	2	1,8
TCMH	6	5,5
Glucocorticoides	40	36,4
Inmunosupresores	28	25,5

DM: diabetes mellitus. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. TOS: trasplante de órgano sólido. TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

Otros antecedentes que componente en la definición de inmunodepresión, se incluían otras condiciones cuya representación en la población es testimonial, como ocurre con la infección por el VIH o la esplenectomía previa, ambas con un solo caso del total de la muestra. No hubo ningún paciente usuario de drogas por vía parenteral ni grandes quemados.

### 2.3.3. COLONIZACIÓN POR *P. aeruginosa*, INFECCIONES PREVIAS Y USO DE ANTIBIÓTICOS

- **Colonización (Tabla 16)**

De toda la muestra, 14 pacientes (12,7%) tenían constatada la presencia de colonización por *P. aeruginosa*. El foco más frecuente fue el respiratorio, con 10 pacientes, de los cuales 8 habían precisado VMI en el mes previo. Hubo una colonización múltiple, una biliar, una gastrointestinal (exudado rectal) y un aislamiento significativo en la punta del CVC sin bacteriemia asociada a la misma. No se encontró ninguna colonización de

sonda vesical documentada. Sólo hubo 2 pacientes en los que coincidía fenotípicamente la cepa aislada en sangre con la que previamente colonizaba.

- **Infecciones (Tabla 16)**

Con respecto a las infecciones, 95 pacientes (86,4%) tuvieron al menos una infección en el mes previo (Tabla 16). De estos, la mayoría presentaba una sola infección previa (66 pacientes, 69,5%), aunque un número importante de pacientes presentó más de una infección (29 pacientes, 26,4%). Los focos de infección más frecuentes fueron el respiratorio (36 casos, 37,9%), el urinario (33 casos, 34,7%) y el abdominal (30 casos, 31,6%). De todas las infecciones, en 52 se aisló *P. aeruginosa* (54,7%). Los focos donde se aisló con mayor frecuencia fueron el urinario y el respiratorio, con 18 y 16 aislamientos correspondientes al 19% y 44,4% de todas las infecciones en el respectivo origen.

Tabla 16. Factores de riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos). Colonización e infecciones por *P. aeruginosa*.

Variable	n=110	%
Colonización	14	12,7
Infección	95	86,4
Abdominal (no biliar)	16	14,5
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	8	
Misma cepa que en sangre	2	
Bacteriemia	7	6,4
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	0	
Misma cepa que en sangre	0	
Biliar	14	12,7
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	4	
Misma cepa que en sangre	2	
Piel y partes blandas	11	10,0
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	4	
Misma cepa que en sangre	0	
Respiratorio	36	32,7
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	16	
Misma cepa que en sangre	3	
Urinaria	33	30,0
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	18	
Misma cepa que en sangre	3	
Vasculares	10	9,1
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	6	
Misma cepa que en sangre	3	
Otras	10	9,1

De todas las infecciones respiratorias diagnosticadas, 36 en total, 12 (33,3%) tenían el antecedente de ventilación mecánica y 6 (16,7%) habían presentado colonización del tracto respiratorio por *P. aeruginosa* en el mes previo. Con respecto a las infecciones urinarias, 21 de 33 (63,6%) habían portado sonda vesical en el mes previo, 4 (12,1%) habían precisado algún dispositivo de derivación urinaria (catéter doble J o nefrostomía) y 2 (6,1%) habían sido sometidos a resección transuretral de próstata o vejiga. De las 16 infecciones abdominales, 6 (37,5%) estaban relacionadas con una cirugía abdominal previa. El antecedente de CPRE en el mes previo sólo aparecía en 3 de las 14 infecciones biliares (21,4%) pero 10 de estos pacientes (71,4%) eran portadores de prótesis biliares. Las 10 infecciones vasculares estaban relacionadas con la colocación previa de un CVC.

- **Uso de antibióticos (Tabla 17)**

De todos los pacientes incluidos en la población de estudio, 72 (65,5%) habían recibido antibiótico en los últimos 30 días. De estos, 48 (66,7%) habían recibido antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa*, siendo los más utilizados las fluorquinolonas (30 pacientes, 41,7%), los carbapenémicos (25 pacientes, 34,7%) y P/T (15 pacientes, 20,8%). De los antibióticos sin actividad frente a *P. aeruginosa*, los más utilizados fueron amoxicilina/clavulánico (20 pacientes, 27,7%), cotrimoxazol (19 pacientes, 26,4%), linezolid (14 pacientes, 19,4%), cefalosporinas (10 pacientes, 13,9%), tigeciclina (8 pacientes, 11,1%) y gluco péptidos (7 pacientes, 9,7%).

Tabla 17. Factores de riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos). Antibióticos usados en el mes previo.

Variable	n=110	%
Uso de antibióticos	72	65,5
Con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>	48	43,6
P/T	15	13,6
Cefalosporinas	2	1,8
Carbapenémicos	25	22,7
Monobactámicos	0	0,0
Fluorquinolonas	31	28,2
Aminoglucósidos	5	4,5
Colistina	7	6,4
Fosfomicina	1	0,9
Sin actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>	24	21,8

P/T: piperacilina/tazobactam.

#### 2.3.4. DISTRIBUCIÓN DE FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo más frecuentes en nuestra muestra fueron el antecedente de contacto con el sistema sanitario en los 3 meses previos, la presencia de dispositivos, el sexo masculino, el uso de antibióticos en el mes previo y el antecedente de inmunodepresión de cualquier tipo (Tabla 18).

Tabla 18. Factores de riesgo de infecciones por *P. aeruginosa* de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos). Distribución por frecuencia de aparición.

Factor de riesgo	n=110	%
Contacto previo con el sistema sanitario	96	87,3%
Hospitalización en el mes previo	67	60,9
Contacto con centros de cuidados sanitarios en 90 días previos	65	59,1
Dispositivos (cualquier tipo) en el mes previo	75	68,2
Sexo masculino	72	65,5
Antibiótico previo en el mes previo	72	65,5
Inmunodepresión (cualquier tipo)	65	59,1
Edad >70 años	49	44,6
Ingreso en UCI en el mes previo	23	20,9

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

### 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA

#### 3.1. ORIGEN DE LAS BACTERIEMIAS

Si clasificamos las bacteriemias teniendo en cuenta su origen, obtenemos 24 primarias (21,8%), 5 asociadas a catéter (4,6%) y 81 secundarias (73,6%). Los focos de origen más frecuente fueron el respiratorio y el urinario, con 25 pacientes (22,7%) cada uno, seguidos del biliar con 14 pacientes (12,7%) y el abdominal con 11 (10,0%). De las bacteriemias secundarias se pudo demostrar la presencia de *P. aeruginosa* 39 casos (48,1%), coincidiendo fenotípicamente la cepa con la aislada en la sangre en 15 de los mismos (18,5%) (Tabla 19). Los 2 focos donde se aisló *P. aeruginosa* con mayor frecuencia fueron el respiratorio, donde se aisló en 13 de 25 casos, y el urinario, donde se aisló en 16 de 25 casos. Además, en el foco urinario la cepa coincidía fenotípicamente con la aislada en sangre en 12 muestras.

Tabla 19. Clasificación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) por foco de origen.

Variable	n=110	%
Primaria	24	21,8
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	-	
Misma cepa que en sangre	-	
Bacteriemia relacionada con catéter	5	4,6
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	-	
Misma cepa que en sangre	-	
Secundaria	81	73,6
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	39	
Misma cepa que en sangre	15	
Abdominal (no biliar)	11	10,0
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	4	
Misma cepa que en sangre	0	
Biliar	14	12,7
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	4	
Misma cepa que en sangre	2	
Piel y partes blandas	5	4,6
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	2	
Misma cepa que en sangre	0	
Respiratorio	25	22,7
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	13	
Misma cepa que en sangre	1	
Urinario	25	22,7
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	16	
Misma cepa que en sangre	12	
Vascular	1	0,9
Aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	0	
Misma cepa que en sangre	0	

De los 11 pacientes con bacteriemia de origen abdominal no biliar, 5 habían sido intervenidos en el mes previo y 3 eran portadores de drenajes de evacuación de colecciones intraabdominales. De los 14 pacientes con bacteriemia de origen biliar, 10 portaban prótesis de drenaje interno y 1 había sido sometido a colecistectomía con colocación de drenaje externo de la vía biliar. Las bacteriemias de origen biliar se asociaban a la presencia de dispositivos invasivos en una proporción significativamente mayor que las bacteriemias cuyo origen era cutáneo o respiratorio. Esto también ocurría con las bacteriemias de origen urinario en comparación con el respiratorio. De estas últimas, 25 en total, sólo 6 pacientes habían recibido VMI en el mes previo. En contraposición, la sonda vesical estuvo presente en 17 de los 25 pacientes con bacteriemia de origen urinario. Además 4 presentaban otros dispositivos de derivación de la orina: catéter doble J (2) o nefrostomía (2). El único caso con foco vascular de la bacteriemia fue un paciente al que se realizó un procedimiento endovascular (aspiración

de trombo a nivel del árbol vascular) y que presentó fiebre inmediatamente después del mismo.

En el análisis de las variables en función del foco se encontraron múltiples diferencias. Dentro de las bacteriemias que ingresaban en Medicina Interna, el foco urinario era más frecuente que el desconocido, el biliar o el respiratorio. Sin embargo, en UCI fueron más frecuentes las bacteriemias asociadas a CVC o respiratorias que las primarias y las secundarias de origen biliar. Las bacteriemias de origen urinario se asociaban con menor frecuencia a la presencia de inmunodepresión y al uso previo de glucocorticoides que las primarias y las secundarias a foco respiratorio. Del mismo modo, las primarias se asociaban con mayor frecuencia al uso de QT y las respiratorias fueron significativamente más frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas, al compararlas con el foco urinario.

### **3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y GRAVEDAD DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA**

El tiempo que transcurre desde que el paciente consulta o ingresa hasta el episodio de bacteriemia es muy variable. El rango va de 0 a 155 días, con una mediana de 3,5 días (RIC 0-23,5). Hubo 50 pacientes (45,5%) que presentaron el episodio de bacteriemia el mismo día que acudieron al hospital, 12 (10,9%) lo presentaron en la primera semana, 25 (22,7%) en el primer mes y 23 (20,9%) más allá del primer mes. El síntoma que motivó la extracción de hemocultivos fue la fiebre en 104 de los casos, mientras que otras causas fueron la hipotensión, la tiritona y la insuficiencia respiratoria. El índice de Pitt abarca un rango de 0 a 11 con una mediana de 3 (RIC 1-4). Hubo 42 pacientes (38,2%) con un índice de Pitt  $\leq 1$  (episodio no grave), 31 (28,2%) con Pitt 2-3 (grave) y 37 (33,6%) con Pitt  $\geq 4$  (muy grave). Considerando 2 como el punto de corte de episodios graves y no graves, obtenemos que el episodio de bacteriemia fue al menos grave en el 61,8% de los pacientes. La proporción de episodios muy graves según el índice de Pitt fue significativamente mayor en los episodios de origen respiratorio en comparación con las bacteriemias primarias, abdominales, biliares y urinarias. En la Tabla 20 se resume la distribución de las cifras de los principales parámetros de laboratorio que se recogieron. Hubo 37 pacientes (33,6%) con leucopenia y 44 (40%) con leucocitosis. La neutrofilia también fue más frecuente que la neutropenia, ya que se

encontraba en 57 pacientes (51,2%) frente a 30 (27,3%). Con respecto a las plaquetas, hubo 37 pacientes (33,6%) con cifras por debajo de  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$  y 21 (19,1%) por debajo de  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$ . La coagulación se encontraba alterada en 30 pacientes.

Tabla 20. Principales parámetros de laboratorio durante el episodio de bacteriemia de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Parámetro	N	Mediana (RIC)	Mínimo	Máximo	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3
Lactato <sup>a</sup>	50	2,8 (1,8-6,2)	0,6	17,6	≤1,8	1,9-4,9	≥5,0
Creatinina <sup>b</sup>	100	1,4 (0,8-1,9)	0,4	4,4	≤1,0	1,1-1,7	≥1,8
PCR <sup>b</sup>	59	144,3 (61,7-243,7)	2,4	250,0	≤95,7	95,8-207	≥207,1
Leucocitos <sup>c</sup>	108	9,4 (1,9-16,2)	10,0	41,2	≤4,8	4,9-12,8	≥12,9
Neutrófilos <sup>c</sup>	110	8,0 (1,4-14,1)	0,0	38,8	≤3,2	3,3-11,5	≥11,6
Plaquetas <sup>c</sup>	110	146,5 (66,0-218,0)	6,0	782,0	≤92	93-187	≥188

PCR: proteína C reactiva. a. Expresado en mmol/L. b. Expresado en mg/dL. c. Expresado en células  $\times 10^3/\text{mm}^3$ .

#### **4. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA**

Los hemocultivos se extrajeron en el primer pico febril constatado en la mayoría de pacientes. En 17 casos (15,5%) la identificación de *P. aeruginosa* se realizó en las primeras 24 horas y en 70 (63,6%) dentro de las primeras 72 horas, con una mediana de 3 días (RIC 2-4). *P. aeruginosa* fue el único microorganismo aislado en 90 hemocultivos (81,8%), mientras que se aislaron 2 microorganismos en 18 y 3 en 2. Los microorganismos más frecuentemente aislados junto a *P. aeruginosa* fueron *E. coli* (5), *E. faecalis* (5), *Klebsiella* spp (4) y *S. epidermidis* (3).

##### **4.1. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS**

En todos los aislados se realizó antibiograma, aunque no todos los antibióticos fueron ensayados en todas las muestras. Los antibióticos que mostraban menor tasa de resistencia fueron colistina, P/T y amikacina, mientras que los antibióticos con mayor tasa de resistencia fueron fosfomicina, ciprofloxacino y aztreonam (Figura 5).

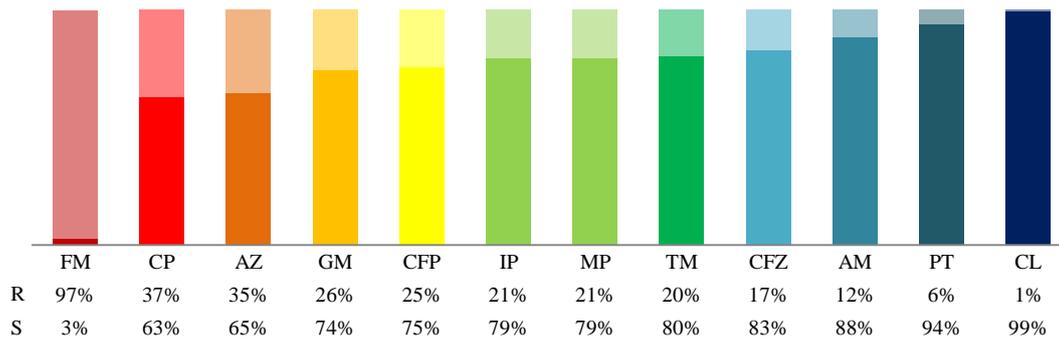


Figura 5. Patrón de sensibilidades a los principales antibióticos evaluados. S: sensible. R: resistente. FM: fosfomicina. CP: ciprofloxacino, AZ: aztreonam, GM: gentamicina, CFP: cefepime, IP: imipenem, MP: meropenem, TM: tobramicina, CFZ: ceftazidima, AM: amikacina, PT: piperacilina/tazobactam, CL: colistina.

Las resistencias a los diferentes antibióticos sufrieron variaciones a lo largo del tiempo (Figura 6). Hubo determinados años en los cuales se aislaron cepas de *P. aeruginosa* con menor tasa de resistencias. Así, en los años 2.011 y 2.013, las resistencias a betalactámicos, fluorquinolonas y aminoglucósidos fueron menores que en el resto de años. De forma opuesta, en el año 2.012, se detectaron resistencias mayores para los mismos grupos. La prevalencia de resistencias tuvo una tendencia decreciente en la mayoría de los antibióticos (Tabla 21), aunque sólo fue significativa para cefepime, aztreonam y ciprofloxacino, con una reducción relativa anual del 19%, 17% y 15%, respectivamente (IRR 0,81 [IC95% 0,69-0,96] para cefepime, IRR0,83 [IC95% 0,79-0,87] para aztreonam e IRR 0,85 [IC95% 0,77-0,93] para ciprofloxacino). Imipenem y P/T mostraron una tendencia al alza, aunque no fue estadísticamente significativa (IRR 1,03 [IC95% 0,84-1,27] para imipenem e IRR 1,18 [IC95% 0,80-1,75] para P/T).

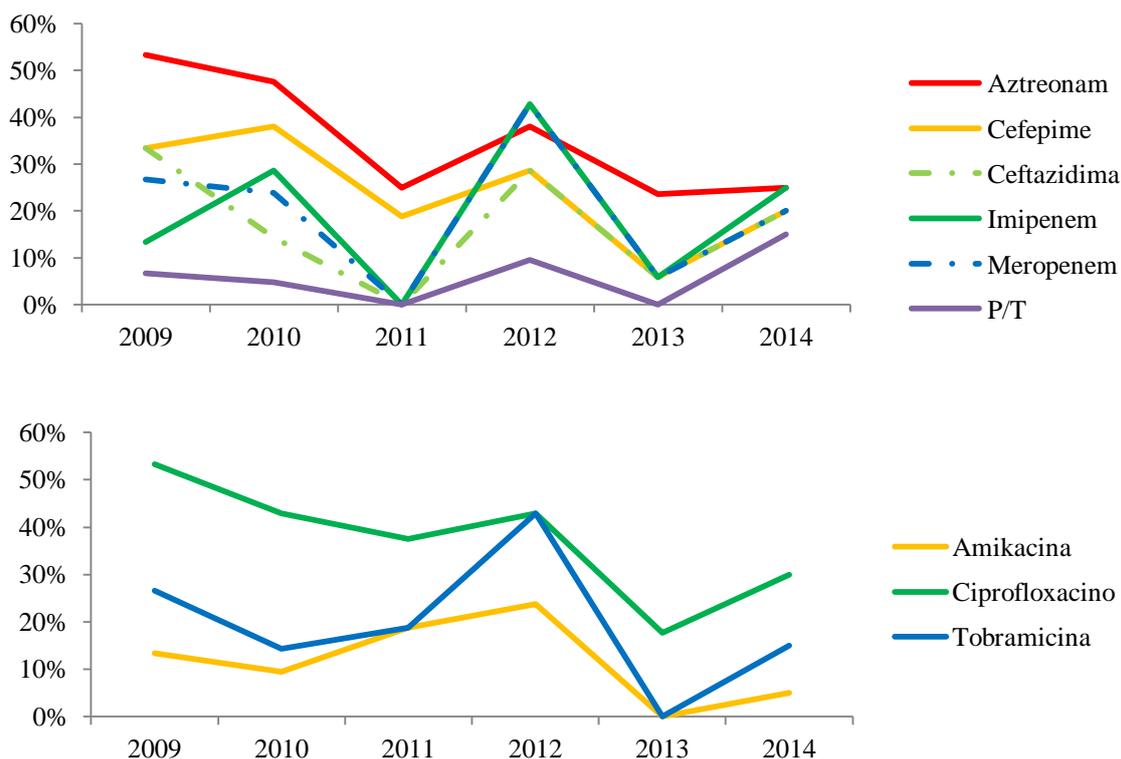


Figura 6. Evolución de las resistencias a los diferentes antibióticos a lo largo del tiempo.

Tabla 21. Tendencias de las prevalencias de resistencia a los principales antibióticos evaluados.

Antibiótico	IRR	p	IC95%
Amikacina	0,83	0,183	(0,64-1,09)
Aztreonam	0,83	<0,001	(0,79-0,87)
Cefepime	0,81	0,017	(0,69-0,96)
Ceftazidima	0,88	0,393	(0,66-1,18)
Ciprofloxacino	0,85	0,001	(0,77-0,93)
Imipenem	1,03	0,758	(0,84-1,27)
Meropenem	0,92	0,388	(0,77-1,11)
PT	1,18	0,409	(0,80-1,75)
Tobramicina	0,88	0,282	(0,69-1,11)

IRR: incidence rate ratio.

## 4.2. MULTIRRESISTENCIA

De todas las cepas aisladas, sólo 8 (7,3%) eran sensibles a todos los antibióticos ensayados mientras que 102 (92,7%) eran resistentes al menos a uno (Tabla 22). Ninguna cepa fue resistente a todos los antibióticos. Hubo 30 cepas multirresistentes (27,3%) y 6 extremadamente resistentes (5,5%).

Tabla 22. Distribución de los diferentes patrones de sensibilidad de las cepas aisladas en sangre de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Patrón de sensibilidad	n=110	%
Sensible a todos los antibióticos ensayados	8	7,3
Sensible a la mayoría de los antibióticos ensayados	66	60,0
Multirresistente	30	27,3
Extremadamente resistente	6	5,5
Panresistente	0	0,0

#### 4.2.1. EVOLUCIÓN DE LA MULTIRRESISTENCIA

El número de cepas multirresistentes siguió una evolución similar a las resistencias a los distintos antibióticos evaluados de forma individual, con mayor número de cepas multirresistentes en el año 2.012 (Figura 7). La prevalencia de cepas MDR mostró una tendencia a la baja con una reducción relativa del 17% anual (IRR 0,83 [IC95% 0,74-0,92];  $p < 0,001$ ).

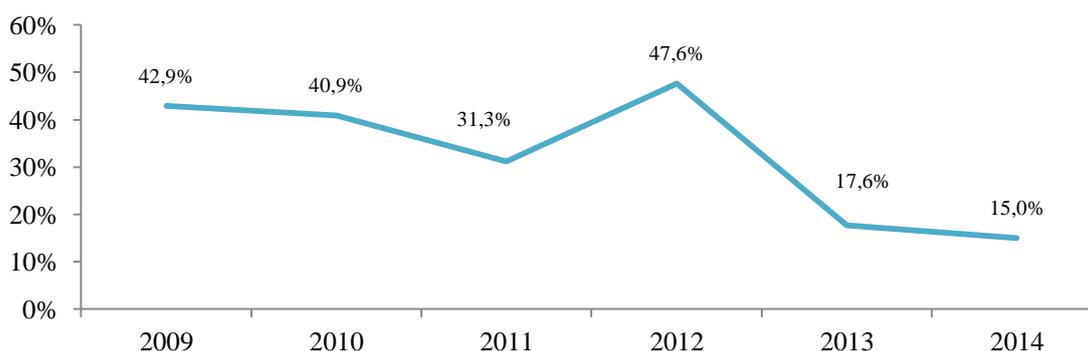


Figura 7. Porcentaje de cepas multirresistentes por año.

#### 4.2.2. FACTORES DE RIESGO DE MULTIRRESISTENCIA

Se realizó un análisis univariante de los posibles factores de riesgo para que se aislara una cepa multirresistente o extremadamente resistente en la bacteriemia por *P. aeruginosa*. Al analizar las características demográficas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. Con respecto a la edad, sí que hubo diferencias. Así, la media fue de 69,5 años (DE 15,3) para las cepas sensibles y 62,7 (DE 14,8) para las multirresistentes ( $p=0,030$ ). En los pacientes con menos de 75 años, la proporción de cepas multirresistentes fue 40,5%, mientras que en los mayores de 75 años fue 16,7% ( $p=0,044$ ). El diagnóstico al inicio y el servicio de ingreso no

presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al patrón del antibiograma. La mediana de estancia previa a la bacteriemia fue de 1 día (RIC 0-11,25) para las cepas sensibles y de 23 días (RIC 0,25-35) para las resistentes ( $p=0,015$ ). Si agrupamos la estancia previa por terciles, podemos ver como la frecuencia de cepas multirresistentes fue del 22,0% cuando la bacteriemia se produjo el mismo día de ingreso, del 12,5% cuando se produjo dentro de los primeros 15 días y del 62,2% si se produjo más tarde de los 15 días, siendo dichas diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ). Del mismo modo, al estudiar la prevalencia de resistencias por año, se observó que existía una correlación estadísticamente significativa con la mediana de la estancia previa a la bacteriemia ( $Rho\ 0,89$ ;  $p=0,019$ ), como puede verse en la Figura 8.

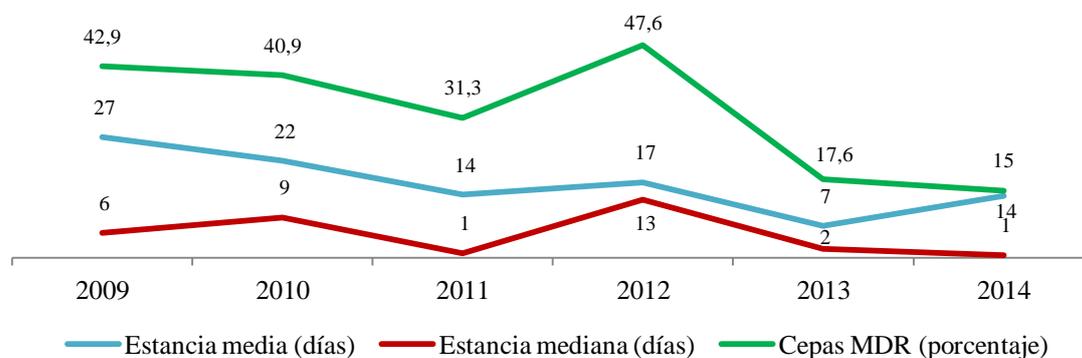


Figura 8. Evolución de la estancia y el porcentaje de cepas MDR.

El número de factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* también influía en la probabilidad de aislamiento de cepas multirresistentes. Así, la media fue de 6,3 (DE 2,4) para los pacientes con cepas MDR frente a 5,1 (DE 2,2) de los pacientes con cepas sensibles ( $p=0,008$ ). Los pacientes con menos de 5 factores de riesgo presentaban un 21,4% de cepas multirresistentes frente al 50% de los pacientes con 7 o más factores de riesgo ( $p=0,027$ ), con un RR de 2,33 (IC95% 1,19-4,56). Los antecedentes de contacto con los cuidados sanitarios y la hospitalización en el mes previo no se relacionaron con mayor probabilidad de aislamiento de una cepa multirresistente, mientras que la estancia previa en UCI sí que alcanzó el nivel de significación estadística (52,2% frente a 27,6%,  $p=0,025$ ) con un RR de 1,89 (1,13-3,18). El uso de dispositivos invasivos previos también se asoció significativamente con la probabilidad de aislar una cepa multirresistente ( $p=0,021$ ). Además, el número de dispositivos empleados también parecía influir en el fenotipo de resistencia, con una frecuencia de cepas

multirresistentes del 17,1% en ausencia de dispositivos previos, del 27,5% con uno solo y del 54,3% con más de uno ( $p=0,003$ ). Los dispositivos que se asociaron de forma estadísticamente significativa a la presencia de multirresistencia fueron el tubo endotraqueal ( $p<0,001$ ), el CVC ( $p=0,008$ ) y la sonda vesical ( $p=0,007$ ). Ninguno del resto de procedimientos invasivos evaluados (cirugía, trasplante en el mes previo, CPRE y hemodiálisis) obtuvo diferencias estadísticamente significativas, al igual que el índice de Charlson y la gravedad de la enfermedad de base. De todas las causas de inmunodepresión, sólo hubo 3 que se asociaron con la probabilidad de aislar una cepa multirresistente: el TCMH (RR 2,80 [IC95% 1,76-4,45],  $p=0,014$ ), el uso previo de corticoides (RR 1,96 [IC95% 1,16-3,31],  $p=0,013$ ) y el uso previo de inmunosupresores (RR 2,34 [IC95% 1,42-3,86],  $p=0,001$ ).

Los otros factores que mostraron una mayor probabilidad de aislamiento de cepas multirresistentes fueron la colonización previa por *P. aeruginosa* y el uso de antibióticos. Según pudimos observar en nuestro estudio, la presencia de una colonización previa por *P. aeruginosa* se asociaba con una probabilidad de aislar una cepa multirresistente del 71,4% frente a un 27,1% cuando no se había constatado dicha colonización (RR 2,637 [IC95% 1,654-4,204],  $p=0,002$ ). Del mismo modo, el uso previo de antibióticos sí aumentaba el riesgo de aislar una cepa multirresistente (RR 2,19 [IC95% 1,06-4,52],  $p=0,020$ ), sobre todo si su espectro incluía a *P. aeruginosa* (3,36 [IC95% 1,80-6,27],  $p<0,001$ ). Al estudiar los diferentes antibióticos por grupos, se detectó que la frecuencia de cepas multirresistentes con el uso previo de fluorquinolonas fue del 56,7% frente a 23,8% ( $p=0,001$ ) con RR 2,39 (1,44-3,94) y con el uso previo de colistina del 85,7% frente al 29,1% ( $p=0,005$ ) con RR 2,94 (1,92-4,51). Las bacteriemias primarias o de origen urinario presentaron mayor prevalencia de cepas multirresistentes, pero no fue significativo en comparación con el resto. Sin embargo, el foco biliar sí se asociaba a mayor probabilidad de multirresistencia en comparación con el foco cutáneo. Tampoco se pudo asociar la presencia de multirresistencia con una mayor gravedad de los episodios de bacteriemia. En la Tabla 23.1 y 23.2 se resumen los principales factores de riesgo para aislamiento de cepas multirresistentes en los hemocultivos positivos para *P. aeruginosa*.

Tabla 23.1. Principales factores de riesgo para el aislamiento de cepas multirresistentes en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variables	Cepas multirresistentes			
	n/N	%	p	RR (IC95%%)
Edad (años) <sup>a</sup>			0,030	
Sensible	69,5	(15,3)		
Resistente	62,7	(14,8)		
Edad en terciles (años)			0,044	
<62	15/37	40,5%		1
62-75	15/37	40,5%		1,00 (0,58-1,74)
≥76	6/36	16,7%		0,41 (0,18-0,94)
Estancia previa (días) <sup>b</sup>			0,015	
Sensible	1	(0-11,25)		
Resistente	23	(0,25-35)		
Estancia previa en terciles (días)			<0,001	
0	9/41	22,0%		1
1-15	4/32	12,5%		1,25 (0,52-3,00)
≥16	23/37	62,2%		2,78 (1,34-5,76)
Nº de factores de riesgo <sup>a</sup>			0,008	
Sensible	5,1	(2,2)		
Resistente	6,3	(2,4)		
Nº de factores de riesgo en terciles			0,027	
≤4	9/42	21,4%		1
5-6	10/34	29,4%		1,37 (0,66-2,99)
≥7	17/34	50,0%		2,33 (1,19-4,56)
Estancia previa en UCI			0,025	
Sí	12/11	52,2%		1,89 (1,13-3,18)
No	24/63	27,6%		
Nº de dispositivos previos <sup>b</sup>			0,001	
Sensible	1	(0-1)		
Resistente	2	(1-3)		
Nº de dispositivos previos en terciles			0,003	
0	6/35	17,1%		1
1	11/40	27,5%		1,60 (0,66-3,89)
≥2	19/35	54,3%		3,17 (1,44-6,97)
CVC previo			0,000	
Sí	23/43	53,5%		2,76 (1,57-4,84)
No	13/67	19,4%		
VMI previa			0,008	
Sí	12/21	57,1%		2,12 (1,28-3,51)
No	24/89	27,0%		
Sonda vesical previa			0,007	
Sí	23/50	46,0%		2,12 (1,20-3,74)
No	13/60	21,7%		

Tabla 243.2. Principales factores de riesgo para el aislamiento de cepas multirresistentes en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variables	Cepas multirresistentes			
	n/N	%	p	RR (IC95%,%)
TCMH			0,014	
Sí	5/6	83,3%		2,80 (1,76-4,45)
No	31/104	29,8%		
Corticoterapia previa			0,013	
Sí	19/40	47,5%		1,96 (1,16-3,31)
No	17/70	24,3%		
Inmunosupresión previa			0,001	
Sí	16/28	57,1%		2,34 (1,42-3,86)
No	20/82	24,4%		
Colonización previa			0,002	
Sí	10/14	71,4%		2,64 (1,65-4,20)
No	26/96	27,1%		
Antibióticos previos			0,020	
Sí	29/72	40,3%		2,19 (1,06-4,52)
No	7/38	18,4%		
Actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>			0,000	
Sí	26/48	54,2%		3,36 (1,80-6,27)
No	10/62	16,1%		
Uso previo de fluorquinolonas			0,001	
Sí	17/30	56,7%		2,39 (1,44-3,94)
No	19/80	23,8%		
Uso previo de colistina			0,005	
Sí	6/7	85,7%		2,94 (1,92-4,51)
No	30/103	29,1%		

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. CVC: catéter venoso central. VMI: ventilación mecánica invasiva. TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas. a. Expresado en media (DE). b. Expresado en mediana (rango intercuartil).

## 5. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECIBIDO

### 5.1. TRATAMIENTO EMPÍRICO

De los 110 pacientes, 105 (95,5%) recibieron antibiótico en el momento de la bacteriemia. De los 5 pacientes que no recibieron tratamiento empírico, hubo 4 que sí recibieron tratamiento dirigido posteriormente. Sólo fallecieron 2 de los 5 pacientes, y sólo 1 de ellos fue por causa directamente relacionada con la bacteriemia, que se presentó con un índice de Pitt de 5. El único paciente que no recibió tratamiento empírico se curó en un plazo de 14 días. Dentro de los pacientes tratados, hubo 24 (21,8%) que ya estaban con tratamiento antibiótico en el momento de la bacteriemia, de

los cuales 8 (7,3%) tenían al menos un antibiótico con actividad frente a *P. aeruginosa*. La actitud tomada en el momento de la bacteriemia en estos pacientes fue seguir con el mismo antibiótico en 4 casos, añadir otro antibiótico en 6 casos y cambiar de antibióticos en 14 casos. Los antibióticos elegidos con mayor frecuencia como tratamiento empírico fueron meropenem, P/T y levofloxacino (Tabla 25). Por grupos, los más usados fueron los betalactámicos (95 pacientes): carbapenémicos (45), P/T (25), cefalosporinas (18) y amoxicilina/clavulánico (11). Del resto de grupos destacaba el uso de fluorquinolonas (25), glucopéptidos (13) y aminoglucósidos (12).

Tabla 25. Antibióticos más utilizados en tratamiento empírico en los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Antibiótico	n=110	%
Meropenem	37	33,6
Piperacilina/tazobactam	25	22,7
Levofloxacino	15	13,6
Ceftriaxona	12	10,9
Amoxicilina/clavulánico	11	10,0
Amikacina	11	10,0
Linezolid	11	10,0
Vancomicina	11	10,0
Ciprofloxacino	10	9,1
Tigeciclina	8	7,3
Imipenem	6	5,5
Colistina	5	4,5
Metronidazol	5	4,5

El tratamiento empírico se realizó con un solo antibiótico en 49 pacientes (44,5%), con 2 antibióticos en 33 (30,0%) y con 3 en 23 (20,9%). Los antibióticos más usados en monoterapia fueron P/T (14), meropenem (12) y amoxicilina/clavulánico (7). Las combinaciones más frecuentes fueron meropenem-amikacina (8), meropenem-fluorquinolona (7) y meropenem-vancomicina (7). En total, hubo 86 pacientes (78,2%) que recibieron algún antibiótico con cobertura frente a *P. aeruginosa*. De estos, hubo 59 pacientes (67,4%) que recibieron monoterapia, 25 (29,1%) con doble cobertura y 2 (2,3%) con triple cobertura (Figura 9). Las variables asociadas al uso de espectro antipseudomónico fueron: edad menor de 76 años, pacientes ingresados en UCI o especialidades médicas distintas de Medicina Interna, haber portado algún dispositivo en el mes previo, presencia de 5 o más factores de riesgo para infecciones por *P. aeruginosa*, inmunodepresión, antecedentes de uso de QT, corticoides o antibiótico en el mes previo, índice de Pitt  $\geq 2$ , PCR  $\geq 207,1$  mg/dL, neutropenia grave y plaquetas  $\leq 92$

$\times 10^3/\text{mm}^3$ . Los antecedentes de neoplasia hematológica previa, infección previa por *P. aeruginosa* y el tiempo de estancia intrahospitalaria hasta el inicio de la bacteriemia no se asociaban a mayor probabilidad de recibir tratamiento empírico con espectro frente a *P. aeruginosa*.

El tratamiento empírico fue adecuado en 66 pacientes (60,0%). La probabilidad de que el tratamiento fuera adecuado fue del 72,9% cuando se usó 1 solo antibiótico activo frente a *P. aeruginosa* (43 de 59 pacientes), del 84,0% cuando se usaron 2 (21 de 25 pacientes) y del 100% con 3 (2 de 2 pacientes) (Figura 9), sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. En total, hubo 49 pacientes en los que se empleó 1 solo antibiótico activo frente a esa cepa de *P. aeruginosa*, 16 pacientes 2 antibióticos activos y 1 paciente 3 (Figura 9). Las combinaciones de 2 antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* usadas más frecuentemente en tratamiento empírico fueron: meropenem-amikacina (6), meropenem-fluorquinolona (5) y P/T-fluorquinolona (3).

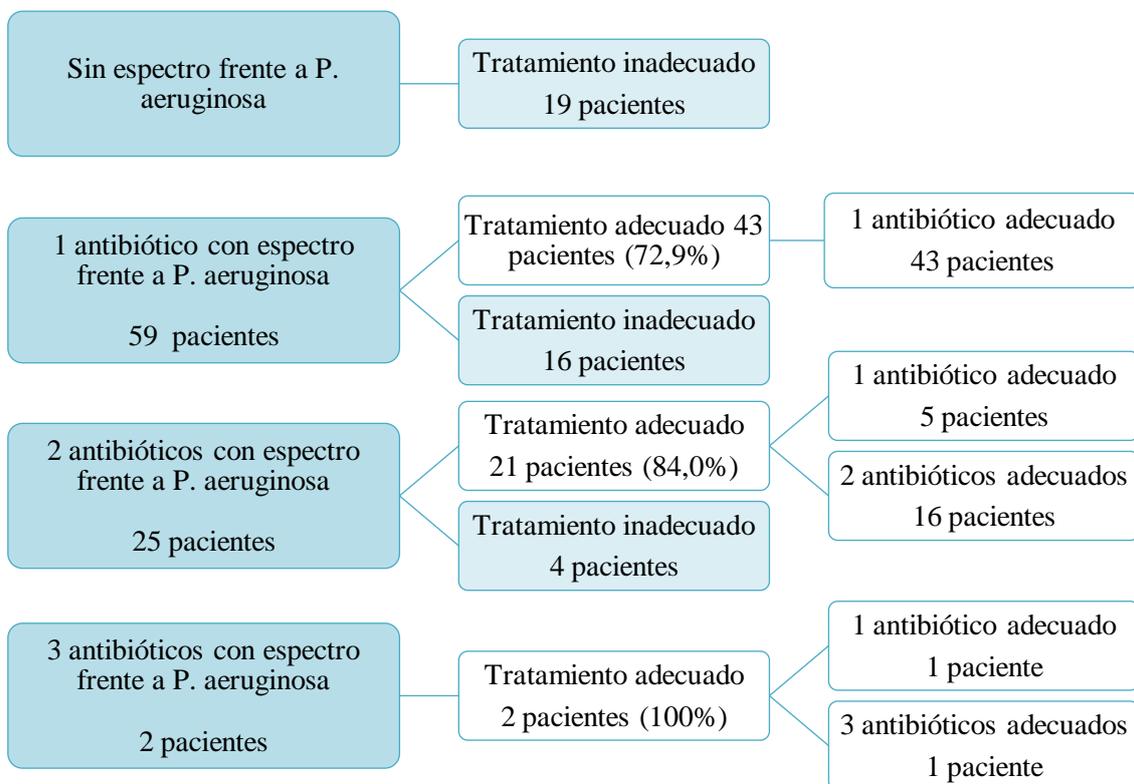


Figura 9. Distribución del uso de antibióticos con cobertura frente a *P. aeruginosa* y su grado de adecuación a las cepas aisladas.

El tratamiento empírico fue inadecuado en 44 pacientes (40,0%). La causa más frecuente de que el tratamiento fuera inadecuado fue la ausencia de actividad del antibiótico según el antibiograma de la cepa en 35 pacientes (79,6%). En 24 de estos pacientes (68,6%) no se había utilizado ningún antibiótico con actividad frente a *P. aeruginosa*. Otras causas menos frecuentes de tratamiento inadecuado fueron la ausencia de tratamiento empírico en 5 pacientes, el retraso en el inicio del tratamiento en 3 o el uso de monoterapia con aminoglucósidos en uno. Dentro de los 5 pacientes que no recibieron tratamiento empírico, hubo 4 en los que se inició tras conocer los resultados de los hemocultivos y uno en el que no se realizó tratamiento en ningún momento, pero cuya evolución fue favorable.

## **5.2. TRATAMIENTO DIRIGIDO**

Hubo 91 pacientes (82,7%) que recibieron tratamiento antibiótico dirigido. Todos los demás pacientes, 19 en total (17,3%), no se trataron. En uno de ellos se decidió no tratar porque el paciente presentó un pico febril aislado. Cuando se conoció el resultado de los hemocultivos, el paciente estaba completamente asintomático y no se trató. Los 18 restantes presentaron una evolución fulminante y se limitó el esfuerzo terapéutico, por lo que no completaron el tratamiento antibiótico. Dentro de los pacientes que recibieron tratamiento dirigido, hubo 59 en los que se hicieron cambios en el tratamiento una vez conocida la presencia de *P. aeruginosa* en los cultivos. El cambio en la estrategia antibiótica estaba indicado en 31 de dichos pacientes, 27 por espectro inicial inadecuado y 4 porque no se había instaurado ningún tratamiento hasta que se aisló el microorganismo. En los 28 pacientes restantes en los que se hizo cambio de tratamiento, es espectro era adecuado. La causa que motivó el cambio no estaba especificada en las historias clínicas, por lo que desconocemos si se trataba de un efecto adverso, una interacción, una estrategia de simplificación o cualquier otra causa. De los 32 pacientes en los que no se modificó el tratamiento, hubo 27 en los que el tratamiento empírico era adecuado y el cambio no estaba indicado, mientras que en 5 pacientes sí lo estaba y, por motivos no especificados, no se realizó. Los antibióticos más usados en tratamiento dirigido fueron los carbapenémicos (32), fluorquinolonas (31) y P/T (29) (Tabla 26).

Tabla 26. Antibióticos antipseudomónicos más usados en tratamiento dirigido en los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Antibiótico	n=110	%
Carbapenémicos	32	29,1
Fluorquinolonas	31	28,2
Piperacilina/tazobactam	29	26,4
Cefalosporinas	12	10,9
Colistina	12	10,9
Aminoglucósidos	6	5,5
Fosfomicina	2	1,8
Aztreonam	1	0,9

El tratamiento dirigido fue adecuado en 84 pacientes (76,4% del total de pacientes, 92,3% de los pacientes con tratamiento dirigido), con 1 antibiótico activo en 58 pacientes (52,7%), 2 en 25 pacientes (22,7%) y 3 en 1 (0,9%). Los antibióticos más usados en monoterapia fueron P/T (19), carbapenémicos (12) y fluorquinolonas (10). Las combinaciones de 2 antibióticos más usadas fueron: carbapenémicos-fluorquinolonas (10), P/T-fluorquinolonas (6), carbapenémicos-aminoglucósidos (5) y cefalosporinas-fluorquinolonas (5). Hubo además un paciente en el que se uso triple terapia con carbapenem-fluorquinolona-colistina. Los antibióticos más usados en combinación fueron las fluorquinolonas (16) y colistina (6).

El tratamiento fue inadecuado en 7 (6,4%) y ausente en 19 (17,3%), correspondientes a los 18 que fallecieron de forma precoz y al que se decidió no tratar. Hubo 7 pacientes en los que el tratamiento dirigido no fue adecuado, todos por problemas relacionados con el espectro del mismo. Las causas que determinaron que se considerara inadecuado el tratamiento dirigido fueron mala elección del antibiótico por su espectro en 5 pacientes, cambio erróneo en uno y monoterapia con aminoglucósidos en otro. De estos 7 pacientes, sólo hubo uno que murió. Los 6 restantes presentaron bacteriemias con índices de Pitt por debajo de 4, únicamente 3 de ellos desarrollaron sepsis grave o shock séptico y ninguno ingresó en UCI.

### 5.3. CONTROL DEL FOCO

El control del foco séptico se llevó a cabo en 28 pacientes (25,5%). En los 10 pacientes con bacteriemia secundaria a infecciones del árbol biliar, se realizó CPRE o drenaje mediante técnicas percutáneas. Además, se realizaron 8 drenajes quirúrgicos, 4

derivaciones urinarias, 3 retiradas de CVC y 3 recambios de sonda vesical, entre otros procedimientos.

## **6. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA**

De los 110 pacientes, 79 (71,8%) desarrollaron sepsis grave o shock séptico tras la bacteriemia, que se produjo dentro de las primeras 48 horas en 73 (92,4%). Hubo 34 pacientes que ingresaron en UCI, 18 de ellos (52,9%) por la propia bacteriemia y dentro de las primeras 48 horas en todos los casos. El resto ya estaba ingresado en UCI o ingresó por otros motivos. Como consecuencia directa de la bacteriemia, 34 pacientes (30,9%) precisaron soporte vasoactivo, 14 (12,7%) fueron intubados y conectados a VMI y 7 (6,4%) necesitaron pauta de hemodiálisis o hemodiafiltración en relación con la bacteriemia, casi todos dentro de las primeras 48 horas (32, 13 y 6 pacientes, respectivamente). En comparación con las bacteriemias de origen desconocido, biliar o urinario, las bacteriemias secundarias a foco respiratorio ingresaron en UCI con mayor frecuencia y precisaron soporte vasoactivo y VMI en mayor proporción. A parte de la sepsis grave y el shock séptico, 7 pacientes desarrollaron complicaciones secundarias a la bacteriemia: 2 endocarditis infecciosa (una de ellas sobre el cable del marcapasos con absceso aórtico asociado), una coagulación intravascular diseminada, una peritonitis, una meningitis aguda, un ectima gangrenoso y una hemorragia digestiva alta.

De todos los pacientes, 72 (65,5%) alcanzaron criterios de curación con una mediana de 19 días (RIC 9,75-23). De estos, 3 se curaron en las primeras 2 semanas, 31 en las primeras 3 semanas, 15 en el primer mes y 6 más allá del primer mes, con un máximo de 63 días. De las 9 bacteriemias persistentes, sólo hubo 4 curaciones, y de las 3 recurrentes, se curaron 2.

Al final del proceso, hubo 41 pacientes (37,3%) que fallecieron. En 32 casos, la bacteriemia fue la causa fundamental de la muerte (78,1% de los fallecidos, 29,1% del total), que se produjo en las primeras 48 horas en 18 pacientes (56,3% de las muertes atribuibles). Sólo uno de los pacientes fallecidos como causa directa de la bacteriemia no desarrolló criterios de sepsis grave, ya que la muerte fue consecuencia directa de la

rotura valvular secundaria a la endocarditis que desarrolló. De los 9 pacientes que fallecieron por otras causas, la bacteriemia fue un factor contribuyente en 6 de ellos, ya que los 3 restantes cumplían criterios de curación clínica en el momento de la muerte. La mortalidad global fue muy variable a lo largo de los años, mientras que la mortalidad atribuible fue más constante (Figura 10). Las curvas de ambas variables no mostraron una tendencia estadísticamente significativa ( $p=0,906$  y  $p=0,807$ , respectivamente).

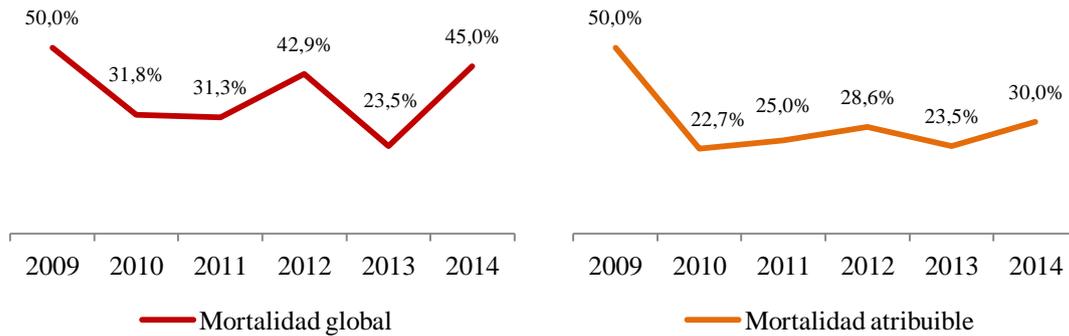


Figura 10. Evolución anual de la mortalidad global y atribuible.

La mortalidad se concentró en las primeras semanas. Así, de las 41 pacientes que fallecieron por cualquier causa, 25 lo hicieron en los primeros 7 días, lo que corresponde al 22,7% del total de pacientes y al 61,0% del total de muertes por cualquier causa (Figura 11). Del mismo modo, hubo 35 fallecimientos por cualquier causa en los primeros 28 días, 31,8% del total de pacientes y 85,4% del los fallecidos (Figura 11). En mortalidad atribuible ocurre algo similar aunque aun más marcado. De este modo, de las 32 muertes por bacteriemia, 23 se dieron en los primeros 7 días (71,9%) y 30 (93,8%) en los primeros 28 días (Figura 12).

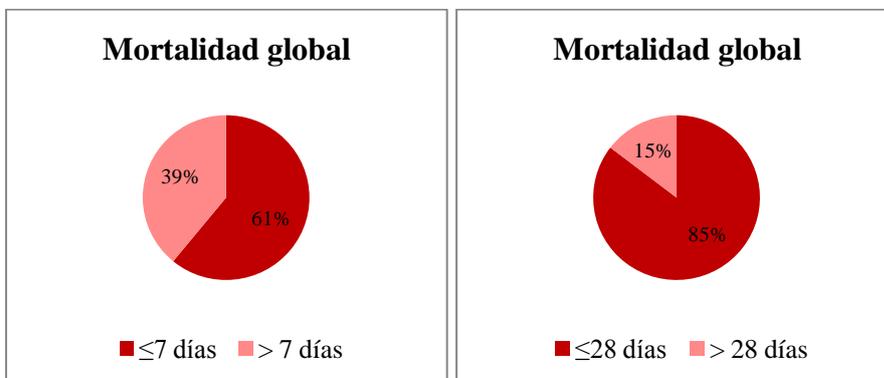


Figura 11. Porcentaje de muertes por cualquier causa dentro de los primeros 7 y 28 días.

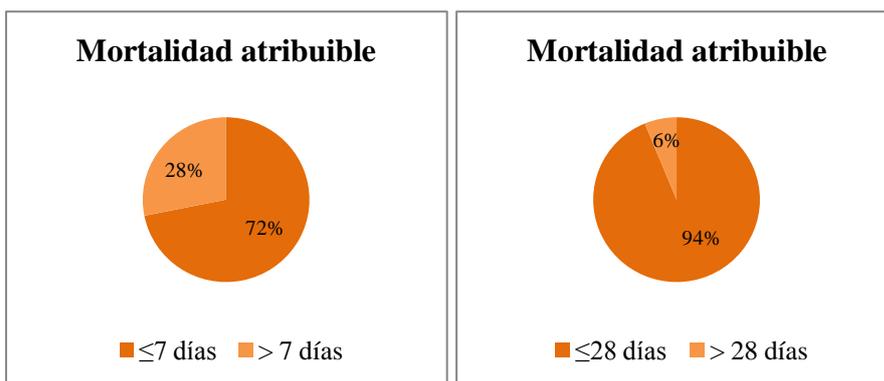


Figura 12. Porcentaje de muertes atribuibles dentro de los primeros 7 y 28 días.

## 7. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA MORTALIDAD

### 7.1. MORTALIDAD SEGÚN SEXO, EDAD Y SERVICIO DE INGRESO

De los 41 fallecimientos registrados, 32 (78,0%) fueron atribuibles a la propia bacteriemia por *P. aeruginosa*. Tanto la mortalidad cruda como la atribuible fueron mayores en los hombres que en las mujeres (38,9% frente a 34,2% y 29,2% frente a 28,9%), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 27). La edad media de los fallecidos por cualquier causa fue de 69,2 años (DE 15,1) mientras que la de los no fallecidos fue de 66,1 (DE 15,6) con una  $p=0,308$ . En contraposición, la edad media de los fallecidos por la bacteriemia fue de 71,75 años (13,5) frente a 65,42 (DE 15,9) de los no fallecidos, diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,049$ ). La mortalidad muestra una tendencia a aumentar con la edad, aunque al categorizar la edad en terciles, no se obtienen diferencias significativas en ninguno de los grupos. Sin embargo, aunque las diferencias entre terciles no son significativas de forma global, el RR se duplica a partir de los 62 años (IC95% 0,84-4,76) y asciende a 2,40 a partir de los 75 años (IC95% 1,04-5,55).

La mortalidad según servicio fue significativa en mortalidad global, pero no en atribuible. Medicina Interna fue el servicio con mayor número de bacteriemias, pero la mayor mortalidad se registró en UCI y en otros servicios médicos (61,9% y 40,0% frente a 24,0% en mortalidad cruda, y 42,9% y 34,0% frente a 20,0% en mortalidad atribuible, respectivamente). Dicha diferencia en la mortalidad global sólo fue

estadísticamente significativa al comparar UCI con Medicina Interna, con un RR de 2,58 (IC95% 1,19-5,59). Los servicios quirúrgicos tenían la menor proporción de fallecidos en ambas variables. Con respecto al diagnóstico de inicio, no hubo diferencias estadísticamente significativas en mortalidad cruda, lo que contrasta con la mortalidad atribuible, donde sí las hay (p=0,010). El motivo de ingreso con mayor mortalidad fue el de neoplasia, que fue 60,0% en ambos casos, con un RR para mortalidad atribuible de 1,95 (IC95% 1,05-3,64) en comparación con infección, que era la categoría de referencia.

Tabla 27. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según sexo, edad, servicio y motivo de ingreso.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Sexo			0,629				0,981	
Femenino	13/38	34,2		0,88 (0,52-1,49)	11/38	28,9		0,99 (0,54-1,83)
Masculino	28/72	38,9			21/72	29,2		
Edad (años) <sup>a</sup>			0,308				0,049	
Fallecidos	69,2 (15,1)				71,75 (13,5)			
No fallecidos	66,1 (15,6)				65,42 (15,9)			
Edad en terciles (años)			0,428				0,089	
≤61	11/37	29,7		1	6/37	16,2		1
62-75	14/37	37,8		1,27 (0,67-2,43)	12/37	32,4		2,00 (0,84-4,76)
≥76	16/36	44,4		1,49 (0,81-2,77)	14/36	38,9		2,40 (1,04-5,55)
Servicio de ingreso			0,014				0,079	
Medicina Interna	6/25	24,0		1	5/25	20,0		1
UCI	13/21	61,9		2,58 (1,19-5,59)	9/21	42,9		2,14 (0,85-5,41)
Servicios médicos	20/50	40,0		1,67 (0,77-3,62)	17/50	34,0		1,70 (0,71-4,07)
Servicios quirúrgicos	2/14	14,3		0,60 (0,14-2,56)	1/14	7,1		0,36 (0,05-2,76)
Diagnóstico de inicio			0,088				0,010	
Disfunción de órgano	11/25	44,0		1,24 (0,72-2,16)	6/25	24,0		0,78 (0,36-1,71)
Infección	23/65	35,4		1	20/65	30,8		1
Neoplasia	6/10	60,0		1,70 (0,93-3,10)	6/10	60,0		1,95 (1,05-3,64)
Otros	1/10	10,0		0,28 (0,04-1,87)	0/10	0,0		Indeterminado

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. a. Expresado en media (DE).

## 7.2. MORTALIDAD SEGÚN FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR *P. AERUGINOSA*

### 7.2.1. ANTECEDENTES DE CONTACTO CON EL SISTEMA SANITARIO Y PROCEDIMIENTOS EN EL MES PREVIO A LA BACTERIEMIA

Dentro de este grupo, no se encontró ningún factor asociado de forma estadísticamente significativa a un aumento de la mortalidad global (Tabla 28). En el caso de la mortalidad atribuible se objetivó que el antecedente de cirugía en el mes previo se

asociaba con un descenso en la misma. Dicho efecto protector de la cirugía sólo alcanza el nivel de significación estadística para la cirugía general, con la que no hubo ninguna muerte directamente relacionada con la bacteriemia. Los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular o a otros tipos de cirugía en el mes previo también tuvieron menor mortalidad atribuible que los pacientes sin dicho antecedente, aunque en este caso no fue significativo. El tipo de cirugía con mayor mortalidad global y atribuible fue la cirugía cardiovascular.

Tabla 28. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según factores de riesgo: antecedentes de contacto con el sistema sanitario y procedimientos en el mes previo a la bacteriemia.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Estancia en CCS			0,927				0,187	
Sí	24/65	36,9		0,98 (0,60- 1,60)	22/65	33,8		1,52 (0,80-2,90)
No	17/45	37,8			10/45	22,2		
Hospitalización			0,694				0,133	
Sí	24/67	64,2		0,91 (0,56-1,48)	17/67	23,9		0,64 (0,36-1,14)
No	17/43	60,5			16/43	37,2		
Estancia previa en UCI			0,781				0,165	
Sí	8/23	34,8		0,92 (0,49-1,71)	4/23	17,4		0,54 (0,21-1,39)
No	33/87	37,9			28/87	32,2		
Dispositivos			0,408				0,085	
Sí	26/75	34,7		0,81 (0,49-1,32)	18/75	24,0		0,60 (0,34-1,06)
No	15/35	42,9			14/35	40,0		
Hemodiálisis			>0,99				0,320	
Sí	1/4	25,0		0,66 (0,12-3,68)	0/4	0,0		
No	40/106	37,7			32/106	30,2		1,43 (1,26- 1,62)
Cirugía			0,258				0,032	
C. cardiovascular	4/8	50,0		1,25 (0,60-2,62)	2/8	25,0		0,73 (0,21-2,52)
C. general / digestiva	2/10	20,0		0,50 (0,14-1,77)	0/10	0,0		Indeterminado
Otras	1/7	14,3		0,36 (0,06-2,23)	1/7	14,3		0,42 (0,07-2,63)
No cirugía	34/85	40,0		1	29/85	34,1		1
Cirugía de trasplante			0,468				1,000	
Sí	4/8	50,0		1,38 (0,66-2,89)	2/8	25,0		0,85 (0,25-2,93)
No	37/102	36,3			30/102	29,4		
CPRE			0,628				1,000	
Sí	2/4	50,0		1,36 (0,49-3,74)	1/4	25,0		0,85 (0,15-4,79)
No	39/106	36,8			31/106	29,2		

CCS: centro de cuidados sanitarios. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. a. Expresado en mediana (rango intercuartil).

## 7.2.2. COMORBILIDAD E INMUNODEPRESIÓN

En las variables de comorbilidad e inmunodepresión, sí que se observaron algunas que se relacionaron con la mortalidad, tanto global como atribuible (Tabla 29, Tabla 30). El índice de Charlson y la clasificación de McCabe-Jackson están estrechamente relacionados con la mortalidad global y la atribuible (Tabla 29). La mediana del índice

de Charlson en los fallecidos por cualquier causa fue de 5 (RIC 3-6) frente a 2 (RIC 1-4) de los no fallecidos ( $p=0,009$ ). La mediana en los pacientes que fallecieron por la bacteriemia fue de 6 (RIC 3-6) y de 2 (RIC 1-4) en los no fallecidos, con una  $p=0,010$ . Este aumento significativo de la mortalidad global y atribuible se mantiene al clasificar el índice de Charlson en categorías por terciles. Con índices de Charlson por encima de 4 la mortalidad global se triplica (RR 2,93 [IC95% 1,54-5,58]) y la atribuible casi se cuadruplica (RR 3,77 [IC95% 1,68-8,48]). Las categorías 1 y 2 de de la clasificación de McCabe también presentan mayor mortalidad global y atribuible que la categoría 3, siendo estadísticamente significativas dichas diferencias.

Tabla 29. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según factores de riesgo: comorbilidad.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Índice de Charlson <sup>a</sup>			0,009				0,010	
Fallecidos	5 (3-6)				6 (3-6)			
No fallecidos	2 (1-4)				2 (1-4)			
Charlson en terciles			0,001				0,001	
≤2	9/44	20,5		1	6/44	13,6		1
3-4	11/31	35,5		1,73 (0,82-3,68)	8/31	25,8		1,89 (0,73-4,91)
≥5	21/35	60,0		2,93 (1,54-5,58)	18/35	51,4		3,77 (1,68-8,48)
McCabe-Jackson			0,002				0,028	
1	14/22	63,6		3,05 (1,62-5,77)	10/22	45,5		2,73 (1,25-5,95)
2	17/40	42,5		2,04 (1,06-3,94)	14/40	35,0		2,10 (0,98-4,49)
3	10/48	20,8		1	8/48	16,7		1

a. Expresado en mediana (rango intercuartil).

Los pacientes inmunodeprimidos presentaron mayor mortalidad global y atribuible, si bien sólo fue significativa esta última, con una RR de 2,08 (IC95% 1,03-4,20) (Tabla 30). Dentro de las variables incluidas en el grupo de inmunodepresión, los resultados son bastante heterogéneos. Ni la DM ni la presencia de neoplasias de órgano sólido tampoco mostraron una relación significativa con la mortalidad. Sin embargo, en los pacientes con diagnóstico de neoplasia hematológica sí que se observó un aumento significativo de la mortalidad, con un 66,7% de fallecidos por cualquier causa y 60,0% de fallecidos por la bacteriemia frente a 32,6% y 24,4%, respectivamente ( $p=0,011$  en ambos casos). El RR de muerte fue de 2,04 (IC95% 1,29-3,24) y de muerte atribuible 2,48 (IC95% 1,44-4,28). El uso de QT en el mes previo no mostró un aumento de la mortalidad global, pero sí de la mortalidad secundaria a la bacteriemia (50,0% frente a 25,0%,  $p=0,033$ ) con un RR de 2 (IC95% 1,12-3,58). El TCMH mostró una mayor mortalidad global (83,3% frente a 34,6%,  $p=0,026$ ) con un RR 2,41 (IC95% 1,54-3,76)

y también una mayor mortalidad atribuible (66,7% frente a 26,9%,  $p=0,048$ ) con un RR de 2,48 (IC95% 1,29-4,74). El antecedente de trasplante no parece estar relacionado con la mortalidad global ( $p=0,902$ ) ni con la mortalidad secundaria a la bacteriemia ( $p=122$ ). El uso de glucocorticoides en el mes previo sí se asoció con la mortalidad ( $p=0,004$ , RR 2,03 [IC95% 1,26-3,26]) y con la mortalidad atribuible ( $p=0,047$ , RR 1,75 [IC95% 0,99-3,11]), no así el uso previo de inmunosupresores.

Tabla 30. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según factores de riesgo: inmunodepresión.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Inmunodepresión			0,056				0,030	
Sí	29/65	44,6		1,67 (0,96-2,92)	24/65	36,9		2,08 (1,03-4,20)
No	12/45	26,7			8/45	17,8		
DM			0,421				0,123	
Sí	13/30	43,3		1,24 (0,75-2,05)	12/30	40,0		1,60 (0,90-2,86)
No	28/80	35,0			20/80	25,0		
Neoplasia sólida			0,845				0,647	
Sí	12/31	38,7		1,05 (0,62-1,79)	10/31	32,3		1,16 (0,62-2,16)
No	29/79	36,7			22/79	27,8		
Neoplasia hematológica			0,011				0,011	
Sí	10/15	66,7		2,04 (1,29-3,24)	9/15	60,0		2,48 (1,44-4,28)
No	31/95	32,6			23/95	24,2		
QT			0,222				0,033	
Sí	9/18	50,0		1,44 (0,84-2,47)	9/18	50,0		2,00 (1,12-3,58)
No	31/92	34,8			23/92	25,0		
TOS			0,902				0,122	
Corazón	4/9	44,4		1,19 (0,55-2,59)	3/9	33,3		1,05 (0,40-2,76)
Hígado	1/3	33,3		0,89 (0,18-4,52)	0/3	0,0		Indeterminado
Pulmón	1/5	20,0		0,54 (0,09-3,15)	0/5	0,0		Indeterminado
Riñón	1/2	50,0		1,34 (0,33-5,49)	0/2	0,0		Indeterminado
No trasplante	34/91	37,4		1	29/91	31,9		1
TCMH			0,026				0,048	
Sí	5/6	83,3		2,41 (1,54-3,76)	4/6	66,7		2,48 (1,29-4,74)
No	35/104	34,6			28/104	26,9		
Glucocorticoides			0,004				0,047	
Sí	22/40	55,0		2,03 (1,26-3,26)	16/40	40,0		1,75 (1,01-3,11)
No	19/70	27,1			16/70	22,9		
Inmunosupresores			0,479				0,581	
Sí	12/28	42,9		1,21 (0,72-2,03)	7/28	25,0		0,82 (0,40-1,68)
No	29/82	35,4			25/82	30,5		

DM: diabetes mellitus. QT: quimioterapia. TOS: trasplante de órgano sólido. TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

### 7.3. MORTALIDAD SEGÚN ÁMBITO, FOCO Y GRAVEDAD DE LA BACTERIEMIA

Las bacteriemias con mayor mortalidad global fueron las comunitarias, con un 40,0% frente al 35,7% y 37,3% de las ACS y las nosocomiales, respectivamente. Sin embargo,

las bacteriemias ACS fueron las que se asociaron a mayor mortalidad atribuible, con un 37,5% frente al 33,3% de las bacteriemias comunitarias y el 25,4% de las nosocomiales (Tabla 31). Dichas diferencias no fueron significativas en ninguno de los 3 tipos de bacteriemias. Con respecto al foco, la mayor mortalidad fue en los pacientes cuya bacteriemia se originó en un foco respiratorio (60,0% de mortalidad global y 56,0% de mortalidad atribuible) y abdominal (54,5% y 36,4%, respectivamente) mientras que el urinario fue el foco en el que se detectó menor mortalidad (12,0% global y 8,0% atribuible). Dichas diferencias entre focos fueron significativas tanto en mortalidad global ( $p=0,010$ ) como en atribuible ( $p=0,004$ ). Para calcular la medida del efecto, se usó como referencia la bacteriemia de origen urinario por ser la que presentaba menor mortalidad. Como resultado, los tipos de bacteriemia con mayor mortalidad global fueron la bacteriemia primaria y las secundarias a foco abdominal y respiratorio, con un RR de muerte por cualquier causa de 3,47 (IC95% 1,09-11,1), 4,55 (IC95% 1,38-15,0) y 5,00 (IC95% 1,65-15,2), respectivamente. Sin embargo, en muerte atribuible, el único foco con un RR cuyo intervalo es significativo es el respiratorio (RR 7,00 [IC95% 1,77-27,7]).

Tabla 31. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según ámbito y foco del episodio de bacteriemia.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Ámbito			0,962				0,560	
Comunitaria	6/15	40,0		1	5/15	33,3		1
ACS	10/28	35,7		0,89 (0,40-1,98)	10/28	35,7		1,07 (0,45-2,56)
Nosocomial	25/67	37,3		0,93 (0,47-1,87)	17/67	25,4		0,76 (0,33-1,74)
Foco			0,010				0,004	
Primaria	10/24	41,7		3,47 (1,09-11,1)	8/24	33,3		4,17 (0,98-17,7)
Asociada a CVC	1/5	20,0		1,67 (0,21-12,9)	0/5	0,0		Indeterminado
Abdominal	6/11	54,5		4,55 (1,38-15,0)	4/11	36,4		4,55 (0,97-21,3)
Biliar	4/14	28,6		2,38 (0,62-9,2)	3/14	21,4		2,68 (0,51-14,2)
Piel y partes blandas	1/5	20,0		1,67 (0,21-12,9)	1/5	20,0		2,50 (0,28-22,6)
Respiratorio	15/25	60,0		5,00 (1,65-15,2)	15/25	56,0		7,00 (1,77-27,7)
Urinario	3/25	12,0		1	2/25	8,0		1

ACS: asociada a cuidados sanitarios. CVC: catéter venoso central.

La gravedad de los episodios de bacteriemia se asoció estrechamente con la mortalidad (Tabla 32). La mediana del índice de Pitt en los pacientes que fallecieron fue de 4 (RIC 2-8) mientras, siendo de 1 (RIC 1-3) en los supervivientes, con una  $p<0,001$ . Con respecto a la mortalidad atribuible, la mediana fue de 5 (RIC 3-8) en los fallecidos en comparación con 2 (RIC 1-3) en los supervivientes, con una  $p<0,001$ . Dicha relación también fue significativa ( $p<0,001$ ) para el índice de Pitt distribuido en terciles, con un

claro aumento de la mortalidad a medida que aumenta el índice de Pitt, siendo la mortalidad global de 70,3% para Pitt >3 y la atribuible 64,9%. El RR de muerte global para índices mayores de 3 es de 4,92 (IC95% 2,28-10,6) y de mortalidad atribuible es de 9,08 (IC95% 2,98-27,7).

Tabla 32. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según gravedad del episodio de bacteriemia: índice de Pitt.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Índice de Pitt <sup>a</sup>			<0,001				<0,001	
Fallecidos	4 (2-8)				5 (3-8)			
No fallecidos	1 (1-3)				2 (1-3)			
Pitt en terciles			<0,001				<0,001	
≤1	6/42	14,3		1	3/42	7,1		1
2-3	9/31	29,0		2,03 (0,81-5,11)	5/31	16,1		2,26 (0,58-8,75)
≥4	26/37	70,3		4,92 (2,28-10,6)	24/37	64,9		9,08 (2,98-27,7)

Casi todos los parámetros de laboratorio que se recogieron mostraron una relación significativa con la mortalidad, tanto la global como la atribuible (Tabla 33.1 y 33.2). La mediana de lactato fue de 5 mmol/L (RIC 2-13) en los fallecidos y 1,9 mmol/L (RIC 1,7-4,1) en los supervivientes (p=0,023), siendo estos valores 6,8 mmol/L (RIC 3,7-14,5) y 2 mmol/L (RIC 1,7-4), respectivamente para la mortalidad atribuible (p=0,003). Para cifras de 5 mmol/L o más, la mortalidad global fue 70,6% (p=0,016), con un RR de 3,53 (IC95% 1,23-10,2), y la atribuible 64,7% (p=0,002), con RR de 9,71 (IC95% 1,41-66,6). La creatinina también mostró una relación directamente proporcional con la probabilidad de muerte, con una mediana de 1,85 mg/mL (RIC 1,3-2,3) en fallecidos por cualquier causa frente a 1,2 mg/mL (RIC 0,8-1,6) en no fallecidos (p<0,001). La mediana en los fallecimientos por bacteriemia fue de 1,9 mg/dL (RIC 1,6-2,4) y 1,2mg/dL (RIC 0,8-1,6) en no fallecidos por bacteriemia (p<0,001). Para cifras de creatinina por encima de 1,7 mg/dL, el RR de muerte fue 2,89 (IC95% 1,41-5,90) y de muerte atribuible 6,03 (IC95% 1,96-18,6). La PCR mostró una tendencia similar al resto de parámetros con respecto a la mortalidad, pero fue el único parámetro de laboratorio que no alcanzó la significación estadística. Los neutrófilos y las plaquetas tuvieron una relación inversamente proporcional con la mortalidad, que disminuía conforme se incrementaban las cifras de las 3 variables, siempre de forma significativa (Tabla 33). En el caso de los neutrófilos, la presencia de cifras por encima de 3.300 células/mm<sup>3</sup> se asoció a una reducción relativa del riesgo de muerte del 44% (RR 0,56 [IC95% 0,32-0,95]) y de muerte atribuible del 33% (RR 0,67 [IC95% 0,36-1,24]). Cuando dichas

cifras se encontraban por encima de 11.500 células/mm<sup>3</sup>, los RR fueron 0,37 (IC95% 0,19-0,73) y 0,30 (IC95% 0,12-0,74), respectivamente. La neutropenia grave (cifras por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup>) incrementaba de forma significativa la mortalidad, que ascendía casi al doble en mortalidad global y al triple en atribuible, con RR 2,00 (IC95% 1,27-3,17) y 2,87 (IC95% 1,71-4,79), respectivamente. Con las plaquetas ocurre lo mismo, con una reducción relativa del riesgo de muerte global y atribuible en torno al 50% a partir de 93.000 (RR 0,51 [IC95% 0,29-0,90] y 0,49 [IC95% 0,25-0,94], respectivamente). La presencia de coagulopatía en el momento de la bacteriemia también fue un factor asociado a la mortalidad, con mortalidad global de 56,7% frente a 26,2% (p=0,005, RR 2,16 [IC95% 1,28-3,65]), y con mortalidad atribuible de 50,0% frente a 18,0%, respectivamente (p=0,002, RR 2,77 [IC95% 1,46-5,28]). Los pacientes cuyos hemocultivos fueron positivos en las primeras 24 horas no presentaron una mortalidad significativamente mayor, ni en mortalidad global ni en atribuible.

Tabla 33.1. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según gravedad del episodio de bacteriemia: parámetros de laboratorio.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Lactato (mmol/L) <sup>a, b</sup>			0,023				0,003	
Fallecidos	5 (2-13)				6,8 (3,7-14,5)			
No fallecidos	1,9 (1,7-4,1)				2 (1,7-4)			
Lactato en terciles			0,016				0,002	
≤1,8	3/15	20,0		1	1/15	6,7		1
1,9-4,9	8/18	44,4		2,22 (0,71-6,92)	5/18	27,8		4,17 (0,54-31,9)
≥5,0	12/17	70,6		3,53 (1,23-10,2)	11/17	64,7		9,71 (1,41-66,6)
Creatinina (mg/dL) <sup>a, c</sup>			<0,001				<0,001	
Fallecidos	1,85 (1,3-2,3)				1,9 (1,6-2,4)			
No fallecidos	1,2 (0,8-1,6)				1,2 (0,8-1,6)			
Creatinina en terciles			0,002				<0,001	
≤1,0	7/33	21,2		1	3/33	9,1		1
1,1-1,7	10/36	27,8		1,31 (0,56-3,04)	10/36	27,8		3,06 (0,92-10,2)
≥1,8	19/31	61,3		2,89 (1,41-5,90)	17/31	54,8		6,03 (1,96-18,6)
PCR (mg/dL) <sup>a, d</sup>			0,148				0,071	
Fallecidos	206 (96-250)				216 (124-250)			
No fallecidos	122,2 (36-224)				114 (38-217)			
PCR en terciles			0,300				0,118	
≤95,7	5/19	26,3		1	3/19	15,8		1
95,8-207	7/20	35,0		1,33 (0,51-3,48)	5/20	25,0		1,58 (0,44-5,73)
≥207,1	10/20	50,0		1,90 (0,80-4,54)	9/20	45,0		2,85 (0,91-8,96)
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>			0,018				0,059	
Fallecidos	2,6 (4,2-10,8)				2,9 (0,22-10,2)			
No fallecidos	10,1 (4,4-17,7)				9,4 (2,7-17,7)			
Neutrófilos en terciles			0,004				0,014	
≤3,2	21/36	58,3		1	16/36	44,4		1
3,3-11,5	12/37	32,4		0,56 (0,32-0,95)	11/37	29,7		0,67 (0,36-1,24)
≥11,6	8/37	21,6		0,37 (0,19-0,73)	5/37	13,5		0,30 (0,12-0,74)
Neutropenia grave			0,015				0,001	
Sí	11/17	64,7		2,00 (1,27-3,17)	11/17	64,7		2,87 (1,71-4,79)
No	30/93	32,3			21/72	22,6		

Tabla 343.2. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según gravedad del episodio de bacteriemia: parámetros de laboratorio.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Plaquetas ( $10^3/\text{mm}^3$ ) <sup>a</sup>			0,006				0,006	
Fallecidos	90 (49-168)				86 (38-155)			
No fallecidos	176 (113-257)				175 (106-249)			
Plaquetas en terciles			0,006				0,002	
≤92	21/36	58,3		1	18/36	50,0		1
93-187	11/37	29,7		0,51 (0,29-0,90)	9/37	24,3		0,49 (0,25-0,94)
≥188	9/37	24,3		0,42 (0,22-0,78)	5/37	13,5		0,27 (0,11-0,65)
Coagulopatía <sup>e</sup>			0,005				0,002	
Sí	17/30	56,7		2,16 (1,28-3,65)	15/30	50,0		2,77 (1,46-5,28)
No	17/61	26,2			11/61	18,0		
Tiempo de hemocultivos positivos			0,717				0,568	
<24 horas	7/17	41,2		1,13 (0,60-2,11)	6/17	35,3		1,26 (0,61-2,60)
>24 horas	34/93	36,6			26/93	28		

PCR: proteína C reactiva. a. Expresado en mediana (rango intercuartil). b. Datos obtenidos de 50 pacientes. c. Datos obtenidos de 100 pacientes. d. Datos obtenidos de 59 pacientes. e. Datos obtenidos de 91 pacientes.

#### 7.4. MORTALIDAD SEGÚN PATRÓN DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS DE LAS CEPAS DE *P. aeruginosa*

Al valorar la posible relación de la resistencia a los antibióticos con la mortalidad, no se observó que ninguno de ellos se asociase de forma individual, ni en mortalidad cruda ni en mortalidad atribuible (Tabla 35). Del mismo modo, la medida del efecto sobre la misma fue no significativa en todos los casos. Se observó que las cepas MDR presentaban mayor mortalidad global (50,0%, frente a 31,1%,  $p=0,049$ ) con un RR de 0,62 (IC95% 0,39-0,99). Sin embargo, dicha relación no se repetía con la mortalidad atribuible (33,3% frente a 27,0%,  $p=0,494$ ).

Tabla 35. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según patrón de sensibilidad a los antibióticos de las cepas.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Amikacina			>0,99				>0,99	
Sensible	36/97	37,1		0,96 (0,46-2,01)	28/97	28,9		0,94 (0,39-2,25)
Resistente	5/13	38,5			4/13	30,8		
Cefepime			0,071				0,295	
Sensible	27/83	32,5		0,63 (0,39-1,01)	22/83	26,5		0,72 (0,39-1,32)
Resistente	14/27	51,9			10/27	37,0		
Ceftazidima			0,128				0,413	
Sensible	31/91	34,1		0,65 (0,39-1,08)	25/91	27,5		0,75 (0,38-1,47)
Resistente	19/19	52,6			7/19	36,8		
Ciprofloxacino			0,483				0,687	
Sensible	24/69	34,8		0,84 (0,52-1,36)	21/69	30,4		1,13 (0,61-2,11)
Resistente	17/41	41,5			11/41	26,8		
Colistina			0,361				0,278	
Sensible	38/107	35,5		0,36 (0,28-0,46)	29/107	27,1		0,27 (0,20-0,37)
Resistente	1/1	100			1/1	100		
Imipenem			0,489				0,383	
Sensible	31/87	35,6		0,82 (0,48-1,41)	27/87	31,0		1,43 (0,62-3,29)
Resistente	10/23	43,5			5/23	21,7		
Meropenem			0,239				0,721	
Sensible	30/87	34,5		0,72 (0,43-1,21)	26/87	29,9		1,15 (0,54-2,45)
Resistente	11/23	47,8			6/23	26,1		
P/T			>0,99				>0,99	
Sensible	38/103	36,9		0,86 (0,35-2,1)	30/103	29,1		1,02 (0,30-3,42)
Resistente	3/7	42,9			2/7	28,6		
Tobramicina			0,067				0,419	
Sensible	29/87	33,3		0,61 (0,38-0,99)	24/87	27,6		0,76 (0,40-1,45)
Resistente	12/22	54,5			8/22	36,4		
Cepa			0,049				0,494	
No MDR	23/74	31,1		0,62 (0,39-0,99)	20/74	27,0		0,81 (0,45-1,47)
MDR	18/36	50,0			12/36	33,3		

P/T: piperacilina/tazobactam. MDR: *multidrug-resistant*.

## 7.5. MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO UTILIZADO

### 7.5.1. MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO

En el análisis univariante de nuestra muestra no se observó relación entre el uso de tratamiento antibiótico empírico y la mortalidad, ni siquiera cuando se dividía en tratamiento empírico adecuado e inadecuado (Tabla 36). En fallecidos por cualquier causa, el uso tratamiento antibiótico empírico adecuado se asoció con una mortalidad de 39,4% frente a 34,1% del tratamiento empírico inadecuado ( $p=0,573$ ). En muerte secundaria a la bacteriemia el uso de tratamiento empírico adecuado también tuvo mayor mortalidad que el uso de tratamiento empírico inadecuado (31,8% frente a 25,0%), de nuevo no significativo ( $p=0,441$ ). El uso de antibióticos con espectro frente a *P. aeruginosa*, independientemente del patrón de sensibilidad de la misma, tampoco

se asociaba a la mortalidad global ni a la mortalidad atribuible. Analizando el uso de los principales antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* de forma individual, podemos ver que el uso de ninguno de ellos se asoció de forma significativa con la mortalidad global ni con la mortalidad atribuible. El uso de antibióticos sin actividad frente a *P. aeruginosa* tampoco tuvo repercusión sobre la mortalidad. El número de antibióticos adecuados usados en tratamiento empírico no tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad global ni sobre la mortalidad atribuible.

Tabla 36. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según tratamiento antibiótico utilizado: tratamiento empírico.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
AE			>0,99				>0,99	
Sí	39/105	37,1		0,93 (0,31-2,8)	31/105	29,5		1,48 (0,25-8,73)
No	2/5	40,0			1/5	20,0		
AE con actividad intrínseca			0,160				0,314	
Sí	35/86	40,7		1,63 (0,78-3,41)	27/86	31,4		1,51 (0,65-3,49)
No	6/24	25			5/24	20,8		
P/T			0,748				0,891	
Sí	10/25	40,0		1,10 (0,63-1,91)	7/25	28,0		0,95 (0,47-1,94)
No	31/85	36,5			25/85	29,4		
Cefalosporinas			0,408				0,670	
Sí	1/6	16,7		0,43 (0,07-2,64)	1/6	16,7		0,56 (0,09-3,43)
No	40/104	38,5			31/104	29,8		
Carbapenémicos			0,175				0,441	
Sí	19/42	45,2		1,40 (0,87-2,26)	14/42	33,3		1,26 (0,70-2,26)
No	22/68	32,4			18/68	26,5		
Fluorquinolonas			0,207				0,062	
Sí	12/25	48,0		1,41 (0,85-2,33)	11/25	44,0		1,78 (1,00-3,17)
No	29/85	34,1			21/85	24,7		
Aminoglucósidos			0,125				0,326	
Sí	7/12	58,3		1,68 (0,97-2,91)	5/12	41,7		1,51 (0,72-3,18)
No	34/98	34,7			27/98	27,6		
Colistina			>0,99				>0,99	
Sí	2/5	40,0		1,08 (0,36-3,24)	1/5	20,0		0,68 (0,11-4,01)
No	39/105	37,1			31/105	29,5		
Tratamiento empírico adecuado			0,573				0,441	
Sí	26/66	39,4		1,16 (0,70-1,92)	21/66	31,8		1,27 (0,68-2,37)
No	15/44	34,1			11/44	25,0		
Nº de AE adecuados <sup>a</sup>			0,526				0,747	
Fallecidos	1 (0-1)				1 (0-1)			
No fallecidos	1 (0-1)				1 (0-1)			
Nº de AE adecuados en terciles			0,640				0,695	
0	15/44	34,1		1	11/44	25,0		1
1	18/49	36,7		1,08 (0,62-1,87)	15/49	30,6		1,22 (0,63-2,38)
≥2	8/17	47,1		1,38 (0,72-2,65)	6/17	35,3		1,41 (0,62-3,21)

P/T: piperacilina/tazobactam. a. Expresado en mediana (RIC). AE: antibiótico empírico.

- **Estudio de la mortalidad según el tratamiento empírico empleado excluyendo los pacientes con evolución fulminante**

Para eliminar un posible sesgo motivado por el curso fulminante de algunos episodios independientemente del tratamiento, se realizó un estudio excluyendo todos aquellos pacientes que fallecieron en las primeras 72 horas tras la detección de la bacteriemia. Al excluir estos pacientes, se observa cómo se invierte la tendencia a una mayor mortalidad global y atribuible con el uso de tratamiento empírico y de tratamiento empírico adecuado (Tabla 37). El uso de tratamiento empírico se asociaba con una mortalidad global de 37,1% y atribuible de 29,5%. Tras excluir las muertes en las primeras 72 horas, dichos valores pasan a ser 19,5% y 9,8% respectivamente. Con respecto al uso de tratamiento empírico adecuado, las cifras de mortalidad global y atribuible pasan de 39,4% y 31,8% al analizar todos los casos a 20,0% y 10,0%, respectivamente, al analizar sólo los pacientes que sobreviven más de 72 horas. Con los RR sucede lo mismo, pasando de valores por encima de 1 a valores <1 (protectores), aunque las diferencias no fueron significativas.

Tabla 37. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según tratamiento antibiótico utilizado: tratamiento empírico. Análisis de subgrupo de pacientes con supervivencia >72 horas tras la bacteriemia.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Uso de antibiótico empírico			0,275				0,429	
Sí	16/82	19,5		0,49 (0,15-1,56)	8/82	9,8		0,49 (0,08-3,17)
No	2/5	40,0			1/5	20,0		
Tratamiento empírico adecuado			0,854				>0,99	
Sí	10/50	20,0		0,93 (0,41-2,12)	5/50	10,0		0,93 (0,27-3,21)
No	8/37	21,6			4/37	10,8		

- **Estudio estratificado de la mortalidad según el tratamiento empírico empleado**

Para conocer el grado de interacción entre diferentes variables y el tratamiento empleado, se llevó a cabo un análisis estratificado de la mortalidad en función del grado de comorbilidad (índice de Charlson), del foco de origen y de la gravedad de los episodios de bacteriemia (índice de Pitt). En la Tabla 38 y Tabla 39 se pueden observar los RR globales y ajustados por Charlson y Pitt. No se muestran los RR ajustados por

foco porque no hubo ninguno significativo y muchos no eran calculables porque la muestra era insuficiente en alguna de las características.

En la estratificación de la mortalidad global (Tabla 38), el uso de tratamiento empírico no mostró interacción con ninguna de las 3 variables. La mortalidad global asociada al uso empírico de P/T sí mostró verse afectada por la puntuación en los índices de Charlson ( $p=0,027$ ) y Pitt ( $p=0,032$ ). Según esto, su uso como tratamiento empírico se asociaba a una menor mortalidad en pacientes con alta comorbilidad (Charlson  $\geq 3$ ) y con episodios de bacteriemia muy graves (Pitt  $\geq 4$ ), con RR 0,72 y 0,64 respectivamente. Sin embargo, el RR de muerte por cualquier causa aumentaba en las categorías complementarias de ambas variables (RR 3,11 para Charlson  $< 3$  y 1,93 para Pitt  $< 4$ ). En el caso de los carbapenémicos, también se pudo observar la presencia de interacción significativa con el índice de Charlson ( $p=0,008$ ). En este caso, ocurría al contrario que con P/T, ya que el uso empírico de carbapenémicos en pacientes con Charlson  $< 3$  se asociaba con una reducción de la mortalidad global (RR 0,24), mientras que en pacientes con Charlson de 3 ó más el RR era 1,86. No hubo interacción entre el uso empírico de carbapenémicos y el índice de Pitt. El tratamiento empírico con fluorquinolonas no mostró interacciones en el análisis estratificado. El uso de tratamiento empírico adecuado tampoco se veía influenciada por el grado de comorbilidad o la gravedad del episodio de bacteriemia.

Tabla 38. Estratificación de la mortalidad global del tratamiento empírico y del uso empírico de P/T, carbapenémicos y fluorquinolonas en función de los índices de Charlson y Pitt en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Mortalidad global	RR global	RR estratificado por Charlson		p interacción	RR estratificado por Pitt		p interacción
		<3 (n=44)	$\geq 3$ (n=66)		<4 (n=73)	$\geq 4$ (n=37)	
Uso de antibiótico empírico	0,93	0,80	0,48	0,412	0,81	0,69	0,573
Uso empírico de P/T	1,10	3,11	0,72	0,027	1,93	0,64	0,032
Uso empírico de carbapenémicos	1,40	0,24	1,86	0,008	1,58	1,13	0,849
Uso empírico de fluorquinolonas	1,41	2,13	1,36	0,740	0,36	1,35	0,074
Uso de TEA	1,16	1,39	1,08	0,788	0,81	0,87	0,827

P/T: piperacilina/tazobactam. TEA: tratamiento empírico adecuado.

Al estratificar la mortalidad atribuible (Tabla 39), podemos ver que existe una interacción significativa entre el índice de Charlson y el uso empírico de P/T y

carbapenémicos, como se había observado en mortalidad global. En pacientes con baja comorbilidad (Charlson <3), el RR para el uso de P/T era 3,89 mientras que para el uso de carbapenémicos no era calculable por ausencia de eventos en dicho grupo. De manera opuesta, en pacientes con alta comorbilidad (Charlson ≥3), el RR para el uso de P/T era 0,57, siendo 1,69 para el uso de carbapenémicos. En los episodios de bacteriemia con índice de Pitt <4 en los que se usó fluorquinolonas de forma empírica no se observó ningún fallecimiento, mientras que cuando el índice de Pitt era ≥4, el RR de muerte asociada a la bacteriemia con el uso empírico de fluorquinolonas era de 1,56 (p=0,037). Al igual que se observó en mortalidad global, el efecto del uso de tratamiento empírico adecuado o inadecuado tampoco se vio influenciado de forma significativa por el índice de Charlson ni por el de Pitt.

Tabla 39. Estratificación de la mortalidad atribuible del tratamiento empírico y del uso empírico de P/T, carbapenémicos y fluorquinolonas en función de los índices de Charlson y Pitt en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Mortalidad atribuible	RR global	RR estratificado por Charlson		p interacción	RR estratificado por Pitt		p interacción
		<3 (n=44)	≥3 (n=66)		<4 (n=73)	≥4 (n=37)	
Uso de antibiótico empírico	1,48	Indeterminado	0,39	0,140	Indeterminado	0,64	0,292
Uso empírico de P/T	0,95	3,89	0,57	0,017	1,29	0,71	0,314
Uso empírico de carbapenémicos	1,26	Indeterminado	1,69	0,014	1,81	0,94	0,403
Uso empírico de fluorquinolonas	1,78	2,67	1,81	0,975	Indeterminado	1,56	0,037
Uso de TEA	1,27	3,46	1,04	0,272	0,92	0,78	0,531

P/T: piperacilina/tazobactam. TEA: tratamiento empírico adecuado.

### 7.5.2. MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO

El uso de tratamiento dirigido, independientemente de si era o no adecuado, tuvo una mortalidad menor que la ausencia de tratamiento, siendo esta del 25,3% frente a 94,7% en cualquier causa de muerte y 15,4% frente a 94,7% en muertes secundarias a la bacteriemia con p<0,001 en ambos casos (Tabla 40). Cuando se compara el tratamiento dirigido adecuado frente al inadecuado se observa cómo el uso dirigido de al menos un antibiótico con actividad frente a la cepa de *P. aeruginosa* causante de la bacteriemia, la mortalidad es menor que cuando se utiliza un antibiótico inadecuado (26,2% frente a 73,1%) con un RR 0,36 (IC95% 0,23-0,55). Lo mismo sucede con la mortalidad atribuible, que se encuentra en torno a 15,5% cuando se utiliza algún antibiótico

adecuado y 73,1% cuando son inadecuados, con un RR de muerte atribuible de 0,21 (IC95% 0,12-0,37).

Al analizar los antibióticos de forma individual, el empleo de P/T en el tratamiento dirigido por el antibiograma se asoció significativamente a menor mortalidad, tanto global (20,7% frente a 43,2%,  $p=0,031$ ) como atribuible (6,9% frente a 37,0%,  $p=0,002$ ). P/T se asocia a una reducción relativa de la mortalidad global del 52,0% (RR 0,48 [IC95% 0,23-0,99]) y de la mortalidad atribuible del 81,0% (RR 0,19 [IC95% 0,05-0,73]). El NNT fue 4 para mortalidad global y 3 para mortalidad atribuible. El uso de fluorquinolonas en tratamiento empírico también está asociada a una reducción de la mortalidad global (19,4% cuando se usaron frente a 44,3%,  $p=0,015$ ) con un RR 0,44 (IC95% 0,2-0,93) y un NNT de 4. Sin embargo, en mortalidad atribuible no logra alcanzar la significación estadística (16,1% frente a 34,2% con  $p=0,061$ ). El resto de antibióticos evaluados no mostraron relación con la mortalidad en el análisis univariante.

El número de antibióticos adecuados utilizados en tratamiento dirigido se relacionó con la mortalidad (Tabla 40). Si se compara la mediana, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en mortalidad global ni en mortalidad atribuible. Sin embargo, en las categorías según el número de antibióticos sí se objetiva relación. Los pacientes en los que no se utilizó ningún antibiótico dirigido adecuado presentaban una mortalidad global y atribuible de de 73,1%. Con el uso de un solo antibiótico dirigido adecuado la mortalidad total fue de 24,1% y la atribuible 12,1%, con una reducción relativa del riesgo de muerte del 67% (RR 0,33 [IC95% 0,20-0,55]) y de muerte atribuible de 83% (RR 0,17 [IC95% 0,08-0,34]). En los pacientes en los que se usaron 2 o más antibióticos dirigidos adecuados, la mortalidad global fue 30,8%, con una reducción del riesgo del 58% (RR 0,42 [IC95% 0,23-0,78]) y la mortalidad atribuible 23,1% con una reducción del riesgo del 68% (RR 0,32 [IC95% 0,15-0,66]). Según esto, el grupo con menor mortalidad, tanto global como atribuible, fue el de los pacientes en los que sólo se empleó un antibiótico adecuado ( $p<0,001$ ).

Los pacientes en los que se llevaron a cabo procedimientos destinados al control del foco presentaron un 18,5% de mortalidad global y un 11,1% de mortalidad atribuible, comparada con 43,4% y 34,9% en los pacientes en los que no se llevaron a cabo dichos

procedimientos, respectivamente. En ambos casos las diferencias fueron significativas, con  $p=0,02$  para mortalidad global y  $p=0,018$  para la atribuible. El RR de muerte global fue de 0,43 (IC95% 0,19-0,98) con un NNT de 5. Para muerte por bacteriemia el RR fue 0,32 (IC95% 0,32-0,96) y el NNT 4 (Tabla 40).

Tabla 40. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según el tratamiento dirigido empleado.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
AD			<0,001				<0,001	
Sí	23/91	25,3		0,27 (0,18-0,39)	14/91	15,4		0,16 (0,10-0,27)
No	18/19	94,7			18/19	94,7		
P/T			0,031				0,002	
Sí	6/29	20,7		0,48 (0,23-0,99)	2/29	6,9		0,19 (0,05-0,73)
No	35/81	43,2			30/81	37,0		
Cefalosporinas			>0,99				>0,99	
Sí	4/12	33,3		0,88 (0,38-2,04)	3/12	25,0		0,84 (0,30-2,36)
No	37/98	37,8			29/98	29,6		
Carbapenémicos			0,897				0,855	
Sí	12/33	36,4		0,97 (0,57-1,65)	10/33	30,3		1,01 (0,57-1,98)
No	29/77	37,7			22/77	28,6		
Fluorquinolonas			0,015				0,061	
Sí	6/31	19,4		0,44 (0,2-0,93)	5/31	16,1		0,47 (0,20-1,11)
No	35/79	44,3			27/79	34,2		
Aminoglucósidos			>0,99				0,671	
Sí	2/7	28,6		0,76 (0,23-2,5)	1/7	14,3		0,48 (0,08-2,98)
No	38/103	37,9			31/103	30,1		
Colistina			0,759				>0,99	
Sí	5/12	41,7		1,13 (0,55-2,33)	3/12	25,0		0,85 (0,30-2,36)
No	36/98	36,7			29/98	29,6		
Otros AD			0,533				0,504	
Sí	3/11	27,3		0,71 (0,26-1,93)	2/11	18,2		0,60 (0,17-2,18)
No	38/99	38,4			30/99	30,3		
Tratamiento dirigido adecuado			<0,001				<0,001	
Sí	22/84	26,2		0,36 (0,23-0,55)	13/84	15,5		0,21 (0,12-0,37)
No	19/26	73,1			19/26	73,1		
Nº de AD adecuados <sup>a</sup>			0,580				0,599	
Fallecidos	1 (0-1)				1 (0-1)			
No fallecidos	1 (1-2)				1 (1-2)			
Nº de AD adecuados en terciles			<0,001				<0,001	
0	19/26	73,1		1	19/26	73,1		1
1	14/58	24,1		0,33 (0,20-0,55)	7/58	12,1		0,17 (0,08-0,34)
≥2	8/26	30,8		0,42 (0,23-0,78)	6/26	23,1		0,32 (0,15-0,66)
Control del foco			0,020				0,018	
Sí	5/22	18,5		0,43 (0,19-0,98)	3/27	11,1		0,32 (0,32-0,96)
No	36/83	43,4			29/83	34,9		

P/T: piperacilina/tazobactam. a. Expresado en mediana (RIC). AD: antibiótico dirigido.

- **Estudio estratificado de la mortalidad según el tratamiento dirigido empleado**

En el análisis estratificado de la mortalidad global asociadas al tratamiento dirigido (Tabla 41), podemos observar cómo el uso de tratamiento dirigido no mostraba interacción con los índices de Charlson ni de Pitt. La mortalidad asociada al uso dirigido de P/T sí se modificaba en función de la puntuación en dichos índices y de forma similar a como lo hacía el tratamiento empírico, con un mortalidad global significativamente menor en los pacientes con Charlson  $\geq 3$  (RR 0,30;  $p=0,026$ ) y Pitt  $\geq 4$  ( $p=0,003$ ), aunque en este último caso el RR no se puede calcular por no haber ninguna muerte atribuible en los pacientes en los que se usó P/T. El uso dirigido de carbapenémicos y fluorquinolonas no mostraron interacciones con los índices mencionados. El efecto del uso de un tratamiento dirigido adecuado sobre la mortalidad global no se vio influenciado por el grado de comorbilidad, pero sí por la gravedad de los episodios. Así, podemos ver como en los episodios menos graves el RR ajustado asciende a 1,72, mientras que en los graves el RR es 0,42, con una  $p=0,002$ . El foco primario de la bacteriemia tampoco parecía modificar el efecto del tratamiento dirigido en la mortalidad global.

Tabla 41. Estratificación de la mortalidad global del tratamiento dirigido y del uso dirigido de P/T, carbapenémicos y fluorquinolonas en función de los índices de Charlson y Pitt en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Mortalidad global	RR global	RR estratificado por Charlson		p interacción	RR estratificado por Pitt		p interacción
		<3 (n=44)	$\geq 3$ (n=66)		<4 (n=73)	$\geq 4$ (n=37)	
Uso de antibiótico dirigido	0,27	0,16	0,35	0,242	0,39	0,45	0,070
Uso dirigido de P/T	0,48	1,33	0,30	0,026	1,28	Indeterminado	0,003
Uso dirigido de carbapenémicos	0,97	0,76	0,97	0,781	0,90	0,93	0,904
Uso dirigido de fluorquinolonas	0,44	0,18	0,76	0,220	0,70	0,43	0,194
Uso de TDA	0,36	0,24	0,46	0,817	1,72	0,42	0,002

P/T: piperacilina/tazobactam. TDA: tratamiento dirigido adecuado.

En el estudio estratificado de la mortalidad atribuible en relación con el tratamiento dirigido (Tabla 42), sólo se observó una interacción estadísticamente significativa: el efecto del uso de un tratamiento dirigido adecuado se veía influido de forma estadísticamente significativa por la gravedad de los episodios de bacteriemia. A

diferencia con lo que ocurría en mortalidad global, en este caso, el efecto del tratamiento dirigido adecuado es protector en ambas categorías de gravedad, con un RR ajustado de 0,86 y 0,32, respectivamente.

Tabla 42. Estratificación de la mortalidad atribuible del tratamiento dirigido y del uso dirigido de P/T, carbapenémicos y fluorquinolonas en función de los índices de Charlson y Pitt en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Mortalidad atribuible	RR global	RR estratificado por Charlson		p interacción	RR estratificado por Pitt		p interacción
		<3 (n=44)	≥3 (n=66)		<4 (73)	≥4 (37)	
Uso de antibiótico dirigido	0,16	0,06	0,23	0,288	0,20	0,35	0,080
Uso dirigido de P/T	0,19	0,53	0,12	0,153	0,64	Indeterminado	0,058
Uso dirigido de carbapenémicos	1,01	0,53	1,13	0,461	1,49	0,86	0,414
Uso dirigido de fluorquinolonas	0,47	Indeterminado	0,97	0,056	1,15	0,47	0,146
Uso de TDA	0,21	0,10	0,30	0,60	0,86	0,32	0,005

P/T: piperacilina/tazobactam. TDA: tratamiento dirigido adecuado.

## 7.6. MORTALIDAD SEGÚN EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES

Según el análisis univariante de las complicaciones (Tabla 43), el desarrollo de sepsis grave o shock séptico tuvo una relación muy estrecha con la probabilidad de muerte de cualquier causa (46,8% frente a 12,9% de los pacientes sin sepsis grave/shock séptico,  $p=0,001$ ) con un RR de 3,63 (IC95% 1,41-9,33) y con muerte relacionada con la propia bacteriemia (39,2% frente a 3,2%,  $p<0,001$ ) con RR de 12,16 (1,73-85,29). La mortalidad global también se relacionó significativamente con la necesidad de ingreso en UCI ( $p=0,005$ , RR 2,11 [IC95% 1,36-3,3]), de uso de soporte vasoactivo ( $p<0,001$ , RR 2,90 [IC95% 1,8-4,68]), VMI ( $p=0,003$ , RR 2,07 [IC95% 1,32-3,25]) y hemodiálisis ( $p=0,018$ , RR 2,18 [IC95% 1,38-3,44]). Sin embargo, de estas variables, sólo la necesidad de ingreso en UCI y del uso de soporte vasoactivo mostraron asociación con la mortalidad atribuible, con  $p=0,007$  y RR 2,32 (IC95% 1,34-4,03) para ingreso en UCI y  $p<0,001$  y RR 3,43 (IC95% 1,89-6,21) para soporte vasoactivo. Ni el desarrollo de complicaciones distintas a sepsis grave y shock séptico ni la existencia de bacteriemia persistente o recurrente mostraron aumento significativo de la mortalidad en cualquiera de sus variantes.

Tabla 43. Mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según el desarrollo de complicaciones.

Variable	Mortalidad global				Mortalidad atribuible			
	n/N	%	p	RR (IC95%)	n/N	%	p	RR (IC95%)
Sepsis grave / Shock séptico			0,001				<0,001	
Sí	37/79	46,8		3,63 (1,41-9,33)	31/79	39,2		12,2 (1,73-85,3)
No	4/31	12,9			1/31	3,2		
Ingreso en UCI <sup>a</sup>			0,005				0,007	
Sí	12/18	66,7		2,11 (1,36-3,3)	10/18	55,6		2,32 (1,34-4,03)
No	29/92	31,5			22/92	23,9		
Soporte vasoactivo			<0,001				<0,001	
Sí	24/36	66,7		2,90 (1,8-4,68)	20/36	55,6		3,43 (1,89-6,21)
No	17/74	23,0			12/74	16,2		
VMI			0,003				0,169	
Sí	17/28	60,7		2,07 (1,32-3,25)	11/28	39,3		1,53 (0,85-2,77)
No	24/82	29,3			21/82	25,6		
Hemodiálisis			0,018				0,292	
Sí	8/11	72,7		2,18 (1,38-3,44)	5/11	45,5		1,67 (0,81-3,43)
No	33/99	33,3			27/99	27,3		
Complicaciones			0,421				0,413	
Sí	4/7	57,1		1,59 (0,8-3,18)	3/7	42,9		1,52 (0,61-3,78)
No	37/103	35,9			29/103	28,2		
Bacteriemia persistente			0,289				0,443	
Sí	5/9	55,6		1,56 (0,82-2,96)	4/9	44,4		1,60 (0,72-3,55)
No	36/101	35,6			28/101	27,7		
Bacteriemia recurrente			>0,99				>0,99	
Sí	1/3	33,3		0,89 (0,18-4,5)	1/3	33,3		1,15 (0,23-5,86)
No	40/107	37,4			31/107	29,0		

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. VMI: ventilación mecánica invasiva.

## 8. ANÁLISIS DE LA TASA DE MORTALIDAD

Se realizó un análisis de supervivencia a 180 días tras el episodio de bacteriemia, independientemente de si el paciente fue dado de alta o no. La mayor mortalidad se concentró en el primer mes, con una probabilidad acumulada de supervivencia de 77,3% (EE 4,0%) a los 7 días, 68,2% (EE 4,4%) a los 28 días y 50,0% (EE 4,8%) a los 180 días (Figura 13). La media de supervivencia fue de 108,9 días (EE 7,5; IC95% 94,2-123,6) y la mediana 162 días (estimado para una supervivencia máxima de 180 días).

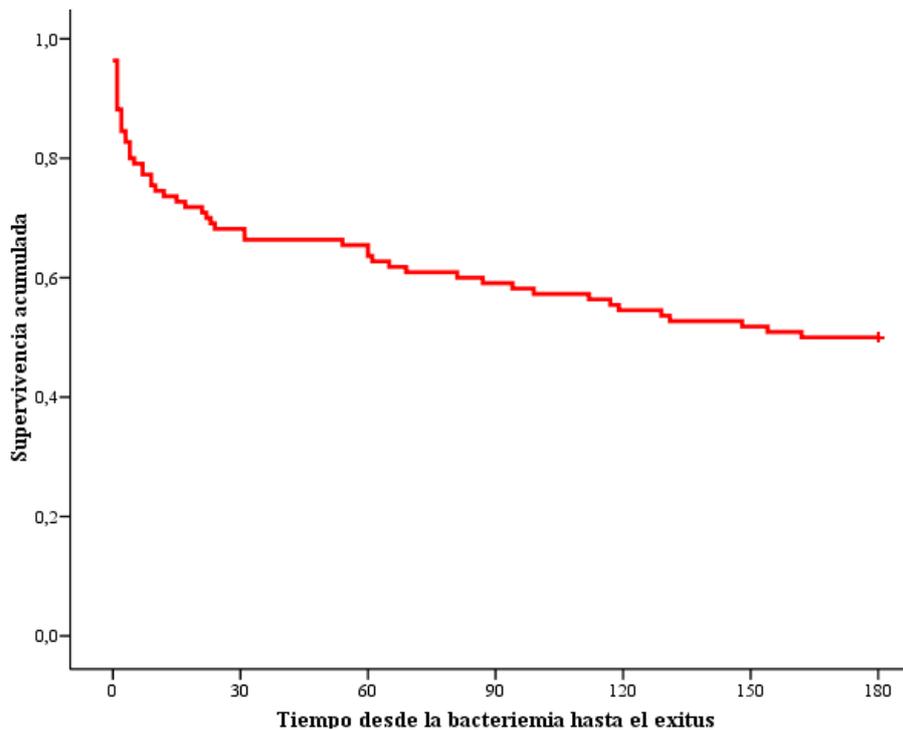


Figura 13. Curva de supervivencia a 180 días.

### 8.1. TASA DE MORTALIDAD SEGÚN SEXO, EDAD Y SERVICIO DE INGRESO

En cuanto al sexo, no se observó que hubiera diferencias en la probabilidad acumulada de supervivencia a los 28 días (Tabla 44). Sin embargo, las mujeres tuvieron una mayor probabilidad acumulada de supervivencia a 180 días, con una tasa de mortalidad un 23,2% menor que los varones (HR 0,77 [IC95% 0,43-1,37]), estadísticamente no significativo. La probabilidad acumulada de supervivencia mostraba una relación inversamente proporcional a la edad, siendo estas diferencias mayores conforme avanza el tiempo de estudio. En la misma línea, la tasa de mortalidad aumentaba con la edad, siendo este efecto casi el doble a partir de los 75 años (HR 1,83 [IC95% 0,95-3,52]), aunque de nuevo, no fue estadísticamente significativo. El servicio de ingreso no parecía influir sobre la tasa de mortalidad.

Tabla 44. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según sexo, edad y servicio.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
Sexo							0,373		
Femenino	68,4	7,5	26	57,9	8,0	22		0,77	(0,43-1,37)
Masculino	68,1	5,5	49	45,8	5,9	33			
Edad en terciles (años)									
≤61	75,7	7,1	28	59,5	8,1	22	0,193	1	
62-75	67,6	7,7	25	51,4	8,2	19	0,419	1,33	(0,67-2,63)
≥76	61,1	8,1	22	38,9	8,1	14	0,073	1,833	(0,95-3,52)
Servicio									
Medicina Interna	80,0	8,0	20	56,0	9,9	14	0,043	1	
UCI	52,4	10,9	11	33,3	10,3	7	0,081	2,02	(0,92-4,46)
Médicos	64,0	6,8	32	44,0	7,0	22	0,283	1,47	(0,73-2,95)
Quirúrgicos	85,7	9,4	12	85,7	9,4	12	0,107	0,29	(0,06-1,31)

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

## 8.2. TASA DE MORTALIDAD SEGÚN FACTORES DE RIESGO: COMORBILIDAD E INMUNODEPRESIÓN

Tanto el índice de Charlson como la clasificación de McCabe están estrechamente relacionados con la tasa de mortalidad (Tabla 45). En el caso del índice de Charlson, dicha relación es significativa con puntuaciones mayores de 3 (HR 2,21 [IC95% 1,04-4,67] para Charlson 3-4 y HR 4,26 [IC95% 2,15-8,46] para Charlson >4 con respecto a Charlson <3). La probabilidad acumulada de supervivencia en los primeros 28 días es mucho menor con puntuaciones de Charlson iguales o superiores a 5 que en los otros 2 grupos, que presentaban un comportamiento similar (Figura 14). Sin embargo, las curvas se separan conforme avanza el tiempo de modo que, a 180 días, obtenemos 3 curvas claramente diferenciadas y equidistantes entre sí.

Tabla 45. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según factores de riesgo: comorbilidad.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
Índice de Charlson (por unidad)							<0,001	1,30	(1,16-1,45)
Charlson en terciles									
≤2	79,5	6,1	35	72,7	6,7	32	<0,001	1	
3-4	71,0	8,2	22	48,4	9,0	15	0,038	2,21	(1,04-4,67)
≥5	51,4	8,4	18	22,9	7,1	8	<0,001	4,26	(2,15-8,46)
McCabe-Jackson									
1	45,5	10,6	10	13,6	7,3	3	<0,001	6,34	(2,98-13,52)
2	65,0	7,5	26	37,5	7,7	15	0,001	3,43	(1,68-6,98)
3	81,3	5,6	39	77,1	6,1	37	<0,001	1	

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio.

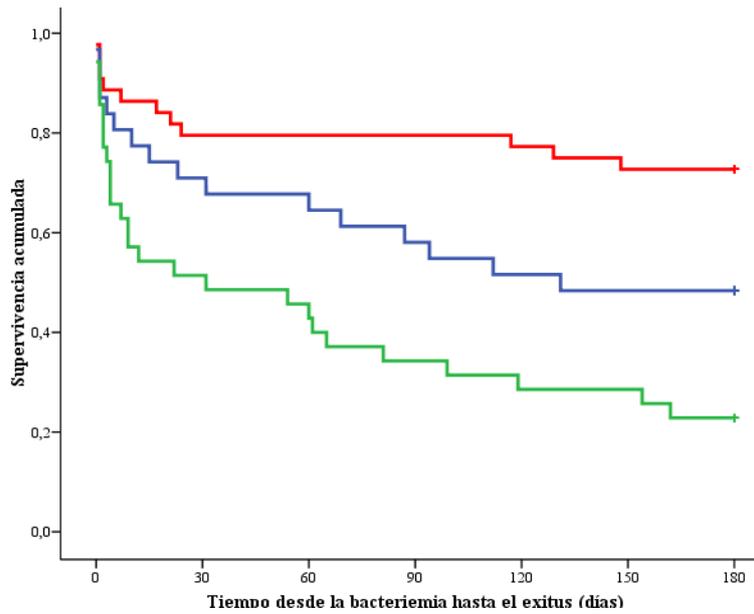


Figura 14. Supervivencia según el índice de Charlson agrupado en terciles.

De de las causas de inmunodepresión, tan sólo se observa un efecto significativo en la supervivencia en el periodo estudiado en 3 de ellas (Tabla 46): el antecedente de neoplasia hematológica, con un HR de 3,44 (IC95% 1,86-6,37); el TCMH, con un HR 2,79 (IC95% 1,10-7,06;  $p=0,030$ ); y la administración previa de corticoides, cuyo HR fue 1,84 (IC95% 1,08-3,14;  $p=0,024$ ). La neutropenia también está relacionada con la probabilidad acumulada de supervivencia, pero se comenta más adelante. Aunque el resto de causas de inmunodepresión no se asociaron con la tasa de mortalidad, sí parece que la presencia de inmunodepresión tuvo un efecto sobre la misma, aunque no parecía influir el número de factores que estaban presentes (Figura 15). Así, en comparación con la ausencia de inmunodepresión, la presencia de al menos 1 factor duplica la tasa de mortalidad, con HR 2,08 (IC95% 1,06-4,08) para la presencia de 1 ó 2 factores y HR 2,18 (IC95% 1,14-4,19) para  $\geq 3$  factores. Cada factor añadido incrementa en un 22,3% la tasa de mortalidad en los primeros 180 días (HR 1,22 [IC95% 1,06-1,41];  $p=0,005$ ).

Tabla 46. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según factores de riesgo: inmunodepresión.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
DM							0,187		
Sí	63,3	8,8	19	40,0	8,9	12		1,46	(0,83-2,57)
No	70,0	5,1	56	53,8	5,6	43			
Neoplasia sólida							0,273		
Sí	64,5	8,6	20	41,9	8,9	13		1,37	(0,78-2,41)
No	69,6	5,2	55	53,2	5,6	42			
Neoplasia hematológica							<0,001		
Sí	40,0	12,6	6	6,7	6,4	1		3,44	(1,86-6,37)
No	72,6	4,6	69	56,8	5,1	54			
TOS									
Corazón	55,6	16,6	5	44,4	16,6	4	0,916	1,05	(0,42-2,64)
Hígado	100,0		3	66,7	27,2	2	0,476	0,49	(0,07-3,53)
Pulmón	100,0		5	80,0	17,9	4	0,210	0,28	(0,04-2,04)
Riñón	100,0		2	50,0	35,4	1	0,887	0,87	(0,12-6,26)
No trasplante	65,9	5,0	60	95,6	2,1	87	0,719	1	
TCMH							0,030		
Sí	33,3	19,2	2	16,7	15,2	1		2,79	(1,10-7,06)
No	70,2	4,5	73	51,9	4,9	54			
Corticoterapia							0,024		
Sí	52,5	7,9	21	37,5	7,7	15		1,84	(1,08-3,14)
No	77,1	5,0	54	57,1	5,9	40			
Inmunosupresión							0,859		
Sí	67,9	8,8	19	46,4	9,4	13		1,06	(0,58-1,91)
No	68,3	5,1	56	51,2	5,5	42			
Nº de factores de inmunodepresión (por unidad)							0,005	1,22	(1,06-1,41)
Nº de factores de inmunodepresión en terciles									
0	77,8	6,2	35	64,4	7,1	29	0,039	1	
1-2	64,5	8,6	20	41,9	8,9	13	0,033	2,08	(1,06-4,08)
≥3	58,8	8,4	20	38,2	8,3	13	0,019	2,18	(1,14-4,19)

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio. DM: diabetes mellitus. TOS: trasplante de órgano sólido. TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas. ID: inmunodepresión.

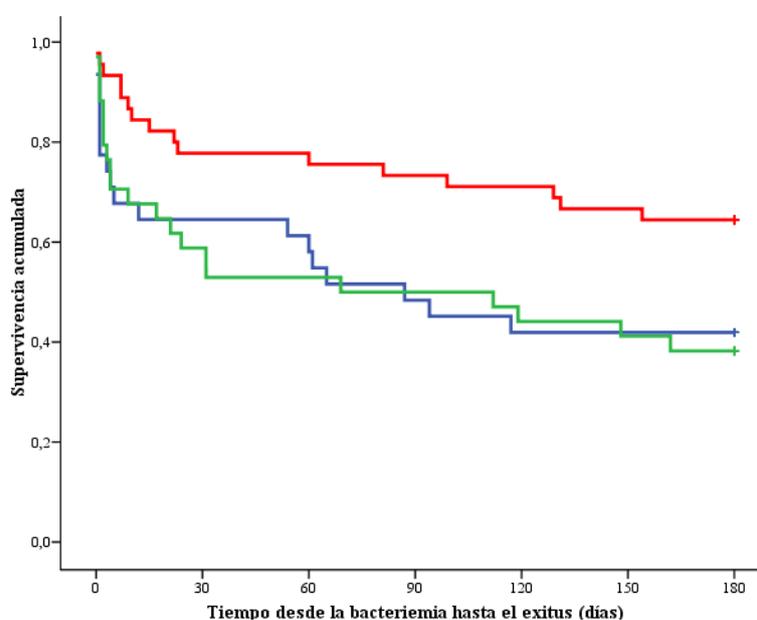


Figura 15. Supervivencia según el número de factores de inmunodepresión agrupado en terciles.

### 8.3. TASA DE MORTALIDAD SEGÚN ÁMBITO, FOCO Y GRAVEDAD DEL EPISODIO DE BACTERIEMIA

El tipo de bacteriemia según el ámbito del que procedía el paciente no pareció guardar relación con la tasa de mortalidad en los primeros 180 días (Tabla 47). Sin embargo, el foco primario de la bacteriemia sí mostró dicha relación de forma global (p=0,024). Al estudiar los diferentes focos individualmente, podemos observar que el origen urinario de la bacteriemia fue el único que consiguió alcanzar la significación estadística, disminuyendo la tasa de mortalidad un 63,5% (HR 0,37 [IC95% 0,14-0,96]; p=0,041) en comparación con la bacteriemia primaria. El foco asociado con mayor tasa de mortalidad fue el respiratorio, con un HR 1,87 (IC95% 0,91-3,81), aunque dicho incremento no fue estadísticamente significativo (p=0,087).

Tabla 47. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según ámbito y foco del episodio de bacteriemia.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
Ámbito de la bacteriemia									
Comunitaria	73,3	11,4	11	53,3	12,9	8	0,846	1	
ACS	67,9	8,8	19	46,4	9,4	13	0,645	1,24	(0,50-3,03)
Nosocomial	67,2	5,7	45	50,7	6,1	34	0,909	1,05	(0,46-2,37)
Foco de la bacteriemia									
Primaria	66,7	9,6	16	45,8	10,2	11	0,024	1	
Asociada a CVC	80,0	17,9	4	80,0	17,9	4	0,241	0,30	(0,04-2,26)
Abdominal	54,5	15,0	6	45,5	15,0	5	0,780	1,15	(0,44-3,02)
Biliar	78,6	11,0	11	50,0	13,4	7	0,719	0,85	(0,34-2,12)
Piel y partes blandas	80,0	17,9	4	40,0	21,9	2	0,986	0,99	(0,28-3,47)
Respiratorio	44,0	9,9	11	28,0	9,0	7	0,087	1,87	(0,91-3,81)
Urinario	88,0	6,5	22	76,0	8,5	19	0,041	0,37	(0,14-0,96)

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio. ACS: asociada a cuidados sanitarios. CVC: catéter venoso central.

La gravedad de los episodios de bacteriemia, expresada según el índice de Pitt, tuvo una relación estadísticamente significativa con mortalidad (Tabla 48), cuya tasa aumenta un 36,2% con cada punto que se suma del índice de Pitt (HR 1,36 [IC95% 1,24-1,49]). El mayor efecto se produce con puntuaciones de 4 o más (HR 5,96 [IC95% 2,96-12,00]).

Tabla 48. Tasa de mortalidad a los 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según gravedad del episodio de bacteriemia: índice de Pitt.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
Índice de Pitt (por unidad)							<0,001	1,36	(1,24-1,49)
Pitt en terciles									
≤1	88,1	5,0	37	73,8	6,8	31	<0,001	1	
2-3	80,6	7,1	25	51,6	9,0	16	0,077	2,02	(0,93-4,40)
≥4	35,1	7,8	13	21,6	6,8	8	<0,001	5,96	(2,96-12,00)

En la Figura 16 puede verse la curva de supervivencia según el índice de Pitt agrupado en terciles, donde puede observarse cómo los grupos correspondientes a índices de Pitt ≤1 y 2-3 presentaban una probabilidad acumulada de supervivencia similar a los 28 días pero que se iba distanciando progresivamente a lo largo del tiempo. De la misma curva puede observarse como el grupo correspondiente a índices de Pitt ≥4 sufría un rápido descenso de la supervivencia en los primeros días, consiguiendo estabilizarse posteriormente.

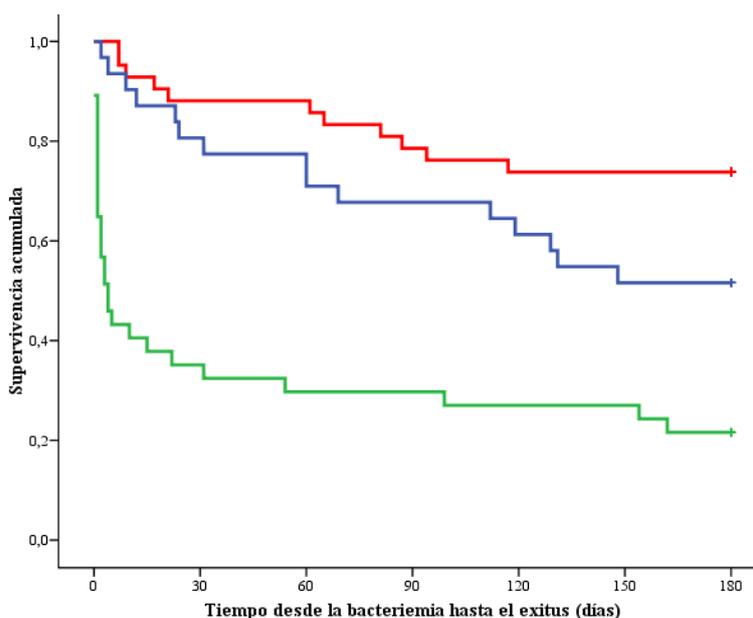


Figura 16. Supervivencia según el índice de Pitt agrupado en terciles.

En el caso de los parámetros de laboratorio, también se observó una asociación significativa con la probabilidad acumulada de supervivencia en la mayoría de ellos (Tabla 49). En el caso del lactato y la creatinina, el efecto es estadísticamente significativo a partir del tercer tercil. Así, la tasa de mortalidad es casi 6 veces mayor con cifras de lactato >4,9 mmol/L con respecto a cifras <1,9 mmol/L (HR 6,00 [IC95% 1,95-18,43]) y casi 4 veces mayor con cifras de creatinina ≥1,8 mg/dL con respecto a

cifras  $\leq 1,0$  mg/dL (HR 3,90 [IC95% 1,91-7,97]). La tasa de mortalidad del primer y segundo tercil de las cifras de creatinina muestra un comportamiento similar en cuanto a la supervivencia (Figura 17).

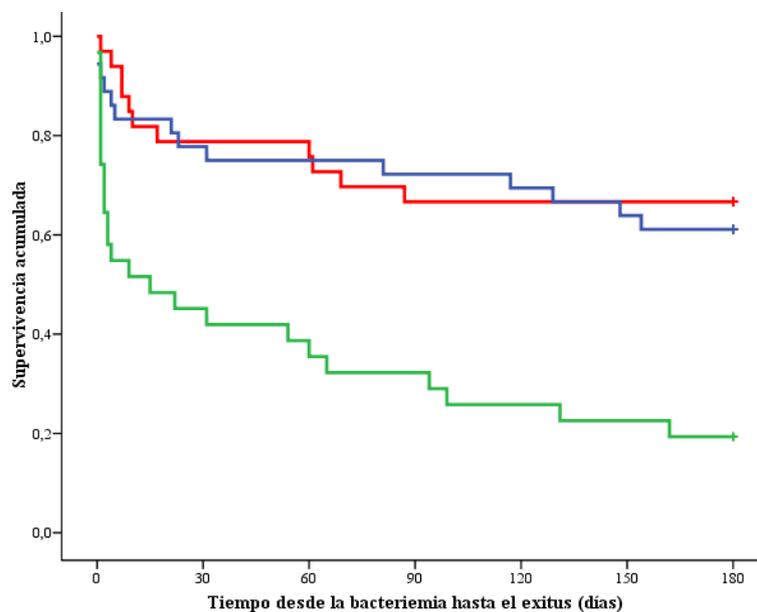


Figura 17. Supervivencia según las cifras de creatinina agrupadas en terciles.

Con la PCR, dicha relación no es estadísticamente significativa de forma global, pero por encima de 207 mg/dL (tercer tercil) sí se observa un aumento significativo de la tasa de mortalidad (HR 2,65 [IC95% 1,07-6,58];  $p=0,036$ ) en comparación con cifras  $<95,8$  mg/dL (primer tercil). Con respecto a las cifras de neutrófilos y plaquetas, también se observó una relación estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad, pero a la inversa que con el lactato o la creatinina, de forma que disminuye conforme aumentamos de tercil. En el caso de los neutrófilos, la tasa de mortalidad de los pacientes con cifras por debajo de 3.300 células/mm<sup>3</sup> se reduce a casi la mitad con cifras entre 3.300 y 11.500 células/mm<sup>3</sup> (HR 0,45 [IC95% 0,17-0,64];  $p=0,012$ ) y a un tercio por encima de 11.500 células/mm<sup>3</sup> (HR 0,33 [IC95% 0,24-0,84]; ( $p<0,001$ )). Si se categoriza la variable según la presencia de neutropenia grave, obtenemos que la probabilidad acumulada de supervivencia a los 28 días es de 35,3% para los pacientes con neutropenia grave y 74,2% para los pacientes sin ella, mostrando un efecto significativo sobre la tasa de mortalidad, con HR 2,78 (IC95% 1,48-5,21) y  $p=0,001$ . La presencia de coagulopatía también se relacionó con la tasa de mortalidad, con HR 2,89 (IC95% 1,62-5,18;  $p<0,001$ ).

Tabla 49. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según gravedad del episodio de bacteriemia: índice de Pitt y parámetros de laboratorio.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
Lactato (por unidad)							<0,001	1,15	(1,070-1,23)
Lactato en terciles (mmol/L)									
≤1,8	86,7	8,8	13	73,3	11,4	11	0,005	1	
1,9-4,9	61,1	11,5	11	38,9	11,5	7	0,071	2,87	(0,91-9,04)
≥5,0	41,2	11,9	7	17,6	9,2	3	0,002	6,00	(1,95-18,43)
Creatinina (por unidad)							<0,001	1,91	(1,434-2,55)
Creatinina en terciles (mg/dL)									
≤1,0	78,8	7,1	26	66,7	8,2	22	<0,001	1	
1,1-1,7	77,8	6,9	28	61,1	8,1	22	0,660	1,19	(0,54-2,63)
≥1,8	45,2	8,9	14	19,4	7,1	6	<0,001	3,90	(1,91-7,97)
PCR (por unidad)							0,006	1,01	(1,00-1,01)
PCR en terciles (mg/dL)									
≤95,7	78,9	9,4	15	63,2	11,1	12	0,077	1	
95,8-207	70,0	10,2	14	55,0	11,1	11	0,544	1,36	(0,51-3,65)
≥207,1	55,0	11,1	11	30,0	10,2	6	0,036	2,65	(1,10-6,58)
Neutrófilos (por unidad)							0,002	1,00	(1,00-1,00)
Neutrófilos en terciles (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )									
≤3,2	50,0	8,3	18	27,8	7,5	10	0,002	1	
3,3-11,5	70,3	7,5	26	56,8	8,1	21	0,012	0,45	(0,24-0,84)
≥11,6	83,8	6,1	31	64,9	7,8	24	0,001	0,33	(0,17-0,64)
Neutropenia grave							0,001		
Sí	35,3	11,6	6	23,5	10,3	4		2,78	(1,48-5,21)
No	74,2	4,5	69	54,8	5,2	51			
Plaquetas (por unidad)							0,002	1,00	(1,00-1,00)
Plaquetas en terciles (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )									
≤92	47,2	8,3	17	27,8	7,5	10	0,001	1	
93-187	75,7	7,1	28	54,1	8,2	20	0,009	0,44	(0,24-0,81)
≥188	81,1	6,4	30	67,6	7,7	25	<0,001	0,29	(0,17-0,58)
Coagulopatía							<0,001		
Sí	53,3	9,1	16	23,3	7,7	7		2,89	(1,62-5,18)
No	78,7	5,2	48	62,3	6,2	38			

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio. PCR: proteína C reactiva.

#### 8.4. TASA DE MORTALIDAD SEGÚN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO UTILIZADO

Al margen de los antibióticos utilizados, tanto en tratamiento empírico como en dirigido, la sensibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas en sangre no mostró una relación significativa con la tasa de mortalidad en nuestra muestra (Tabla 50).

Tabla 50. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según patrón de sensibilidad a los antibióticos de las cepas de *P. aeruginosa*.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			p	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
Cepa sensible							0,480		
Sensible	74,3	5,1	55	51,4	5,8	38		0,82	(0,47-1,43)
Resistente	55,6	8,3	20	47,2	8,3	17			

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio.

#### 8.4.1. TASA DE MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO

En el análisis de la supervivencia del tratamiento empírico utilizado cabe destacar varios resultados (Tabla 51). En primer lugar, el uso de tratamiento empírico se asoció a menor probabilidad acumulada de supervivencia a los 28 días, aunque esta asociación se invierte a los 180 días. En cualquiera de los casos, el efecto sobre la tasa de mortalidad en el periodo estudiado no fue estadísticamente significativo. En segundo lugar, ninguno de los grupos de antibióticos que se estudiaron de forma individual alcanzó un nivel de significación estadística con la tasa de mortalidad. Por último, como ya se observó en el análisis univariante, la tasa de mortalidad se incrementaba con el uso empírico de mayor número de antibióticos, aunque de forma no significativa.

Tabla 51. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según tratamiento antibiótico utilizado: tratamiento empírico.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			p	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
AE							0,670		
Sí	68,6	4,5	72	49,5	4,9	52		1,36	(0,33-5,58)
No	60,0	21,9	3	60,0	21,9	3			
P/T							0,301		
Sí	68,0	9,3	17	40,0	9,8	10		1,37	(0,76-2,48)
No	68,2	5,0	58	52,9	5,4	45			
Cefalosporinas							0,933		
Sí	83,3	15,2	5	50,0	20,4	3		0,95	(0,30-3,05)
No	67,3	4,6	70	50,0	4,9	52			
Carbapenémicos							0,459		
Sí	61,9	7,5	26	45,2	7,7	19		1,23	(0,72-2,09)
No	72,1	5,4	49	52,9	6,1	36			
Fluorquinolonas							0,106		
Sí	56,0	9,9	14	40,0	9,8	10		1,63	(0,90-2,96)
No	71,8	4,9	61	52,9	5,4	45			
Aminoglucósidos							0,206		
Sí	50,0	14,4	6	33,3	13,6	4		1,62	(0,77-3,44)
No	70,4	4,6	69	52,0	5,0	51			
Colistina							0,638		
Sí	80,0	17,9	4	60,0	21,9	2		0,71	(0,17-2,92)
No	67,6	4,6	71	49,5	4,9	52			
Tratamiento empírico adecuado							0,153		
Sí	66,7	5,8	44	43,9	6,1	29		1,51	(0,86-2,65)
No	70,5	6,9	31	59,1	7,4	26			
Nº de AE adecuados en terciles									
0	70,5	6,9	31	59,1	7,4	26	0,332	1	
1	69,4	6,6	34	44,9	7,1	22	0,218	1,46	(0,80-2,64)
≥2	58,8	11,9	10	41,2	11,9	7	0,192	1,67	(0,77-3,63)

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio. AE: antibiótico empírico.

Se llevó a cabo un estudio estratificado del tiempo de supervivencia y la tasa de mortalidad según los índices de Charlson y Pitt, así como al foco primario de la bacteriemia, sin objetivar ninguna interacción significativa entre dichas variables.

#### 8.4.2. TASA DE MORTALIDAD SEGÚN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO

En contraposición a lo observado en el tratamiento empírico, el uso de tratamiento dirigido si se asoció con la probabilidad acumulada de supervivencia, que era mayor tanto a los 28 como a los 180 días (Tabla 52), con un efecto protector estadísticamente significativo y un HR de 0,08 (IC95% 0,04-0,14;  $p < 0,001$ ). En el análisis individualizado de los grupos de antibióticos utilizados de forma dirigida, tan solo las fluorquinolonas mostraron una reducción del 61,9% en de la tasa de mortalidad durante el periodo estudiado (HR 0,38 [IC95% 0,19-0,78];  $p = 0,008$ ). De manera opuesta a lo que sucedía en el tratamiento empírico, en número de antibióticos empleados acorde con el antibiograma sí mostraba un descenso en la tasa de mortalidad, con un HR 0,42 (IC95% 0,27-0,65;  $p < 0,001$ ) para cada antibiótico añadido. La probabilidad acumulada de supervivencia a los 28 días era algo mayor en los pacientes con un solo antibiótico dirigido (82,8%) frente a 2 (76,9%), aunque a los 180 días dicha probabilidad era muy similar en ambos grupos (56,9% frente a 61,5%, respectivamente) (Figura 18). De este modo, el efecto sobre la tasa de mortalidad también era muy parecido entre ambos grupos (HR 0,25 [IC95% 0,14-0,46] y 0,23 [IC95% 0,11-0,50], respectivamente).

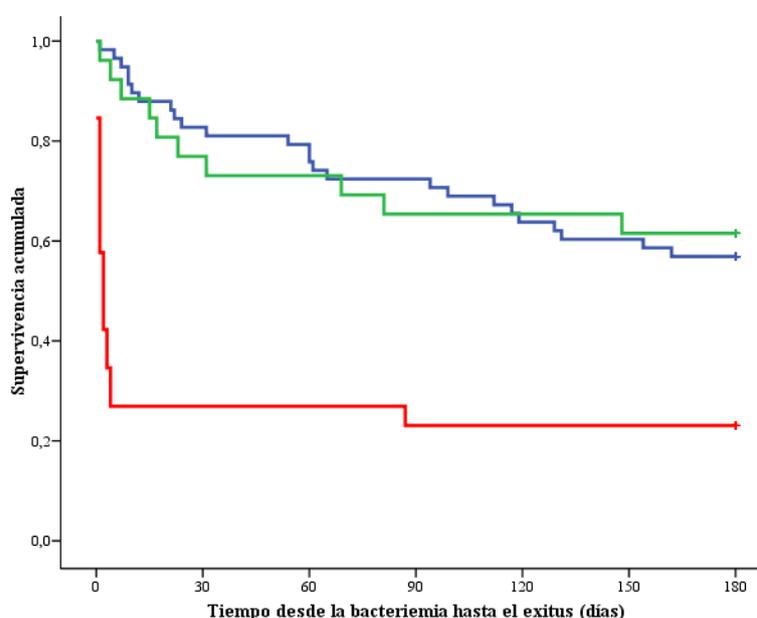


Figura 18. Supervivencia según el número de antibióticos adecuados en tratamiento dirigido agrupado por terciles.

Tabla 52. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según tratamiento antibiótico utilizado: tratamiento dirigido.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
AD							<0,001	0,08	(0,04-0,14)
Sí	79,7	5,2	47	59,3	6,4	35			
No	54,9	7,0	28	39,2	6,8	20			
P/T							0,135	0,61	(0,32-1,16)
Sí	86,2	6,4	25	60,0	12,6	9			
No	61,7	5,4	50	48,4	5,1	46			
Cefalosporinas							0,207	0,52	(0,19-1,44)
Sí	83,3	10,8	10	66,7	13,6	8			
No	66,3	4,8	65	48,0	5,0	47			
Carbapenémicos							0,478	0,81	(0,45-1,46)
Sí	69,7	8	23	54,5	8,7	18			
No	67,5	5,3	52	48,1	5,7	37			
Fluorquinolonas							0,008	0,38	(0,19-0,78)
Sí	87,1	6,0	27	73,9	9,2	17			
No	60,8	5,5	48	43,7	5,3	38			
Aminoglucósidos							0,663	0,77	(0,24-2,47)
Sí	71,4	17,1	5	57,1	18,7	4			
No	68,0	4,6	70	49,5	4,9	51			
Colistina							0,912	0,95	(0,41-2,23)
Sí	66,7	13,6	8	37,5	17,1	3			
No	68,4	4,7	67	51,0	4,9	52			
Tratamiento dirigido adecuado							<0,001	0,25	(0,14-0,43)
Sí	81,0	4,3	68	58,3	5,4	49			
No	26,9	8,7	7	23,1	8,3	6			
Nº de AD adecuados en terciles							<0,001	1	
0	26,9	8,7	7	23,1	8,3	6	<0,001	0,25	(0,14-0,46)
1	82,8	5,0	48	56,9	6,5	33	<0,001	0,23	(0,11-0,50)
≥2	76,9	8,3	20	61,5	9,5	16	<0,001		
Control del foco							0,074	0,53	(0,27-1,06)
Sí	85,2	6,8	23	63,0	9,3	17			
No	62,7	5,3	52	45,8	5,5	38			

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio. AD: antibiótico dirigido.

## 8.5. TASA DE MORTALIDAD SEGÚN EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES

El desarrollo de sepsis grave o shock séptico, la necesidad de ingreso en UCI y de uso de VMI se asociaron de forma estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad, de forma directamente proporcional, tanto a los 28 como a los 180 días (Tabla 53). El efecto es mayor con el desarrollo de sepsis grave o shock séptico y con la necesidad de ingreso en UCI que con la VMI, con unos HR de 3,22 (IC95% 1,52-6,82), 2,56 (IC95% 1,40-4,71) y 1,77 (IC95% 1,00-3,10), respectivamente. Ni el desarrollo de otro tipo de complicaciones ni la bacteriemia persistente o recurrente lograron asociarse de forma estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad.

Tabla 53. Tasa de mortalidad a 6 meses de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según el desarrollo de complicaciones.

Variable	Supervivencia (28 días)			Supervivencia (180 días)			P	Tasa de mortalidad	
	%	EE (%)	n	%	EE (%)	n		HR	IC95%
Sepsis grave / Shock séptico							0,002	3,22	(1,52-6,82)
Sí	58,2	5,5	46	40,5	5,5	32			
No	93,5	4,4	29	74,2	7,9	23			
Ingreso en UCI							0,002	2,56	(1,40-4,71)
Sí	50,0	11,8	9	22,2	9,8	4			
No	71,7	4,7	66	55,4	5,2	51			
VMI							0,048	1,77	(1,00-3,10)
Sí	53,6	9,4	15	35,7	9,1	10			
No	73,2	4,9	60	54,9	5,5	45			
Complicaciones							0,418	1,46	(0,58-3,67)
Sí	71,4	17,1	5	28,6	17,1	2			
No	68,0	4,6	70	51,5	4,9	53			
Bacteriemia persistente							0,488	1,35	(0,58-3,16)
Sí	77,8	13,9	7	33,3	15,7	3			
No	67,3	4,7	68	51,5	5,0	52			
Bacteriemia recurrente							0,911	1,08	(0,26-4,45)
Sí	100,0		3	33,3	27,2	1			
No	67,3	4,5	72	50,5	4,8	54			

N: número de pacientes que permanecen vivos en ese momento del estudio. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. VMI: ventilación mecánica invasiva.

## 9. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA MORTALIDAD

Para el análisis multivariante, de todas las variables que habían mostrado relación estadísticamente significativa, se seleccionaron aquellas que se consideraron más relevantes desde el punto de vista clínico y se dividieron en características previas o posteriores a la bacteriemia.

### 9.1. VARIABLES BASALES O PREVIAS A LA BACTERIEMIA INDEPENDIENTEMENTE RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD

Las variables previas a la bacteriemia incluyen características basales de los pacientes y condiciones clínicas que la preceden. Hubo 3 variables independientemente relacionadas con la mortalidad global, la mortalidad atribuible y la tasa de mortalidad: índice de Charlson  $\geq 5$ , presencia de una neoplasia hematológica y foco urinario de la bacteriemia (Tabla 54, Tabla 55 y Tabla 56). Las 3 variables se comportaban de igual forma en los 3 modelos. Según esto, el índice de Charlson  $\geq 5$  y el antecedente de neoplasia hematológica aumentaban la mortalidad y el origen urinario de la bacteriemia

actuaba como factor protector. Además, en los 3 casos, la magnitud del efecto fue similar.

En el modelo de mortalidad global, hubo 4 variables relacionadas de forma independiente con la mortalidad (Tabla 54). Además de las 3 citadas previamente, el uso de corticoides a dosis inmunosupresoras en el mes previo también aumentaba de forma independiente la mortalidad global. El índice de Charlson  $\geq 5$  fue la que tuvo mayor peso, con un OR de 5,51 (IC95% 2,00-15,17), mientras que el antecedente de neoplasia hematológica y el uso previo de corticoides triplicaban la mortalidad (OR 3,10 [IC95% 1,32-11,78] y 2,99 [IC95% 1,15-7,75], respectivamente). El origen urinario de la bacteriemia presentaba un OR de 0,17 (IC95% 0,04-0,67).

Tabla 54. Variables basales independientemente relacionadas con la mortalidad global en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Univariante		Multivariante	
	RR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Índice de Charlson <math>\geq 5</math></b>	2,93 (1,54-5,58)	0,001	<b>5,51 (2,00-15,17)</b>	<b>0,001</b>
<b>Neoplasia hematológica</b>	2,04 (1,29-3,24)	0,011	<b>3,10 (1,32-11,78)</b>	<b>0,046</b>
<b>Uso previo de corticoides</b>	2,03 (1,26-3,26)	0,004	<b>2,99 (1,15-7,75)</b>	<b>0,024</b>
Foco respiratorio	5,00 (1,65-15,2)	0,010	1,56 (0,52-4,66)	0,427
<b>Foco urinario</b>	1 (referencia)	0,010	<b>0,17 (0,04-0,67)</b>	<b>0,011</b>

Sensibilidad 0,81 y especificidad 0,70.

En el modelo de mortalidad atribuible, las 3 variables comunes tuvieron un efecto muy similar al observado en mortalidad global (Tabla 55). Sin embargo, el uso de previo de corticoides no mostró una contribución independiente a la mortalidad global. En contraposición, el origen respiratorio aumentaba casi 3 veces la atribuible mortalidad (OR 2,91 [IC95% 1,08-8,65]).

Tabla 55. Variables basales independientemente relacionadas con la mortalidad atribuible en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Univariante		Multivariante	
	RR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Índice de Charlson <math>\geq 5</math></b>	3,77 (1,68-8,48)	0,001	<b>5,56 (1,82-17,01)</b>	<b>0,003</b>
<b>Neoplasia hematológica</b>	2,48 (1,44-4,28)	0,011	<b>3,75 (1,10-14,14)</b>	<b>0,041</b>
<b>Foco respiratorio</b>	7,00 (1,77-27,7)	0,004	<b>2,91 (1,08-8,65)</b>	<b>0,045</b>
<b>Foco urinario</b>	1 (referencia)	0,004	<b>0,20 (0,04-0,92)</b>	<b>0,043</b>

Sensibilidad 0,67 y especificidad 0,84.

En el modelo multivariante de la tasa de mortalidad (Tabla 56), las variables que mostraron un efecto independiente sobre la misma fueron el índice de Charlson, el antecedente de neoplasia hematológica y el foco urinario de la bacteriemia. El efecto de las 3 variables sobre la tasa de mortalidad fue más discreto que en mortalidad o mortalidad atribuible. Aun así, el índice de Charlson  $\geq 5$  presentó un HR de 3,52 (IC91% 1,85-6,73). La presencia de inmunodepresión, el antecedente de TCMH, el uso de corticoides y el foco respiratorio de la bacteriemia no mostraron un efecto independiente. La capacidad predictiva del modelo se situó en 75,3%.

Tabla 56. Variables basales independientemente relacionadas con la tasa de mortalidad a 6 meses en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Univariante		Multivariante	
	RR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Índice de Charlson <math>\geq 5</math></b>	4,26 (2,15-8,46)	<0,001	<b>3,52 (1,85-6,73)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Inmunodepresión	1,06 (0,58-1,91)	0,859	0,86 (0,41-1,79)	0,681
<b>Neoplasia hematológica</b>	3,44 (1,86-6,37)	<0,001	<b>2,95 (1,58-5,50)</b>	<b>0,001</b>
TCMH	2,79 (1,10-7,06)	0,030	1,38 (0,48-3,96)	0,551
Uso previo de corticoides	1,84 (1,08-3,14)	0,024	1,41 (0,79-2,52)	0,242
Foco respiratorio	1,87 (0,91-3,81)	0,087	1,28 (0,69-2,39)	0,434
<b>Foco urinario</b>	0,37 (0,14-0,96)	0,041	<b>0,34 (0,14-0,80)</b>	<b>0,014</b>

Índice C de Harrell = 0,753. TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

## 9.2. VARIABLES DE EVOLUCIÓN INDEPENDIENTEMENTE RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD

En los modelos elaborados con variables relacionadas directamente con la bacteriemia o posteriores a la misma en el tiempo existe mayor variabilidad que en las variables basales (Tabla 57, Tabla 58 y Tabla 59). Existen 2 variables que se relacionan de forma independiente con la mortalidad en los 3 modelos: índice de Pitt  $\geq 4$  como factor de riesgo y la administración de un tratamiento dirigido adecuado como factor protector.

En el modelo de mortalidad global (Tabla 57), el índice de Pitt  $\geq 4$  fue la variable con mayor efecto, con un OR de 16,08 (IC95% 3,51-73,68). Las cifras de neutrófilos por  $\leq 3,2 \times 10^3/\text{mm}^3$  cuadruplicaban la mortalidad global (OR 4,01 [IC95% 1,19-13,48]). El uso de tratamiento dirigido adecuado reducía 5 veces la mortalidad global (OR 0,20 [IC95% 0,05-0,83]). El uso de P/T en el tratamiento empírico mostró interacción estadísticamente significativa con el índice de Pitt, de forma que su uso en pacientes con

índice de Pitt  $\geq 4$  producía un beneficio sobre la mortalidad global, con OR 0,15 (IC95% 0,02-0,99),  $p=0,049$ . Su uso empírico en pacientes con índices de Pitt por debajo de 4 se asociaba con un aumento de la mortalidad, si bien no fue estadísticamente significativo. El control del foco infeccioso presentaba un efecto protector sobre la mortalidad global (OR 0,17 [IC95% 0,03-0,94]). Otros factores que no lograron demostrar un efecto independiente sobre la mortalidad global fueron las cifras de creatinina, la trombopenia y el tratamiento dirigido con P/T.

Tabla 57. Variables de evolución independientemente relacionadas con la mortalidad global en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Univariante		Multivariante	
	RR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Índice de Pitt <math>\geq 4</math></b>	4,92 (2,28-10,6)	<0,001	<b>16,08 (3,51-73,68)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Creatinina $\geq 1,8$ mg/dL	2,89 (1,41-5,90)	0,002	2,54 (0,70-9,24)	0,158
<b>Neutrófilos <math>\leq 3,2 \times 10^3/\text{mm}^3</math></b>	2,16 (1,36-3,44)	0,001	<b>4,01 (1,19-13,48)</b>	<b>0,025</b>
Plaquetas $< 92 \times 10^3/\text{mm}^3$	2,16 (1,36-3,44)	0,001	1,30 (0,31-5,40)	0,722
T. empírico con P/T (Pitt $\leq 3$ ) <sup>a</sup>	1,93 (0,77-4,81)	0,032	2,54 (0,46-14,15)	0,288
<b>T. empírico con P/T (Pitt <math>\geq 4</math>)<sup>a</sup></b>	0,64 (0,34-1,23)	0,032	<b>0,15 (0,02-0,99)</b>	<b>0,049</b>
T. dirigido con P/T	0,48 (0,23-0,99)	0,031	0,26 (0,03-2,17)	0,214
<b>TDA</b>	0,36 (0,19-0,69)	<0,001	<b>0,20 (0,05-0,83)</b>	<b>0,027</b>
<b>Control del foco</b>	0,43 (0,19-0,98)	0,020	<b>0,17 (0,03-0,94)</b>	<b>0,042</b>

Sensibilidad 0,88 y especificidad 0,72. T. empírico / dirigido con P/T: tratamiento empírico / dirigido con piperacilina/tazobactam. TDA: tratamiento dirigido adecuado.

En el modelo de mortalidad atribuible (Tabla 58), obtenemos 3 únicas variables independientemente relacionadas y que ya se encontraban en el modelo de mortalidad global: índice de Pitt  $\geq 4$ , tratamiento dirigido adecuado y control del foco. En este caso, el índice de Pitt  $\geq 4$  sigue siendo la variable con mayor efecto (OR 11,39 [IC95% 3,45-37,58]). En cambio, el efecto protector del tratamiento dirigido adecuado sobre la mortalidad atribuible es casi el doble que sobre la mortalidad global (OR 0,12 [IC95% 0,03-0,45]), siendo el principal factor protector en este caso. El control del foco vuelve a mostrar un efecto protector similar al hallado en mortalidad global, con un OR 0,16 (IC95% 0,03-0,91). En este caso, las cifras de neutrófilos no lograron ser un predictor independiente de mortalidad atribuible, al igual que las cifras de creatinina y el uso dirigido de P/T.

Tabla 58. Variables de evolución independientemente relacionadas con la mortalidad atribuible en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Univariante		Multivariante	
	RR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<b>Índice de Pitt <math>\geq 4</math></b>	9,08 (2,98-27,7)	<0,001	<b>11,39 (3,45-37,58)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Creatinina $\geq 1,8$ mg/dL	6,03 (1,96-18,6)	<0,001	2,89 (0,80-10,51)	0,106
Neutrófilos $\leq 3,2 \times 10^3/\text{mm}^3$	2,06 (1,17-3,62)	0,013	1,97 (0,55-7,10)	0,300
T. dirigido con P/T	0,19 (0,05-0,73)	0,002	0,35 (0,06-2,20)	0,263
<b>TDA</b>	0,32 (0,17-0,60)	<0,001	<b>0,12 (0,03-0,45)</b>	<b>0,002</b>
<b>Control del foco</b>	0,32 (0,32-0,96)	0,018	<b>0,16 (0,03-0,91)</b>	<b>0,039</b>

Sensibilidad 0,77 y especificidad 0,81. T. dirigido con P/T: tratamiento dirigido con piperacilina/tazobactam. TDI: tratamiento dirigido adecuado.

En el modelo de supervivencia (Tabla 59) hubo 4 variables independientemente relacionadas con la tasa de mortalidad: índice de Pitt  $\geq 4$ , cifras de creatinina  $\geq 1,8$  mg/dL, cifras de neutrófilos  $\leq 3200$  células/ $\text{mm}^3$  y la administración de tratamiento dirigido adecuado. Esta última fue la única variable que presentó efecto protector, con un HR 0,25 (IC95% 0,13-0,48). El índice de Pitt  $\geq 4$  tiene un efecto menor que en mortalidad global y atribuible, con un HR 3,08 (IC95% 1,60-5,94). La creatinina  $\geq 1,8$  mg/dL y los neutrófilos  $\leq 3200$  células/ $\text{mm}^3$  tuvieron un efecto similar, con HR 2,05 (IC95% 1,10-3,83) y 1,97 (IC95% 1,10-3,53), respectivamente. El índice C de Harrell fue de 0,793.

Tabla 59. Variables de evolución independientemente relacionadas con la tasa de mortalidad a 6 meses en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
<b>Índice de Pitt <math>\geq 4</math></b>	5,96 (2,96-12,00)	<0,001	<b>3,08 (1,60-5,94)</b>	<b>0,001</b>
<b>Creatinina <math>\geq 1,8</math> mg/dL</b>	3,90 (1,91-7,97)	<0,001	<b>2,05 (1,10-3,83)</b>	<b>0,025</b>
<b>Neutrófilos <math>\leq 3,2 \times 10^3/\text{mm}^3</math></b>	2,80 (1,51-5,17)	0,001	<b>1,97 (1,10-3,53)</b>	<b>0,023</b>
T. dirigido con P/T	0,61 (0,32-1,16)	0,135	0,90 (0,41-1,96)	0,789
<b>TDA</b>	0,25 (0,14-0,43)	<0,001	<b>0,25 (0,13-0,48)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Control del foco	0,53 (0,27-1,06)	0,074	0,53 (0,24-1,19)	0,124
VMI	1,77 (1,00-3,10)	0,048	1,23 (0,59-2,56)	0,575

Índice C de Harrell = 0,793. T. dirigido con P/T: tratamiento dirigido con piperacilina/tazobactam. TDA: tratamiento dirigido adecuado. VMI: ventilación mecánica invasiva.

## 10. ANÁLISIS DE LA TASA DE CURACIÓN

En total hubo un 65,5% de curaciones (72 pacientes). En el análisis del tiempo hasta la curación, se objetivó una probabilidad acumulada de fracaso terapéutico (no curación a los 28 días) de 17,5% (EE 4,5%), como puede observarse en la Figura 19. En total hubo 9 pacientes que curaron más allá de los primeros 28 días, con un máximo de 63 días. La media del tiempo hasta la curación fue de 26,4 días (EE 2%; IC95% 22,6-30,3). La mediana del tiempo de curación fue de 22 días (EE 0,7%; RIC 18-27).

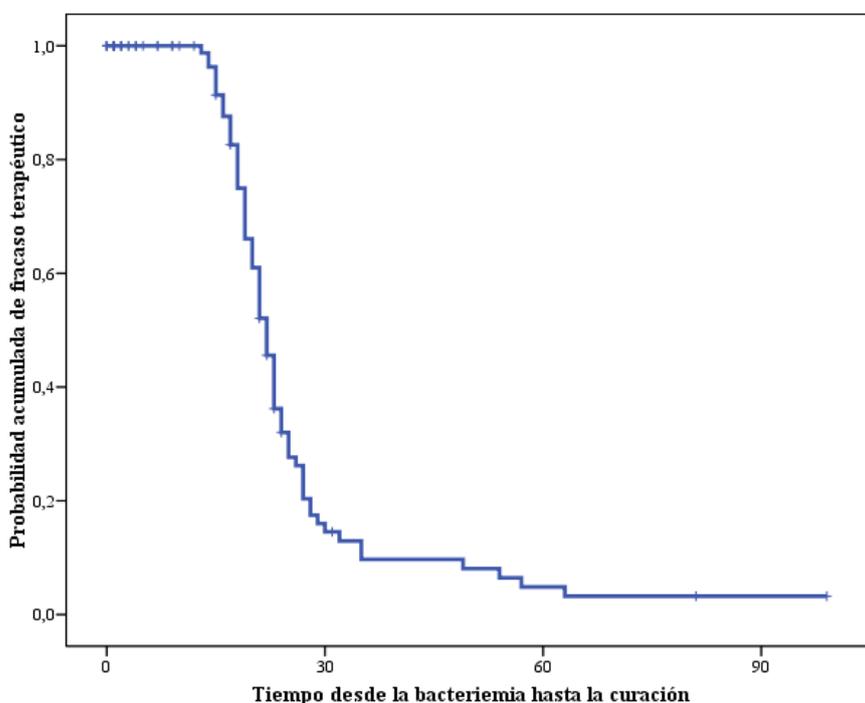


Figura 19. Curva del tiempo hasta la curación en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

### 10.1. TASA DE CURACIÓN SEGÚN SEXO, EDAD Y SERVICIO

La probabilidad acumulada de fracaso terapéutico fue del 22,6% para las mujeres y de 15,1% para los hombres, sin que hubiese diferencias significativas en la tasa de curación (Tabla 60). La edad y el servicio de ingreso tampoco parecían ser factores asociados con la probabilidad acumulada de fracaso terapéutico. Cuando se observan los resultados referentes al diagnóstico de inicio, sí parece que hubo diferencias estadísticamente significativas a expensas de los pacientes cuyo motivo de ingreso fue la presencia de una neoplasia, cuya tasa de curación fue 7 veces mayor.

Tabla 60. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según sexo, edad y servicio.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
Sexo				0,508		
Femenino	22,6	8,3	5		1,18	(0,72-1,92)
Masculino	15,1	5,2	9			
Edad (por unidad)				0,954	1,00	(0,99-1,02)
Edad en terciles (años)						
≤61	19,6	7,6	5	0,756	1	
62-75	12,5	6,7	4	0,699	1,12	(0,64-1,95)
≥76	20,8	8,9	5	0,691	0,89	(0,50-1,58)
Servicio						
Medicina Interna	5,0	4,9	1	0,675	1	
UCI	12,0	10,8	1	0,620	0,82	(0,38-1,78)
Médicos	23,3	7,6	9	0,217	0,69	(0,39-1,24)
Quirúrgicos	25,0	12,5	3	0,585	0,81	(0,39-1,70)
Diagnóstico						
Disfunción de órgano	14,3	9,1	3	0,873	0,95	(0,54-1,70)
Infección	18,9	5,9	9	0,004	1	
Neoplasia	0,0	0,0	0	<0,001	7,30	(2,45-21,71)
Otros	22,9	14,1	2	0,725	0,88	(0,43-1,81)

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

## 10.2. TASA DE CURACIÓN SEGÚN FACTORES DE RIESGO: COMORBILIDAD E INMUNODEPRESIÓN

Los pacientes con un índice de Charlson  $\geq 5$  tenían una menor tasa de curación, siendo la mitad con respecto a los pacientes con índices  $\leq 2$  (Tabla 61). Cada punto del índice de Charlson disminuía un 12,3% la tasa de curación (HR 0,88 [IC95% 0,78-0,99]). En este caso, no hubo diferencias entre las categorías de la clasificación de McCabe-Jackson.

Tabla 61. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según factores de riesgo: comorbilidad.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
Índice de Charlson (por unidad)				0,028	0,88	(0,78-0,99)
Charlson en terciles						
≤2	6,5	4,4	3	0,085	1	
3-4	25,0	9,3	5	0,315	0,76	(0,44-1,30)
≥5	28,5	10,7	6	0,027	0,50	(0,27-0,93)
McCabe-Jackson						
1	34,7	15,1	4	0,086	0,51	(0,23-1,10)
2	12,6	6,7	3	0,813	0,94	(0,56-1,56)
3	16,0	5,9	7	0,223	1	

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio.

La presencia de inmunodepresión no influía significativamente en la tasa de curación (Tabla 62). La mayoría de las variables dentro de esta categoría disminuían la probabilidad de curación, aunque de forma estadísticamente no significativa. La única que aumentaba la tasa de curación era, como ya se ha visto, la presencia de una neoplasia sólida. El número total de factores de inmunodepresión tampoco mostró una asociación significativa. Sin embargo, por cada factor añadido la tasa de curación descendía un 12,3% (HR 0,88 [IC95% 0,78-0,99]; p=0,028).

Tabla 62. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según factores de riesgo: inmunodepresión.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
DM				0,825		
Sí	25,4	10,1	4		0,94	(0,55-1,61)
No	15,2	4,9	10			
Neoplasia sólida				0,060		
Sí	5,0	4,9	3		1,66	(0,98-2,82)
No	21,9	5,7	11			
Neoplasia hematológica				0,110		
Sí	68,6	18,6	4		0,47	(0,19-1,18)
No	13,0	4,2	10			
TOS						
Corazón	38,1	19,9	1	0,824	0,90	(0,36-2,26)
Hígado	33,3	27,2	1	0,976	0,98	(0,31-3,16)
Pulmón	20,0	17,9	1	0,420	0,69	(0,27-1,72)
Riñón	0,0	0,0	0	0,869	0,89	(0,22-3,67)
No trasplante	16,0	4,8	11	0,952	1	
TCMH				0,202		
Sí	50,0	35,4	1		0,28	(0,04-1,99)
No	16,6	4,4	13			
Corticoterapia				0,883		
Sí	10,6	7,0	2		0,96	(0,57-1,62)
No	19,9	5,5	12			
Inmunosupresión				0,304		
Sí	22,9	9,9	4		0,76	(0,45-1,29)
No	15,4	4,9	10			
Nº de factores de inmunodepresión (por unidad)				0,028	0,88	(0,78-0,99)
Nº de factores de inmunodepresión en terciles						
0	13,0	5,9	5	0,464	1	
1-2	20,0	8,9	5	0,874	1,05	(0,60-1,84)
≥3	21,5	9,4	4	0,281	0,73	(0,41-1,29)

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio. DM: diabetes mellitus. TOS: trasplante de órgano sólido. TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas. ID: inmunodepresión.

### 10.3. TASA DE CURACIÓN SEGÚN ÁMBITO, FOCO Y GRAVEDAD DEL EPISODIO DE BACTERIEMIA

Como puede verse en la Tabla 63, ni el ámbito de la bacteriemia ni el foco tuvieron efecto estadísticamente significativo sobre la tasa de curación. La probabilidad acumulada de fracaso terapéutico fue mayor en las bacteriemias nosocomiales. La tasa de curación fue mayor en las comunitarias, si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas. La tasa de curación más baja fue la del foco respiratorio y las más altas las de origen abdominal y urinario, también de forma no significativa.

Tabla 63. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según ámbito y foco del episodio de bacteriemia.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
Ámbito de la bacteriemia						
Comunitaria	18,2	11,6	3	0,521	1	
Asociada a cuidados sanitarios	10,5	7,0	2	0,314	1,49	(0,69-3,24)
Nosocomial	20,3	6,2	9	0,721	1,13	(0,57-2,26)
Foco de la bacteriemia						
Primaria	19,1	9,9	3	0,514	1	
Asociada a CVC	40,0	21,9	1	0,695	0,80	(0,26-2,43)
Abdominal	0,0	0,0	0	0,243	1,77	(0,68-4,64)
Biliar	31,3	14,0	4	0,726	0,87	(0,39-1,94)
Piel y partes blandas	25,0	21,7	1	0,712	0,81	(0,27-2,46)
Respiratorio	29,2	13,9	3	0,399	0,71	(0,32-1,58)
Urinario	4,7	4,6	2	0,364	1,36	(0,70-2,66)

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio. CVC: catéter venoso central.

Con respecto a la gravedad del episodio de bacteriemia (Tabla 64), podemos ver cómo tenía una mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico conforme aumentaba el índice de Pitt, aunque de forma no significativa. En cuanto a la tasa de curación, ocurría lo mismo, que desciende con cada punto añadido en el índice de Pitt y conforme aumentamos de categoría, sin lograr alcanzar la significación estadística. Ninguno de los parámetros de laboratorio parecía influir de forma significativa en la probabilidad acumulada de fracaso terapéutico ni en la tasa de curación, si bien existía una tendencia similar a la que observábamos en la mortalidad. Así, las cifras altas de lactato, creatinina y PCR tuvieron una menor tasa de curación, siendo la creatinina la más cercana a la significación con valores por encima de 1 mg/dL. Los neutrófilos y las plaquetas presentaban una mayor tasa de curación conforme aumentaban sus cifras, si bien tampoco fue significativa.

Tabla 64. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según gravedad del episodio de bacteriemia: índice de Pitt y parámetros de laboratorio.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
Índice de Pitt (por unidad)				0,052	0,89	(0,79-1,00)
Pitt en terciles						
≤1	11,3	5,3	5	0,192	1	
2-3	19,4	8,1	4	0,726	0,91	(0,55-1,53)
≥4	31,7	13,0	5	0,072	0,54	(0,27-1,06)
Lactato (por unidad)				0,165	0,92	(0,82-1,04)
Lactato en terciles (mmol/L)						
≤1,8	15,4	10,0	2	0,382	1	
1,9-4,9	22,0	13,1	3	0,552	0,78	(0,35-1,76)
≥5,0	31,3	17,8	3	0,167	0,48	(0,17-1,36)
Creatinina (por unidad)				0,120	0,74	(0,51-1,08)
Creatinina en terciles (mg/dL)						
≤1,0	7,8	5,3	2	0,070	1	
1,1-1,7	19,3	7,6	6	0,039	0,56	(0,32-0,97)
≥1,8	15,0	9,7	3	0,073	0,54	(0,28-1,06)
PCR (por unidad)				0,504	1,00	(1,00-1,00)
PCR en terciles (mg/dL)						
≤95,7	13,3	8,8	3	0,257	1	
95,8-207	8,3	7,8	1	0,335	1,45	(0,68-3,06)
≥207,1	19,9	12,4	3	0,426	0,73	(0,33-1,59)
Neutrófilos (por unidad)				0,457	1,00	(1,00-1,00)
Neutrófilos en terciles (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )						
≤3,2	23,2	10,1	4	0,346	1	
3,3-11,5	25,7	8,7	8	0,989	1,00	(0,53-1,86)
≥11,6	6,8	4,6	2	0,250	1,42	(0,78-2,60)
Plaquetas (por unidad)				0,143	1,00	(1,00-1,00)
Plaquetas en terciles (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )						
≤92	23,6	10,3	5	0,461	1	
93-187	15,2	6,9	5	0,216	1,49	(0,79-2,80)
≥188	16,6	7,1	4	0,361	1,34	(0,72-2,51)
Coagulopatía				0,228		
Sí	31,4	11,6	5		0,69	(0,38-1,26)
No	10,5	4,4	5			

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio. PCR: proteína C reactiva.

#### 10.4. TASA DE CURACIÓN SEGÚN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO UTILIZADO

Independientemente del tratamiento antibiótico utilizado, no se observó que la presencia de cepas sensibles tuviera una mayor tasa de curación que las cepas multirresistentes. La probabilidad acumulada de fracaso terapéutico fue prácticamente superponible en ambos casos (17,4% frente a 17,0%, respectivamente). El HR para las cepas sensibles fue 1,07 (IC95% 0,64-1,80).

#### 10.4.1. TASA DE CURACIÓN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO

El uso de tratamiento empírico se asociaba a una mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico, pero no tuvo un efecto significativo en la tasa de curación (Tabla 65). No hubo ningún antibiótico cuyo uso de forma empírica se asociara a mayor tasa de curación. El uso de P/T tuvo menor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico (11,8% frente a 19,5%), al igual que colistina (0% frente a 18,7%). En cambio, la tasa de curación no fue mayor con ninguna de las 2. El resto de antibióticos tampoco mostró influir sobre la tasa de curación, al igual que el número de antibióticos adecuados empleados.

Tabla 65. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según tratamiento antibiótico utilizado: tratamiento empírico.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
AE				0,155		
Sí	18,1	4,6	14		0,43	(0,13-1,38)
No	0,0	0,0	0			
P/T				0,899		
Sí	11,8	7,8	3		0,97	(0,56-1,67)
No	19,5	5,3	11			
Cefalosporinas				0,730		
Sí	20,0	17,9	1		0,85	(0,34-2,13)
No	17,3	4,6	13			
Carbapenémicos				0,404		
Sí	28,0	8,9	6		0,81	(0,50-1,33)
No	12,6	4,8	8			
Fluorquinolonas				0,404		
Sí	28,6	12,1	4		0,77	(0,42-1,42)
No	14,9	4,7	10			
Aminoglucósidos				0,494		
Sí	16,7	15,2	1		1,34	(0,58-3,13)
No	17,4	4,7	13			
Colistina				0,900		
Sí	0,0	0,0	0		0,94	(0,34-2,60)
No	18,7	4,7	14			
Tratamiento empírico adecuado				0,974		
Sí	17,2	5,8	8		1,01	(0,63-1,61)
No	18,0	7,1	6			
Nº de AE adecuados en terciles						
0	18,0	7,1	6	0,302	1	
1	10,1	5,4	4	0,513	1,18	(0,72-1,94)
≥2	40,0	15,5	4	0,272	0,66	(0,31-1,39)

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio. P/T: piperacilina/tazobactam. AE: antibiótico empírico.

10.4.2. TASA DE CURACIÓN SEGÚN TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO UTILIZADO: TRATAMIENTO DIRIGIDO

El uso de tratamiento dirigido tuvo una probabilidad acumulada de fracaso terapéutico del 17,7% con una reducción significativa de la tasa de curación (HR 0,03 [IC95% 0,00-0,28]) (Tabla 66).

Tabla 66. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según tratamiento antibiótico utilizado: tratamiento dirigido.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
AD				0,003		
Sí	17,7	4,5	14		0,03	(0,00-0,28)
No	0,0	0,0	0			
P/T				0,219		
Sí	9,4	6,2	2		1,37	(0,83-2,25)
No	21,3	5,9	10			
Cefalosporinas				0,110		
Sí	23,8	14,1	2		0,54	(0,26-1,15)
No	16,3	4,7	12			
Carbapenémicos				0,017		
Sí	36,2	10,0	8		0,52	(0,31-0,89)
No	8,8	4,1	6			
Fluorquinolonas				0,703		
Sí	12,3	6,5	4		1,10	(0,67-1,79)
No	20,4	5,9	10			
Aminoglucósidos				0,246		
Sí	40	21,9	2		0,58	(0,23-1,46)
No	15,7	4,5	12			
Colistina				0,231		
Sí	25,4	15,5	2		0,64	(0,30-1,34)
No	16,6	4,6	12			
Tratamiento dirigido adecuado				0,028		
Sí	19,3	4,9	13		0,41	(0,19-0,91)
No	0,0	0,0	0			
Nº de AD adecuados en terciles						
0	0,0	0,0	0	0,031	1	
1	16,1	5,4	8	0,065	0,47	(0,21-1,05)
≥2	26,6	10,0	5	0,009	0,31	(0,13-0,74)
Control del foco				0,783		
Sí	20,4	8,6	5		0,93	(0,56-1,54)
No	16,3	5,2	9			

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio. P/T: piperacilina/tazobactam. AD: antibiótico dirigido.

Los 2 antibióticos con menor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico fueron P/T y las fluorquinolonas (9,4% frente a 21,3% y 12,3% frente a 20,4%, respectivamente). También fueron los 2 grupos de antibióticos con mayor tasa de curación (HR 1,37 [IC95% 0,83-2,25] y HR 1,10 [IC95% 0,67-1,79], respectivamente), si bien no fue

estadísticamente significativo en ninguno de los 2. El haber utilizado carbapenémicos como tratamiento dirigido tuvo una probabilidad acumulada de fracaso terapéutico del 36,2% (frente al 8,8% de no usarlos), con un descenso de la tasa de curación de 47,6% (HR 0,52 [IC95% 0,31-0,89]; p=0,017). El uso del resto de antibióticos se asoció de forma no significativa con una menor tasa de curación. También se obtuvo un aumento de la probabilidad acumulada de fracaso terapéutico y un descenso de la tasa de curación a medida que se aumentaba el número de antibióticos dirigidos adecuados. El uso dirigido de un antibiótico adecuado tuvo una probabilidad acumulada de fracaso terapéutico del 16,1%, en comparación con el 26,6% observado con el uso de 2 ó más.

## 10.5. TASA DE CURACIÓN SEGÚN EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES

El desarrollo de sepsis grave/shock séptico y e ingreso en UCI tuvieron una mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico y descendían la tasa de curación en un 17,4% y 41,7%, respectivamente, aunque de forma no significativa (Tabla 67).

Tabla 67. Tasa de curación de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) según el desarrollo de complicaciones.

Variable	Fracaso terapéutico (28 días)			p	HR	IC95%
	%	EE (%)	n			
Sepsis grave / Shock séptico				0,432		
Sí	20,0	6,1	10		0,83	(0,51-1,33)
No	13,9	6,4	4			
Ingreso en UCI				0,177		
Sí	33,3	15,7	3		0,58	(0,27-1,28)
No	15,3	4,6	11			
VMI				0,039		
Sí	36,1	12,5	5		0,53	(0,29-0,97)
No	12,5	4,4	9			
Complicaciones				0,005		
Sí	83,3	15,2	5		0,06	(0,01-0,43)
No	12,6	4,1	10			
Bacteriemia persistente				0,003		
Sí	59,3	18,5	5		0,16	(0,05-0,53)
No	12,9	4,2	9			

N: número de pacientes que permanecen sin curar en ese momento del estudio. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. VMI: ventilación mecánica invasiva.

La necesidad de VMI presentaba una probabilidad acumulada de no curación a los 28 días del 36,1% frente al 12,5% del no uso de la misma, con una reducción de la tasa de curación del 47,3% (HR 0,53 [IC95% 0,29-0,97]; p=0,039). La presencia de otro tipo de

complicaciones, así como la persistencia de la bacteriemia también aumentaban la probabilidad acumulada de fracaso terapéutico y descendían respectivamente la tasa de curación en un 94,4% (HR 0,06 [IC95% 0,01-0,43]; p=0,005) y un 83,9% (HR 0,16 [IC95% 0,05-0,53]; p=0,003).

## 11. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA TASA DE CURACIÓN

En el estudio multivariante de los factores relacionados con la curación se realizó un modelo global, sin tener en cuenta si las variables eran previas al desarrollo de la bacteriemia o posteriores a la misma (Tabla 68). En este caso hubo 4 variables independientemente relacionadas con la tasa de curación: índice de Charlson  $\leq 4$ , cifras de creatinina  $\leq 1,0\text{mg/dL}$ , desarrollo de complicaciones distintas a la sepsis/shock séptico y el uso de P/T como tratamiento dirigido. Un índice de Charlson  $\leq 4$  y cifras de creatinina  $\leq 1,0\text{mg/dL}$  tuvieron un efecto similar, con tasas de curación de casi el doble, con HR de 2,01 (IC95% 1,05-4,48) y 1,69 (IC95% 1,12-2,88), respectivamente. La presencia de complicaciones mostró un efecto deletéreo sobre la tasa de curación (HR 0,06 [IC95% 0,01-0,49]). El factor que tuvo mayor efecto sobre la tasa de curación fue el uso de P/T en el tratamiento dirigido, que aumentaba más de 3 veces en los pacientes con índice de Charlson  $>4$  (HR 3,37 [IC95% 1,07-10,56]), mientras que tenía un efecto neutro en los pacientes con índice de Charlson  $\leq 4$ .

Tabla 68. Variables de evolución independientemente relacionadas con la tasa de curación en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
<b>Índice de Charlson <math>\leq 4</math></b>	1,77 (1,02-3,15)	0,049	<b>2,01 (1,05-4,48)</b>	<b>0,046</b>
<b>Creatinina <math>\leq 1,0\text{mg/dL}</math></b>	1,80 (1,09-2,98)	0,021	<b>1,69 (1,12-2,88)</b>	<b>0,042</b>
T. dirigido con P/T (Charlson $\leq 4$ )	0,80 (0,37-1,73)	0,581	0,91 (0,50-1,64)	0,743
<b>T. dirigido con P/T (Charlson <math>&gt;4</math>)</b>	2,14 (1,08-4,25)	0,029	<b>3,37 (1,07-10,56)</b>	<b>0,037</b>
T. dirigido con carbapenémicos	0,52 (0,31-0,89)	0,017	1,05 (0,52-2,11)	0,893
TDA	0,41 (0,19-0,91)	0,028	0,57 (0,23-1,41)	0,222
VMI	0,53 (0,29-0,97)	0,039	0,78 (0,37-1,68)	0,533
<b>Complicaciones</b>	0,06 (0,01-0,43)	0,005	<b>0,06 (0,01-0,49)</b>	<b>0,008</b>

Índice C de Harrell = 0,693. T. dirigido con P/T: tratamiento dirigido con piperacilina/tazobactam. TDA: tratamiento dirigido adecuado.

## 12. ESTANCIA Y CONSUMO DE RECURSOS

### 12.1. ESTANCIA

La estancia media global fue de 45,8 días (DE 63,2), con una mediana de 25 días (RIC 13-57), con un mínimo inferior a un día y un máximo de 394 días. La estancia media tras la bacteriemia fue de 30,7 días (DE 43,5) y la mediana fue 15 días (RIC 11-29). Al estudiar la estancia por años podemos ver cómo la mediana de la estancia global osciló entre 18 y 35 días, mientras que la mediana estancia tras la bacteriemia los hizo entre 14 y 20 días (Tabla 69).

Tabla 69. Media y mediana de la estancia en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Año	Estancia global		Estancia tras la bacteriemia	
	Media (DE)	Mediana (RIC)	Media (DE)	Mediana (RIC)
2.009	106,8 (144,1)	35 (17-132)	70,4 (98,9)	19 (14-79)
2.010	46,7 (54,7)	33 (11-62)	28,3 (24,8)	15 (10-46)
2.011	32,6 (24,1)	18 (14-54)	16,2 (6,9)	14 (13-16)
2.012	33,6 (18,9)	29 (20-53)	21,2 (14)	17 (13-26)
2.013	48,2 (54,2)	22 (11-64)	39,1 (48,6)	15 (10-41)
2.014	24 (19,4)	20 (12-27)	19,9 (16,5)	20 (9-24)

Casi un 60% de los pacientes tuvo una estancia de menos de un mes, mientras que un 22,7% permaneció ingresado en el hospital más de 2 meses (Tabla 70).

Tabla 70. Distribución por intervalos de la estancia en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Variable	Global		Supervivientes	
	n=110	%	n=69	%
0-7 días	20	18,2	5	7,2
8-14 días	18	16,4	16	23,2
15-28 días	27	24,6	20	29,0
29 días - 60 días	20	18,2	10	14,5
61 días - 1 año	24	21,8	17	24,6
> 1 año	1	0,9	1	1,4

### 12.2. CLASIFICACIÓN DE LOS EPISODIOS Y CONSUMO DE RECURSOS

Según el sistema de clasificación de pacientes usado en el HUPHM, los GRD más frecuentes fueron los siguientes: septicemia con complicaciones mayores (código 584, 18 casos), trastornos hepatobiliares y de páncreas con complicaciones mayores (código

557, 8 casos), trasplante cardiaco o implantación de sistema de asistencia cardiaca (código 103, 6 casos), neumonía simple y otros trastornos respiratorios excepto bronquitis y asma con complicaciones mayores (código 541, 5 casos), trastornos de riñón y tracto urinario excepto insuficiencia renal con complicaciones mayores (código 569, 5 casos) y pacientes sometidos a oxigenación por membrana extracorpórea o traqueostomía con ventilación mecánica más de 96 horas sin trastornos ORL como diagnóstico principal con proceso quirúrgico mayor (código 877, 5 casos).

El coste total de los 110 episodios en los que se detectó una bacteriemia por *P. aeruginosa* fue de 2.404.809 euros. El rango abarca desde los 1.534 hasta los 129.722 euros, con una mediana de coste de 8.527 euros (RIC 5.758-13.256). El coste total de los seis GRD más frecuentes (47 episodios) fue de 1.411.715, con una mediana de coste de 8.527 euros (RIC 8.527-8.556). El coste total de los 5 GRD más caros (18 episodios) fue de 1.643.004 euros. Con respecto a la distribución del coste por intervalos, hubo 85 episodios (77,2%) con un coste  $\leq 15.000$  euros, mientras que 17 episodios (15,4%) costaron más de 50.000 euros (Tabla 71).

Tabla 71. Distribución por intervalos del coste en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos).

Coste (euros)	n=110	%
<5.000	26	23,6
5.001-15.000	59	53,6
15.001-25.000	7	6,4
25.001-50.000	1	0,9
50.001-100.000	12	10,9
100.001-150.000	5	4,5

# DISCUSIÓN

---

## 1. PREVALENCIA E INCIDENCIA

En el HUPHM, *P. aeruginosa* se aisló en el 7-9% de los cultivos, siendo el tercer microorganismo en frecuencia tras *E. coli* y *S. aureus*. En Europa supone el 8,9% de las infecciones nosocomiales, siendo el cuarto microorganismo en frecuencia tras *E. coli*, *S. aureus* y *Enterococcus* spp<sup>3</sup>. En España, la frecuencia total es del 8,4%, ocupando el tercer lugar tras *E. coli* y *S. aureus*<sup>4</sup>. Su papel en bacteriemia fue algo más discreto en el HUPHM, habitualmente por detrás de los SCN, *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella* spp, *Enterococcus* spp y *Candida* spp, por lo que es el tercer BGN más frecuentemente aislado en sangre. En Europa se recuperó en el 6,1% de las bacteriemias nosocomiales, por detrás de SCN, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus* spp. y *Candida* spp, prácticamente superponible al orden encontrado en nuestra muestra<sup>3</sup>. En España, la frecuencia absoluta es muy similar, ya que se encontró en el 5,9% de bacteriemias nosocomiales y el 3,3% de las bacteriemias comunitarias. No obstante, fue el cuarto microorganismo en frecuencia tras *E. coli*, *S. aureus* y SCN<sup>4</sup>.

La incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en el HUPHM mostró una tendencia creciente, aunque no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, pese a que el número de aislamientos de *P. aeruginosa* fue aumentando año a año, la proporción de bacteriemias fue cada vez menor. Esto parece indicar que existe un aumento global del número de colonizaciones e infecciones por *P. aeruginosa* en todo tipo de muestras, aunque dicho aumento sería menos marcado en los hemocultivos que en otro tipo de muestras.

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

### 2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

Las características demográficas de los pacientes de nuestro estudio son similares a las que podemos encontrar en otros estudios, si bien hay algunas en las que difieren

sustancialmente. La bacteriemia por *P. aeruginosa* es más frecuente en varones<sup>7,32,56,67-81</sup> y en pacientes de avanzada edad<sup>7,66,67</sup>, lo que concuerda con nuestros datos ya que el 65% de los casos se dieron en varones y en pacientes por encima de los 65 años, con una media de edad de 67,3 años (DE 15,4). Históricamente, la bacteriemia por *P. aeruginosa* estaba estrechamente relacionada con el ámbito hospitalario, lo cual sigue siendo una realidad, aunque con porcentajes muy variables, habitualmente en torno al 60-90% del total de casos<sup>7,56,59,66,67,70-73,75,78,80</sup>. Sin embargo, se ha visto una tendencia al aumento de las bacteriemias de origen extrahospitalario, fundamentalmente a expensas de las asociadas a cuidados sanitarios, que pueden alcanzar hasta el 60-90% de los casos adquiridos fuera del hospital<sup>32,67,84-86,88,103</sup>. En nuestro estudio, los porcentajes son muy similares, ya que hubo un 60,9% de bacteriemias nosocomiales, un 25,5% asociadas a cuidados sanitarios y un 13,6% estrictamente comunitarias, porcentaje muy similar al previamente descrito<sup>64</sup>. Esto podría explicarse porque en el área sanitaria que corresponde al HUPHM se localizan numerosas residencias e instituciones de apoyo y porque es un centro de referencia para múltiples patologías, con gran cantidad de pacientes oncohematológicos y sometidos a trasplante, tanto de células madre hematopoyéticas como de órgano sólido. Todo ello hace que exista un alto porcentaje de pacientes que frecuentan las urgencias y el hospital de día. Habitualmente, los pacientes con bacteriemia de origen comunitario suelen tener menor grado de comorbilidad que los pacientes con bacteriemias nosocomiales o asociadas a cuidados sanitarios<sup>7</sup>. En nuestra muestra dichas diferencias se observaron, pero no fueron estadísticamente significativas.

## 2.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

Como ya se ha comentado, muchos de nuestros pacientes se encontraban ingresados en el momento de la bacteriemia (60,9%) y la inmensa mayoría (87,3%) había tenido algún tipo de contacto con el sistema sanitario en los 3 meses anteriores. Un 20,9% habían estado ingresados en UCI en el mes previo, lo cual supone un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de la bacteriemia<sup>88,90-92</sup>. Hasta un 68,2% de los pacientes habían portado algún tipo de dispositivo en el mes previo, siendo los más usados la sonda vesical, el CVC y el tubo endotraqueal, frecuentemente implicados en infecciones por *P. aeruginosa*<sup>59,67,88,90,107,143</sup>. Otros factores de riesgo típicamente relacionados con la bacteriemia por *P. aeruginosa* en otros estudios como la hemodiálisis<sup>7</sup> y la

realización previa de CPRE <sup>95</sup> estaban menos representados en nuestro estudio. En el HUPHM se realiza profilaxis peri procedimiento con ciprofloxacino en todos los pacientes sometidos a CPRE, lo que podría explicar su baja representación en esta población.

La presencia de comorbilidades e inmunodepresión de cualquier tipo son condiciones clínicas estrechamente relacionadas con la presencia de colonización e infecciones por *P. aeruginosa*. Un 60% de nuestros pacientes presentaban un alto índice de comorbilidad (Charlson >3) y un 59,1% tenían algún grado de inmunodepresión, siendo las condiciones más frecuentes el tratamiento previo con corticoides (36,4%), la presencia de neoplasias de órgano sólido (28,2%), la neutropenia (27,3%) y la DM (27,3%), todos ellos implicados como factores de riesgo en varios estudios <sup>7,67,77,88,90</sup>. El porcentaje global de neutropenia grave fue del 15,5%, algo menor de la frecuencia de la misma en la mayoría de los estudios, donde se sitúa entre el 20 y el 50% <sup>67,77,78,80,86,88,91,96,99,104,114,123</sup>. En nuestro estudio, el antecedente de neoplasia de órgano sólido *per se* no se asoció a la presencia de neutropenia que, sin embargo, afectaba al 60% de los pacientes con neoplasias hematológicas y al 55,6% de los pacientes con QT previa, congruente con las cifras obtenidas en otros estudios realizados exclusivamente sobre población de pacientes oncohematológicos <sup>89,106</sup>. El HUPHM es de referencia para TOS y de varias modalidades de TCMH, por lo que no es de extrañar la alta prevalencia de pacientes trasplantados y/o que hayan recibido QT, corticoides e inmunosupresores <sup>67,90</sup>. El corazón fue el órgano que se trasplantó en más ocasiones, 9 en total, de las cuales 6 fueron realizadas en el mes previo. Sin embargo, en un estudio realizado sobre pacientes trasplantados, el hígado y el riñón fueron los órganos más frecuentemente representados <sup>58</sup>. En nuestra muestra, apenas hay casos de otros factores de riesgo previamente relacionados con la bacteriemia por *P. aeruginosa* como los pacientes quemados o la infección por el VIH <sup>7</sup>. Ambas situaciones se pueden explicar por distintos motivos. En el caso de los pacientes quemados, no es de extrañar que no existan casos porque el HUPHM no es de referencia para ese tipo de pacientes y se derivan a otros centros. En el caso del VIH, la inmensa mayoría de los pacientes infectados en el hospital reciben tratamiento de alta eficacia y tienen muy buena situación inmunológica, lo que puede ser la explicación a la escasa representación de dicho antecedente en la muestra.

La colonización previa por *P. aeruginosa* sólo estaba documentada en el 12,7% aunque es muy probable que las cifras reales fueran mayores, dada la alta prevalencia de contacto con el sistema sanitario que existía en la población de estudio. En nuestra muestra, sólo en el 1,8% coincidía fenotípicamente la cepa colonizadora con la cepa aislada en sangre posteriormente. En otros estudios el porcentaje de pacientes con colonización previa por *P. aeruginosa* ascendía hasta el 60%, siendo la misma cepa que en sangre en un 24%, si bien se debe tener en cuenta que se trata de un estudio realizado exclusivamente en pacientes oncohematológicos, que presentan un riesgo mayor de colonización<sup>89</sup>. La colonización parece ser un paso previo a la infección, y ésta a la bacteriemia, aunque no por ello puede considerarse un factor de riesgo de la misma. Sólo hemos encontrado una referencia a la colonización como posible factor de riesgo para bacteriemia, centrado en el aislamiento de *P. aeruginosa* en CVC de pacientes asintomáticos y el riesgo de desarrollar bacteriemia si no reciben cobertura antibiótica al retirarlos<sup>143</sup>. El lugar de colonización más frecuente fue el respiratorio. No se registró ninguna colonización de sonda vesical, probablemente porque habitualmente no se solicitan urocultivos a no ser que se sospeche una infección urinaria. Además, cuando el aislamiento en orina no es significativo, no se suele indicar el microorganismo recuperado. Con respecto a las infecciones, hubo un 86,4% que había tenido al menos una en el mes previo. Sin embargo, sólo el 75,8% recibió tratamiento antibiótico en dicho periodo, en parte porque algunas de las infecciones documentadas eran virales o fúngicas. Aunque no estuvo presente en todos los pacientes, el uso previo de antibióticos es uno de los factores de riesgo para infecciones por *P. aeruginosa* más prevalentes en nuestra muestra, lo que concuerda con otros estudios<sup>1,2,67,83,89,90</sup>.

### **3. CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE BACTERIEMIA**

#### **3.1. ORIGEN DE LA BACTERIEMIA**

Del total de bacteriemias, hubo 29 en las que no se pudo identificar el origen, lo que supone un 26,4% de bacteriemias primarias, muy similar a lo encontrado por otros autores<sup>32,56,68-71,78-80,96-99</sup>. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemias primarias se encuentran el antecedente de haber portado un CVC<sup>64,67,73</sup>, responsable directo de la bacteriemia en el 17,2% de las mismas en nuestra muestra, y la

neutropenia<sup>64,77</sup>, aunque esta última asociación no fue estadísticamente significativo en nuestra muestra. En el caso de las bacteriemias secundarias, los focos de origen más frecuentes en nuestra muestra fueron el respiratorio y el urinario, causante cada uno de ellos del 30,1% de las bacteriemias secundarias. El respiratorio es el foco más frecuente en la mayoría de los estudios<sup>7,66,67,70,77,79,89,96,98,100,101</sup>, pero también existen múltiples referencias en las que el urinario ocupa el primer lugar<sup>56,58,64,71,75,84,102,103</sup>. El origen fue biliar en el 17,3% de los casos, similar a lo que ha publicado con anterioridad. El lugar de donde se consiguió aislar *P. aeruginosa* en mayor número de casos fue en el tracto urinario (64,0%), donde la cepa coincidía fenotípicamente con la aislada en sangre en el 81,3% de los casos. Esto contrasta con lo ocurrido en el foco respiratorio, de donde se aisló en el 52% de los pacientes pero sólo coincidió fenotípicamente con la cepa de los hemocultivos en un paciente (7,7%), probablemente porque la población de *P. aeruginosa* en el tracto respiratorio sea más heterogénea<sup>144,145</sup>. La mayoría de los casos de bacteriemia con foco urinario o biliar estaban asociados a la presencia de algún dispositivo en dicho origen (68% y 71,4%, respectivamente), mientras que en el foco respiratorio sólo constaba el antecedente de haber sido sometido a VMI en el 24%. Esto podría explicarse porque la bacteriemia de origen respiratorio suele darse en pacientes inmunodeprimidos<sup>89,106</sup> y no es tan dependiente de la presencia de dispositivos.

### 3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN

Las manifestaciones clínicas de los episodios de bacteriemia de nuestra muestra no difieren de las de otro tipo de bacteriemias, siendo la fiebre el síntoma más frecuente y en muchos casos la única manifestación. Prácticamente todos los pacientes presentaban alguna alteración de laboratorio en los días en torno a la bacteriemia. Los principales reactantes de fase aguda se elevaron en casi todos. Los principales parámetros de laboratorio que marcan la gravedad del episodio de bacteriemia son la elevación del lactato y la creatinina, la trombopenia y la presencia de coagulopatía. El lactato estaba elevado en 45 de 50 pacientes (90%), si se tienen en cuenta las cifras propuestas en la definición de sepsis grave<sup>137</sup>. La creatinina es más difícil de valorar puesto que depende de la masa muscular y la edad del paciente. No obstante, un tercio de los pacientes presentaban cifras >1,8mg/dL en el momento de la bacteriemia. La leucocitosis y la neutrofilia estaban presentes en el 40% y 51,2% de los pacientes, mientras que la leucopenia y la neutropenia se observaron en un 33,6% y 27,3%, respectivamente.

Dichas cifras están muy condicionadas a la patología de base, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedades que afectan a la médula ósea o que hubieran recibido QT, glucocorticoides o fármacos inmunosupresores. Por ello, los pacientes con antecedentes de neoplasias hematológicas y QT presentaban unas cifras de neutrófilos significativamente menores que los pacientes sin dichos antecedentes. La trombopenia y la coagulopatía estaban presentes en el 33,6% y en el 30,0% de los pacientes, respectivamente.

La gran mayoría de los episodios supusieron un deterioro importante de la situación clínica de los pacientes. Así, según el índice de Pitt, se podría clasificar como graves el 40,0% de los casos y como muy graves el 21,8%. La progresión a sepsis grave o shock séptico se produjo en el 71,8% de los casos, casi siempre dentro de las primeras 48 horas, como suele ocurrir en la mayoría de los estudios que hacen referencia a dicha complicación<sup>56,58,64,70-72,75,77,86,88,96,99,103,106</sup>. La positivización de los hemocultivos en las primeras 13h se ha implicado en la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*<sup>66</sup>, algo que se pone en relación con la carga bacteriana en sangre. En nuestro estudio, en un 15,5% de los hemocultivos se identificó *P. aeruginosa* dentro de las primeras 24 horas. Hubo 34 pacientes que ingresaron en UCI tras la bacteriemia (30,9%). De todos los ingresos en UCI, sólo 18 estaban directamente relacionados con la bacteriemia. El papel que jugó la bacteriemia en el ingreso en UCI en el resto de pacientes no es fácil de delimitar y su implicación en la necesidad de soporte vasoactivo, ventilación mecánica y hemodiálisis no es bien conocida porque se trata de pacientes muy frágiles y con múltiples complicaciones que interactúan entre ellas. Por ello, deben interpretarse dichos datos con suma cautela. En nuestra muestra, el foco que presentó índices de Pitt más altos en relación con el resto fue el foco respiratorio, lo que concuerda con que fueran los pacientes que ingresaron en UCI y precisaron soporte vasoactivo y VMI en mayor proporción.

#### **4. RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS**

El antibiótico con menor porcentaje de resistencia fue colistina, ya que sólo hubo una cepa resistente dentro de todas las causantes de bacteriemias. Las resistencias a betalactámicos varían mucho de unos grupos a otros. Habitualmente, P/T es el

betalactámico con mayor porcentaje de cepas sensibles, en torno al 90-95%, aunque parece que las resistencias están en aumento <sup>7,57,146</sup>. En nuestra muestra hubo un 94% de aislados sensibles en total, pero la proporción de resistencia mostró una tendencia creciente no significativa, ascendiendo hasta el 15% en 2.014. Ceftazidima fue el segundo agente betalactámico con mayor porcentaje de cepas sensibles, en torno al 83%, y con una tendencia decreciente no significativa. La incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos también está en aumento, pero su frecuencia sigue siendo muy variable en función de la serie, representando entre un 9 y un 50% de los casos <sup>32,56,69,75,85,96,124</sup>. Según los datos referentes a España del *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), en el periodo comprendido entre 2.009 y 2.014, la proporción de cepas no sensibles a meropenem en los aislamientos de sangre o líquido ceforraquídeo oscila entre el 19,3% y el 21,7% <sup>146</sup>. En nuestra muestra la cifra global para el mismo periodo fue muy similar (21%), sin diferencias importantes a lo largo del tiempo ni entre meropenem e imipenem. Esto último no suele ser muy habitual, y probablemente se explique por el pequeño tamaño muestral. Las cepas resistentes a carbapenémicos suelen ser de origen nosocomial, se asocian a largas estancias, ingreso en UCI y uso de antibióticos previos <sup>56,74,76,147-149</sup>, fundamentalmente carbapenémicos, aunque también se ha descrito con la administración previa de P/T y vancomicina <sup>147,148</sup>. La producción de metalobetalactamasas por parte de las cepas de *P. aeruginosa* también se ha asociado al ámbito nosocomial, a los cuidados sanitarios y a la presencia de neoplasias <sup>7</sup>. Las resistencias a las fluorquinolonas son más frecuentes que a los betalactámicos. En el caso de ciprofloxacino, la frecuencia de cepas resistentes cambia mucho según la serie. En trabajos extranjeros suele encontrarse el torno al 16-22% del total <sup>150</sup>, aunque hay otros estudios donde se encuentran menos representadas <sup>64,151</sup>. En España la prevalencia de resistencias a ciprofloxacino en bacteriemias es más alta, en torno al 27% <sup>152</sup>, aunque sigue siendo menor que en nuestra muestra, donde asciende hasta el 37%. No obstante, debe destacarse que muestra una tendencia significativa a la baja, con un descenso del 15% anual. En otro estudio español realizado exclusivamente con cepas aisladas en sangre, observamos resultados similares a los nuestros. Cabot y colaboradores llevaron a cabo un estudio multicéntrico de prevalencia de resistencias en cepas de *P. aeruginosa* productoras de bacteriemia en 10 hospitales españoles, con un total de 190 casos <sup>152</sup>. La proporción de cepas no sensibles a los betalactámicos fue mayor que en nuestra muestra, mientras que fue claramente menor para las cepas no sensibles a

ciprofloxacino y amikacina (Figura 20). Esto podría explicarse en parte por el extendido uso de fluorquinolonas como profilaxis en pacientes neutropénicos o sometidos a TCMH, muy numerosos en el HUPHM. Además, al tratarse de un estudio realizado fundamentalmente en hospitales de Cataluña y Andalucía, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que existan diferencias regionales de la proporción de resistencias.

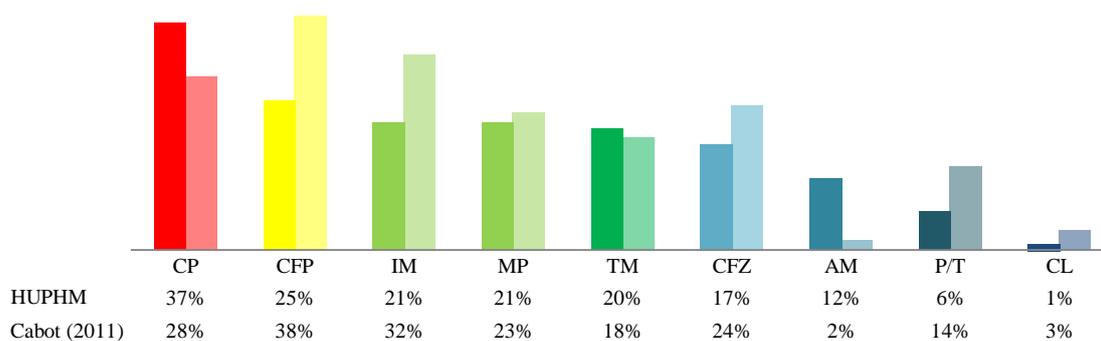


Figura 20. Prevalencia de resistencia a los principales antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* en cepas productoras de bacteriemia en el HUPHM y en un estudio multicéntrico español (adaptado de Cabot et ál. <sup>152</sup>). CP: ciprofloxacino, CFP: ceftipime, IP: imipenem, MP: meropenem, TM: tobramicina, CFZ: ceftazidima, AM: amikacina, PT: piperacilina/tazobactam, CL: colistina, HUPHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Al comparar los datos de nuestra muestra con los datos de prevalencia de España según el estudio EARS-Net <sup>146</sup>, podemos ver cómo la prevalencia de resistencia a ceftazidima, meropenem y P/T es muy similar. De nuevo, la resistencia a ciprofloxacino y amikacina fue mucho más frecuente en el HUPHM.

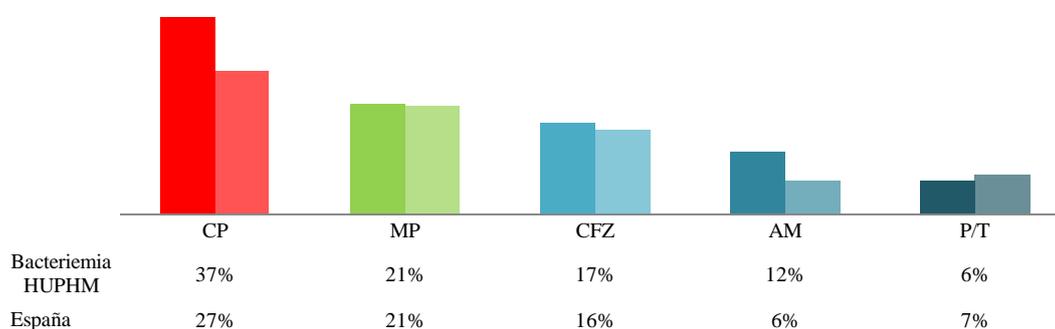


Figura 21. Prevalencia de resistencia a los principales antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* en cepas productoras de bacteriemia en el HUPHM y en el estudio EARS-Net <sup>146</sup>. CP: ciprofloxacino, MP: meropenem, CFZ: ceftazidima, AM: amikacina, PT: piperacilina/tazobactam. HUPHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

Al comparar nuestra muestra con el conjunto de los aislamientos de *P. aeruginosa* en el HUPHM, podemos ver como la prevalencia de resistencia fue menor en las cepas productoras de bacteriemia para la mayoría de los antibióticos evaluados (Figura 22). Así, la resistencia a ciprofloxacino, amikacina, P/T y colistina fue claramente menor en las cepas productoras de bacteriemia, lo cual apoyaría las teorías que defienden que la presencia de resistencias y la virulencia tienen una relación inversamente proporcional. Meropenem y ceftazidima presentaron mayor proporción de resistencias entre las cepas productoras de bacteriemia, aunque las diferencias fueron menos acentuadas que para el resto de antibióticos.

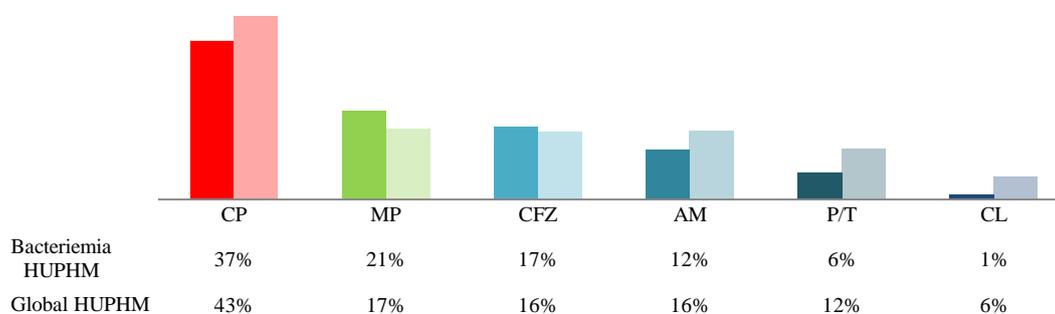


Figura 22. Prevalencia de resistencia a los principales antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* en cepas productoras de bacteriemia en el HUPHM y en el total de aislamientos de *P. aeruginosa* del HUPHM. CP: ciprofloxacino, MP: meropenem, CFZ: ceftazidima, AM: amikacina, PT: piperacilina/tazobactam, CL: colistina, HUPHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

En nuestra muestra, a lo largo de los años del estudio, la resistencia a amikacina, ceftazidima y ciprofloxacino mostró una tendencia a la baja, mientras que en el caso de P/T fue al alza y neutra con los carbapenémicos. Las tendencias en el conjunto de aislamientos de *P. aeruginosa* en el HUPHM fueron más o menos estables, con mayor proporción de resistencias para casi todos los antibióticos en los años 2.009 y 2.012. La mayor prevalencia de resistencias en infecciones por *P. aeruginosa* en el año 2.009 podría estar sujeta a las mismas causas que el brote de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas que se detectó en dicho año en el HUPHM<sup>153</sup>. Una potencial explicación a dicho fenómeno podría ser que entre 2004 y 2.009 hubo un aumento considerable en el uso de carbapenémicos en dicho hospital. Sin embargo, en el caso de la *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, no se logró demostrar que el uso de carbapenémicos fuera un factor de riesgo independiente para su aislamiento<sup>153</sup>. En el

año 2.012, el pico en la proporción de resistencias podría estar relacionado con el cambio que se llevó a cabo en los puntos de corte del CLSI, con el objetivo de incluir como no sensibles aquellas cepas que expresaban mecanismos de resistencia pero que se encontraban en el rango previo de sensibilidad <sup>154</sup>. De esta forma, al bajar los puntos de corte de la CMI, aumenta la frecuencia de cepas resistentes. En un estudio multicéntrico español que comparaba las resistencias de los aislamientos de *P. aeruginosa* en 1998 con los de 2003, se observó que la resistencia a amikacina, ceftazidima y P/T permanecía estable, mientras que a fluorquinolonas y carbapenémicos mostró un aumento estadísticamente significativo, incrementándose hasta el 28% para el ciprofloxacino y hasta el 13% para el meropenem <sup>155</sup>.

#### **4.1. MULTIRRESISTENCIA**

La prevalencia de cepas MDR y XDR en nuestra muestra fue de 27,3% y 5,5%, respectivamente. En general, la frecuencia de aparición de cepas MDR se sitúa en torno al 30%, aunque suele oscilar entre el 16 y el 52% <sup>7,56,66,69-73,76,89,97,104,123,156,157</sup>. En España, el porcentaje de cepas MDR se encuentra en torno al 33% (incluyendo un 10% de cepas XDR) <sup>158</sup>. Las cepas MDR suelen ser resistentes a casi todos los betalactámicos y fluorquinolonas, quedando los aminoglucósidos y colistina como las únicas opciones terapéuticas en muchas ocasiones <sup>56-58</sup>. Las cepas XDR son menos frecuentes, en torno al 11-26% <sup>69,71</sup> aunque en pacientes inmunodeprimidos la prevalencia puede ascender hasta el 48 y 63% <sup>58,89</sup>, claramente por encima del porcentaje hallado en nuestra muestra.

##### **4.1.1. EVOLUCIÓN DE LA MULTIRRESISTENCIA**

La prevalencia de cepas MDR en nuestro estudio mostró una tendencia estadísticamente significativa a la baja. La evolución guarda correlación con la estancia mediana previa a la bacteriemia, lo que se podría explicar por el aumento progresivo del número de factores de riesgo de colonización e infección por cepas MDR conforme aumenta el número de días hospitalizado. En 2.012 existe un pico de frecuencia de cepas MDR que se corresponde con un aumento similar en la estancia media y mediana. Además, como ya se ha comentado, ese año se modificaron los puntos de corte del CLSI <sup>154</sup>, con el consecuente aumento del porcentaje de resistencias.

#### 4.1.2. FACTORES DE RIESGO DE MULTIRRESISTENCIA

En el análisis univariante realizado en nuestra muestra hubo varios factores asociados a un mayor riesgo de multirresistencia. En primer lugar, la edad mostró estar relacionada con la probabilidad de aislar una cepa MDR, siendo más probable en los pacientes por debajo de 75 años. En otros estudios se ha visto que es la edad avanzada la que se asocia con un mayor riesgo de aparición de resistencias frente a carbapenémicos <sup>98</sup>. El antecedente de contacto previo con centros de cuidados sanitarios también se ha relacionado con la aparición de resistencias <sup>32,159</sup>, pero en nuestra muestra no alcanzó la significación estadística. La hospitalización está asociada a la presencia de todo tipo de resistencia <sup>7,58,73,156,160</sup>, sobre todo con estancias largas <sup>69,73,161</sup>, lo que es similar a lo encontrado en nuestra muestra, donde la mediana de estancia previa a la bacteriemia en cepas sensibles es de 1 día frente a 23 días de las cepas MDR. Del mismo modo, la frecuencia de aislamiento de cepas MDR pasa del 22% si la bacteriemia se da en el día de ingreso al 62,2% si se produce más allá de los primeros 15 días, donde casi se triplica el riesgo. La estancia en UCI casi duplicaba el riesgo de que el aislado fuera MDR, en la misma línea que otras publicaciones <sup>69,98,150,156</sup>. El uso de dispositivos también se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de resistencias, en gran parte por la formación de biopelículas en las superficies inertes <sup>159</sup>. Esto se ha podido demostrar con en pacientes sometidos a traqueostomía <sup>69</sup> o portadores de sonda vesical <sup>73,78,123,160</sup>. En nuestro estudio podemos observar un fenómeno similar, con un mayor número de dispositivos en total y mayor uso de CVC, VMI o sonda vesical entre los pacientes infectados por cepas MDR. El CVC fue el dispositivo que presentaba un mayor riesgo de aislamiento de cepas MDR, con un RR de 2,76. También se ha postulado que la situación inmunológica puede tener un papel importante en este sentido. De hecho, se ha constatado una reducción de la sensibilidad a P/T, ceftazidima, fluorquinolonas y tobramicina en pacientes inmunodeprimidos <sup>68</sup>. En nuestra muestra, hubo mayor frecuencia de aislamiento por cepas MDR entre los pacientes que habían recibido corticoides, inmunosupresores y que habían sido sometidos a TCMH. En éste último grupo, el RR era de casi el triple (RR 2,80). El TOS, sobre todo en el primer mes postrasplante y asociado a coinfección por CMV, es otros de los factores de riesgo de multirresistencia en estudios previos <sup>58,156</sup>, aunque no se pudo demostrar dicho efecto en el nuestro. Existen otros factores de riesgo de aparición de cepas resistentes como el

origen respiratorio de la bacteriemia o el debut con shock séptico que en nuestro estudio no fueron significativas <sup>58,69</sup>.

- **Uso previo de antibióticos.**

El uso previo de antibióticos es el principal factor de riesgo para la aparición de resistencias, habitualmente por desarrollo de las mismas durante el tratamiento o por selección de cepas <sup>69,73,78,162</sup>, lo que coincide con los datos obtenidos en nuestro estudio, donde el uso de antibióticos duplica el riesgo de que la bacteriemia sea producida por una cepa multirresistente (RR 2,19). Este efecto es mucho mayor si el antibiótico utilizado tenía espectro frente a *P. aeruginosa*, con un RR de 3,36. Lo más habitual es que la resistencia se produzca con antibióticos que se han utilizado previamente y que tienen actividad frente a *P. aeruginosa*. Esto se ha visto con piperacilina <sup>163</sup>, ceftazidima <sup>78,81</sup>, carbapenémicos <sup>32,78,81,124,163</sup> y fluorquinolonas <sup>78,123,160,163</sup>, entre otros. Sin embargo, también se han descrito resistencias por el uso previo de otros antibióticos, como pasa con la resistencia a piperacilina y el uso previo de cefalosporinas o la resistencia a imipenem con el uso previo de ciprofloxacino y viceversa <sup>78</sup>. En un estudio se detectó la aparición de cepas resistentes de *P. aeruginosa* en secreciones respiratorias de pacientes intubados sometidos a varios ciclos de antibióticos, independientemente del espectro de los mismos <sup>164</sup>. En el mismo estudio, la resistencia a P/T desaparecía cuando se retiraba el mismo, mientras que la resistencia a imipenem y ciprofloxacino permanecía más tiempo. En nuestra muestra, los grupos de antibióticos que se asociaron con la presencia de cepas MDR fueron las fluorquinolonas y colistina. Esto es consistente con otras investigaciones en las que se ha encontrado que el uso previo de fluorquinolonas puede preceder al aislamiento de cepas resistentes a betalactámicos <sup>162</sup> y a cepas MDR y XDR <sup>54,162</sup>. También se pueden encontrar referencias donde se sugiere que la terapia combinada podría prevenir la aparición de resistencias <sup>81</sup>, aunque estudios posteriores quitan valor a este hallazgo <sup>72,165-167</sup>.

## **5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECIBIDO**

Un 95,5% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento empírico para la bacteriemia y un 78,2% recibió algún antibiótico con actividad frente a *P. aeruginosa*.

El 66,7% recibió tratamiento de amplio espectro con carbapenémicos, P/T o cefepime, mientras que sólo en el 22,7% se usaron fluorquinolonas, solas o en tratamiento combinado. El frecuente uso de tratamientos de amplio espectro en la muestra no es de extrañar puesto que se trata de pacientes de alto riesgo para infecciones nosocomiales y por gérmenes multirresistentes. Llama la atención que el uso de tratamiento empírico con actividad frente a *P. aeruginosa* no estuviera relacionado con los antecedentes de neoplasia hematológica o infección previa por *P. aeruginosa* ni con la estancia hospitalaria previa a la bacteriemia. Sin embargo, la presencia de inmunodepresión, el uso de QT, glucocorticoides, antibióticos o dispositivos en el mes previo y la neutropenia grave son frecuentes en pacientes hematológicos y sí se asociaban a mayor probabilidad de recibir tratamiento antipseudomónico. El que un paciente que haya presentado una infección por *P. aeruginosa* en los 30 días anteriores a la bacteriemia no reciba antibiótico con actividad frente a *P. aeruginosa* no tiene explicación aparente, salvo que la infección y la bacteriemia se diagnosticasen en el mismo momento y no se tuviera constancia de la presencia de dicho microorganismo en el momento de iniciar el tratamiento. El tratamiento empírico fue adecuado en 66 (60,0%) similar a los porcentajes obtenidos en otros estudios <sup>58,68,70-72,75,96,103,104,128</sup>. Dentro de los 44 pacientes (40,0%) que no recibieron tratamiento empírico adecuado, hubo 35 (79,5%) en los que el motivo fue un problema de espectro antibiótico: en 24 (68,6%) no se usó ningún antibiótico con actividad sobre *P. aeruginosa*, mientras que en 11 (31,4%) sí se cubrió, pero la cepa aislada era resistente. Hubo 91 pacientes (82,7%) que recibieron tratamiento antibiótico dirigido. En 7 de ellos el tratamiento antibiótico fue inadecuado pese a contar con el patrón de sensibilidad del aislamiento. Las causas que motivaron que dichos antibióticos no se ajustaran al perfil de sensibilidad de la cepa aislada no estaban reflejadas en las historias clínicas. Cabe destacar el aumento en el uso de fluorquinolonas y, sobre todo, de las cefalosporinas, que probablemente se deba a la evolución favorable de parte de los episodios que permite la implantación de estrategias de simplificación.

## **6. MORTALIDAD Y TIEMPO DE SUPERVIVENCIA**

La gran mayoría de los estudios sobre bacteriemia por *P. aeruginosa* se centran en mortalidad global y, dentro de los pocos estudios en los que se hace referencia a la

mortalidad atribuible, apenas se profundiza en el estudio de la misma. Además, habitualmente se trata de mortalidad a los 30 días. En nuestro estudio se analizó la mortalidad intrahospitalaria, tanto global como atribuible, y se amplió el tiempo de estudio de la tasa de mortalidad a 6 meses, para valorar posibles factores implicados en la mortalidad a medio plazo, no sólo en las primeras semanas. Los pacientes de nuestro estudio son muy complejos, con un alto grado de comorbilidad, largas estancias de hospitalización y múltiples complicaciones y procedimientos que hacen difícil conocer con exactitud el papel de los diferentes factores pronósticos. En nuestra población, la mortalidad global fue del 37,3% (41 pacientes), mientras que la mortalidad atribuible directamente a la bacteriemia fue de 29,1% (32 pacientes). La gran mayoría de las publicaciones se centran en población hospitalaria, cuya mortalidad se sitúa en torno al 20-51,2%<sup>7,32,64,66,70,71,73-75,77,78,80,84,86,88,89,91,96,99,100,102-105,112-120</sup>. Sin embargo, en los estudios que hacen referencia a la población general el rango oscila entre 26 y 35%, más estrecho porque cuentan con más pacientes<sup>7,64,65</sup>. Una de las principales características de la curva de mortalidad es el alto porcentaje de pacientes que fallecen en las primeras semanas. Así, 25 pacientes fallecieron en los primeros 7 días (22,7%), 35 en los primeros 28 días (31,8%) y 55 (50%) en los primeros 6 meses. El porcentaje de muertes que fueron atribuibles a la bacteriemia desciende en el tiempo, siendo 23 (92%) a los 7 días, 30 (85,7%) a los 28 días y 32 (58,1%) a los 6 meses (Figura 23). Esta distribución es congruente con la mayoría de los estudios, en los que el curso de los episodios fatales transcurre de forma rápidamente progresiva, produciéndose el fallecimiento dentro de los primeros días<sup>32,43,56,71,77,105,106</sup>.

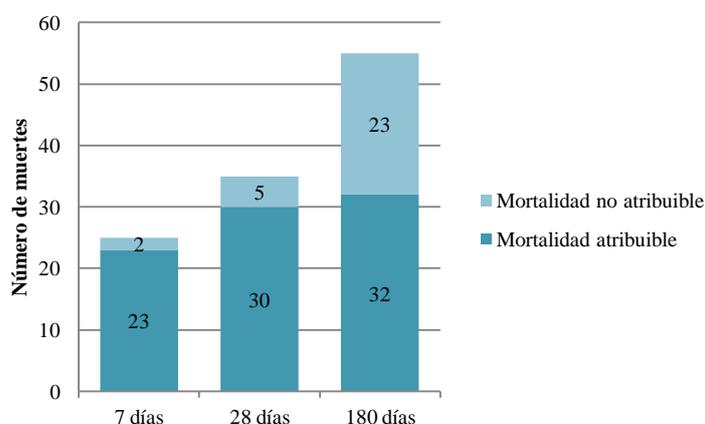


Figura 23. Mortalidad atribuible y no atribuible a los 7 días, 28 días y 180 días.

Pese a todo esto, no debe pasarse por alto que la mortalidad sigue siendo muy alta a medio plazo, ya que sólo sobreviven a los primeros 6 meses un 50% de los pacientes. Este dato no podemos contrastarlo con estudios previos ya que no hay referencias a la mortalidad a medio plazo. Con todo ello, tenemos que la mortalidad atribuible a la bacteriemia se concentra en los primeros días o semanas, mientras que la mortalidad global sigue siendo alta durante los primeros 6 meses. Así, parece razonable considerar que la bacteriemia por *P. aeruginosa* también juega un papel importante en dicha mortalidad a medio plazo, ya que la situación crítica que supone la mayoría de los episodios muy probablemente contribuya al deterioro de la situación basal de los pacientes y acelere el curso fatal de su evolución. En el análisis multivariante de la mortalidad global y la mortalidad atribuible, el principal factor pronóstico es el índice de Pitt en ambos casos. Sin embargo, su papel es más discreto en la tasa de mortalidad a 6 meses. Esto es consistente con la naturaleza del propio índice, que se calcula en base a parámetros clínicos que se obtienen en el momento de inicio de la bacteriemia y no durante su evolución. Otros factores pronósticos como el origen de la bacteriemia, el uso de un tratamiento adecuado y el control del foco también tuvieron un mayor efecto sobre la mortalidad global y atribuible que sobre la tasa de mortalidad, apoyando la misma teoría aunque de forma menos evidente. El índice de Charlson tiene un efecto mayor sobre la mortalidad global y la atribuible que sobre la tasa de mortalidad, aunque sigue teniendo un papel crucial en esta variable. Las cifras de creatinina mayores o iguales a 1,8mg/dL duplicaban la tasa de mortalidad, mientras que no fueron un factor pronóstico independiente de mortalidad global ni atribuible, postulándose como marcador de mala evolución menos relacionado con la bacteriemia propiamente dicha.

## **6.1. FACTORES PRONÓSTICOS**

En nuestro estudio se realizó un análisis exhaustivo de los factores pronósticos. En el análisis univariante se obtuvieron múltiples variables asociadas a un aumento de la mortalidad global, atribuible y tasa de mortalidad (Tabla 72 y Tabla 733). De cara a estructurar el estudio de los factores pronósticos, el análisis multivariante se realizó separando las variables previas al desarrollo de la bacteriemia de las que aparecieron en el mismo momento de la misma o a lo largo de su evolución.

Tabla 72. Principales factores pronósticos previos al desarrollo de la bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) y su grado de significación estadística en el análisis univariante.

	Mortalidad global	Mortalidad atribuible	Tasa de mortalidad
Edad		0,049	
Servicio de ingreso	0,014		
Diagnóstico de inicio		0,010	
Cirugía previa		0,032	
Índice de Charlson	0,001	0,001	<0,001
Clasificación de McCabe-Jackson	0,002	0,028	<0,001
Presencia de inmunodepresión		0,030	
Número de factores de ID			<0,001
Neoplasia hematológica	0,011	0,011	0,039
QT previa		0,033	
TCMH	0,026	0,048	0,030
Corticoterapia previa	0,004	0,047	0,024
Foco de la bacteriemia	0,010	0,004	0,024

Tabla 73. Principales factores pronósticos posteriores al desarrollo de la bacteriemia por *P. aeruginosa* (110 casos) y su grado de significación estadística en el análisis univariante.

	Mortalidad global	Mortalidad atribuible	Tasa de mortalidad
Índice de Pitt	<0,001	<0,001	<0,001
Lactato	0,023	0,003	0,005
Creatinina	0,002	<0,001	<0,001
PCR			0,077
Neutrófilos	0,004	0,014	0,002
Plaquetas	0,006	0,002	0,001
Coagulopatía	0,005	0,002	<0,001
Uso de tratamiento dirigido	<0,001	<0,001	<0,001
Uso dirigido de P/T	0,031	0,002	
Uso dirigido de fluorquinolonas	0,015		0,008
Tratamiento dirigido adecuado	<0,001	<0,001	<0,001
Nº de AB dirigidos adecuados	<0,001	<0,001	<0,001
Control del foco	0,020	0,018	
Sepsis grave / Shock séptico	0,001	<0,001	0,002
Ingreso en UCI	0,005	0,007	0,002
Soporte vasoactivo	<0,001	<0,001	
VMI	0,003	0,018	0,048
Hemodiálisis	0,001	<0,001	

QT: quimioterapia. PCR: proteína C reactiva. P/T: piperacilina/tazobactam. AB: antibióticos. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. VMI: ventilación mecánica invasiva.

### 6.1.1. FACTORES PRONÓSTICOS PREVIOS AL DESARROLLO DE LA BACTERIEMIA

En el análisis univariante, el sexo no mostró ninguna relación con la mortalidad y la edad sólo se relacionó significativamente con la mortalidad atribuible, con una media de edad 6 años superior en el grupo de fallecidos por la bacteriemia y un riesgo 2,4 veces superior de muerte atribuible por encima de los 75 años, algo que ya se había descrito previamente <sup>7,73,91,94,100,105,121</sup>. La tendencia en mortalidad global y en la tasa de mortalidad fue similar, pero no alcanzó la significación estadística. El ingreso en UCI en el momento de la bacteriemia y el antecedente de cirugía en el mes previo fueron factores que se asociaron a mortalidad atribuible en el análisis univariante. En nuestra muestra no se observó que el ámbito donde se desarrolló la bacteriemia estuviera relacionado con una mayor mortalidad, aunque esto sí se ha documentado previamente para las bacteriemias de origen nosocomial en relación con las comunitarias <sup>64,102,103</sup>.

- **Comorbilidad y mortalidad**

Hubo varias características basales de los pacientes que se asociaron a las 3 variables de mortalidad en el análisis univariante: el índice de Charlson, la clasificación de McCabe-Jackson, la presencia de neoplasia hematológica, el antecedente de TCMH y la corticoterapia previa. En el análisis multivariante, un índice de Charlson  $\geq 5$  fue el principal factor pronóstico independiente en las 3 modalidades de mortalidad estudiadas, dentro del grupo de condiciones previas a la bacteriemia. Presentaba un OR de 5,51 para mortalidad global y de 5,56 para mortalidad atribuible y un HR de 3,52 para la tasa de mortalidad a 6 meses. El índice de Charlson es una herramienta validada que nos permite valorar la carga de comorbilidad de un paciente <sup>132</sup> y ya ha sido previamente implicado en la mortalidad de la bacteriemia por *P. aeruginosa* <sup>7,86,88,97</sup>. Los principales problemas que presenta el uso del índice de Charlson es que fue desarrollada en 1984 y ha precisado varias adaptaciones posteriores para ajustar la definición de las distintas categorías patológicas a las actualizaciones de la CIE <sup>168</sup>. Aun así, la ponderación de las patologías que incluye no se ajusta al pronóstico que presentan hoy en día gracias al desarrollo de nuevos tratamientos para las mismas, como es el caso de la infección por VIH y el desarrollo de SIDA. Además, existen otras herramientas que predicen mejor la mortalidad intrahospitalarias, como el APACHE II,

aunque son más difíciles de calcular y están desarrolladas para pacientes de UCI <sup>169,170</sup>. Existen otros estudios que no utilizan el índice de Charlson, pero que sí han observado que los pacientes con alto grado de dependencia, mala situación funcional basal y enfermedades graves presentan mayor mortalidad, como ocurre con la clasificación de McCabe y Jackson <sup>69,103,116,117,119</sup>. Dicha clasificación también estaba estrechamente relacionada con las variables de mortalidad, especialmente con la tasa de mortalidad, pero se desestimó para el modelo multivariante por la alta colinealidad con el índice de Charlson y por ser un índice más subjetivo y con menor grado de validación.

- **Inmunodepresión y mortalidad**

De manera paralela a lo que ocurría con la comorbilidad, la presencia de inmunodepresión de cualquier tipo duplicaba la mortalidad atribuible pero, sin embargo, su efecto sobre la mortalidad global no fue significativo y no mostró ser un factor independiente. Igualmente, el grado de inmunodepresión cuantificado por el número de factores presente se relacionaba con la tasa de supervivencia en el análisis univariante, aunque no fue capaz de mantener dicho efecto en el modelo multivariante. Esta relación con la mortalidad ya se había puesto de manifiesto previamente <sup>76</sup>. La presencia de neoplasias hematológicas consiguió mostrar una relación independiente en el análisis multivariante y fue, dentro de las características basales, el segundo factor pronóstico en cuanto al efecto sobre la mortalidad global (OR 3,10), mortalidad atribuible (OR 3,75) y tasa de mortalidad (HR 2,95). Habitualmente, la mortalidad es mayor en pacientes con neoplasias hematológicas que en pacientes sin neoplasias o con neoplasias de órgano sólido <sup>68</sup>, máxime en pacientes con leucemia aguda <sup>8,106</sup> y cuando la bacteriemia se asocia a foco respiratorio <sup>8,89,106</sup>. La presencia de neoplasias hematológicas y TCMH constituye uno de los escenarios típicos para el desarrollo de neutropenia febril <sup>7,8,67</sup>, frecuentemente causada por *P. aeruginosa* e importante causa de morbimortalidad en estos pacientes <sup>7,68,94,112,114</sup>. Este aumento de mortalidad radica fundamentalmente en la profunda inmunodepresión que acompaña a la mayoría de estas enfermedades, en gran parte debido a la neutropenia. La neutropenia por sí sola no explica todos los casos, existen muchos otros factores implicados como la gravedad de la propia neoplasia, la mala situación funcional de muchos pacientes, el deterioro de la inmunidad adquirida o el uso casi universal de corticoides, inmunosupresores, QT y antibióticos. En cualquier caso, cabe destacar que no sólo las neoplasias hematológicas se han implicado en la

mortalidad de la bacteriemia por *P. aeruginosa*, en otras publicaciones se ha encontrado dicha relación con neoplasias de cualquier tipo <sup>68,94,112,114</sup>, en parte porque en la mayoría de los estudios se hace referencia a la presencia de neoplasia sin hacer distinción entre las de órgano sólido y las hematológicas. En un estudio se observa incluso una mortalidad mayor con las neoplasias de órgano sólido que con las de origen hematológico, hecho que ponen en relación por la cobertura antipseudomónica universal en estas últimas <sup>7</sup>. En el análisis univariante de nuestro estudio, la neoplasia de cualquier tipo como diagnóstico de inicio se asoció con un aumento de mortalidad atribuible de casi el doble en comparación con la infección, mostrando una tendencia no significativa en mortalidad global. Por otro lado, también se observó que el uso previo de glucocorticoides se asociaba independientemente a un aumento de la mortalidad global, con un OR de 2,99 en el análisis multivariante. Dicho antecedente es un factor de riesgo bien establecido para infecciones por *P. aeruginosa* <sup>67,90</sup>, pero su papel en la mortalidad se ha documentado de forma anecdótica <sup>104</sup>. En este sentido, no se pudo demostrar un efecto independiente ni en la mortalidad atribuible ni en la tasa de mortalidad a 6 meses, por lo que no se puede conocer con exactitud qué papel juega exactamente. Hubo otros factores que tuvieron un efecto muy llamativo en el análisis univariante pero que no se pudieron estudiar en el análisis multivariante. Así, destaca el uso de QT en el mes previo, que duplicaba la mortalidad atribuible, y el antecedente de TCMH, que presentaba un RR de 2,48. El motivo para no incluir estos parámetros en el análisis multivariante fue que su representación en la muestra era escasa, tan sólo 18 y 5 casos, respectivamente. Además, el tamaño muestral no permitía incluir más variables en el modelo sin comprometer su fiabilidad. En la mayoría de los estudios publicados sobre *P. aeruginosa*, no suelen especificar si han recibido QT recientemente o si el trasplante es un TOS o un TCMH. El antecedente de TOS no suele aparecer como factor pronóstico de importancia en bacteriemia por *P. aeruginosa*, y nuestros resultados concuerdan con esta afirmación, ya que no mostraron que se asociara con ninguna de las variables de mortalidad.

- **Origen de la bacteriemia y mortalidad**

El origen urinario de la bacteriemia resultó ser un factor pronóstico independiente en las 3 variables de mortalidad, con un descenso llamativo de la misma, mostrando un OR de 0,17 para mortalidad global, 0,20 para mortalidad atribuible y un HR de 0,34 para la

tasa de mortalidad a los 6 meses. No es raro encontrar referencias similares en la literatura <sup>7,32,88,104,122</sup>. Esta evolución más benigna de las infecciones urinarias puede explicarse por varios motivos. En primer lugar, la eliminación renal de la mayoría de los antibióticos favorece la presencia de altas concentraciones de antibiótico en la orina, casi siempre muy superiores a la CMI del microorganismo <sup>171-173</sup>. Por otro lado, las infecciones del tracto urinario están frecuentemente asociadas a la colocación de dispositivos invasivos y su pronóstico depende en muchos casos de la presencia de obstrucción de la vía urinaria <sup>174</sup>. Dado que ambas situaciones se pueden resolver en la mayoría de las ocasiones, el control del foco no suele ser tan difícil como en otras localizaciones, contribuyendo a una disminución considerable de la carga bacteriana. Otros factores pronósticos de las infecciones urinarias son la presencia de enfermedad cardíaca y la insuficiencia renal <sup>175</sup>. El foco biliar también suele asociarse a menor mortalidad <sup>88,104</sup>, aunque en nuestro estudio no se pudo reproducir dicha observación, probablemente por el escaso número de episodios relacionados con dicho foco. En la mayoría de los estudios, las bacteriemias con mayor mortalidad son las secundarias a origen respiratorio <sup>7,32,66,73,75,78,80,103,104,119,120,122</sup>, desconocido <sup>66,73,75,103,120</sup> y abdominal no biliar <sup>73,75,104</sup>. En nuestro caso, el foco respiratorio se asoció de forma independiente a la mortalidad atribuible con un OR 2,91, aunque no se pudo demostrar dicho efecto en el análisis multivariante de la mortalidad global ni de la tasa de mortalidad. El mal pronóstico de las bacteriemias de origen respiratorio depende en gran parte de las condiciones basales de los pacientes que la suelen presentar. En pacientes inmunodeprimidos y con neoplasias hematológicas suele ser el origen más frecuente de la bacteriemia por *P. aeruginosa* <sup>89,106</sup>. En nuestro estudio, su implicación se asoció con la presencia neoplasias hematológicas y el uso previo de corticoides, que también mostraron ser factores pronósticos independientes de mortalidad. Por otro lado, el origen respiratorio de la bacteriemia frecuentemente favorece el desarrollo de insuficiencia respiratoria y a la necesidad de VMI, también implicadas en la mortalidad <sup>96,99,105</sup>. En nuestro estudio, las bacteriemias de origen respiratorio fueron las que más ingresaron en UCI y las que precisaron soporte vasoactivo y VMI en mayor medida, siendo dichas diferencias significativas en comparación con el foco urinario.

### 6.1.2. FACTORES PRONÓSTICOS POSTERIORES AL DESARROLLO DE LA BACTERIEMIA

- **Gravedad inmediata de la bacteriemia y mortalidad**

El índice de Pitt refleja la gravedad de los episodios de bacteriemia y ha sido validado en varios estudios sobre *P. aeruginosa* y sepsis, además de otros microorganismos como *Enterobacter*, *Klebsiella*, *S. aureus* o *Candida*<sup>122,136</sup>. Su utilidad radica fundamentalmente en que se calcula mediante datos clínicos sencillos de recoger: temperatura, tensión arterial, estado mental del paciente, etc. Existen otras muchas formas de valorar la gravedad de una infección con o sin bacteriemia, como los criterios de sepsis y shock séptico de la *Surviving Sepsis Campaign*<sup>137</sup> o las puntuaciones APACHE II y SOFA, que precisan la evaluación de muchos más parámetros. La mayoría de los pacientes con índices de Pitt altos cumplen criterios de sepsis porque ambas tienen en común algunas variables. De este modo, es esperable un comportamiento similar en cuanto a mortalidad, como se ha visto en numerosos estudios<sup>8,66,70,73,75,78,80,89,94,96,99,103,105,115-117,119,120</sup>. Lo mismo sucede con los sistemas de puntuación APACHE II y SOFA<sup>32,68,70,72,76,78,80,96,100,102,113</sup>. En nuestro estudio, el índice de Pitt fue, indiscutiblemente, el parámetro con mayor efecto sobre la mortalidad global y la atribuible en el análisis multivariante, alcanzando un OR de 16,08 y 11,39, respectivamente. En la tasa de mortalidad pierde gran parte del efecto (HR 3,08), aunque sigue siendo muy alto. Esto es congruente con la naturaleza de las enfermedades infecciosas que cursan de forma aguda, cuya relación con la mortalidad inmediata es muy alta. En esta misma línea, podemos encontrar varios estudios recientes que ahondan en las causas que pueden explicar este curso fulminante, como puede ser la carga bacteriana o la producción de exotoxinas. En el primer caso, se ha visto como la positivización del hemocultivo en las primeras 13 horas se asocia con un aumento de la mortalidad<sup>66</sup>. El tiempo que tarda en crecer la bacteria en los frascos de hemocultivos está relacionado con la carga bacteriana en sangre, de modo que no es de extrañar que esté íntimamente relacionado con el desarrollo de sepsis grave y altas puntuaciones en el índice de Pitt. Por otro lado, también se ha documentado que la producción de exotoxina exoU se asocia a mayor mortalidad temprana, independientemente del tratamiento empleado<sup>43</sup>. Aunque en nuestro estudio no se tuvieron en cuenta para el análisis multivariante o no mostraron relación independiente con la mortalidad, existen

muchos otros factores relacionados directamente con la gravedad inmediata de los episodios de la bacteriemia por *P. aeruginosa* y que influyen en su la evolución. Entre ellos destaca la necesidad de ingreso en UCI <sup>116</sup>, que presentaba un RR superior a 2 para mortalidad global y mortalidad atribuible en el análisis univariante. La necesidad de soporte vasoactivo también se relacionó con la mortalidad global y con la atribuible, probablemente por su estrecha relación con la inestabilidad hemodinámica derivada de la sepsis, mientras que la VMI y la hemodiálisis sólo se relacionaron con la mortalidad global, probablemente porque influyan muchos más factores para que se tenga que recurrir a su uso. En el modelo multivariante no se evaluó el uso de soporte vasoactivo por su alta colinealidad con el índice de Pitt ni la necesidad de hemodiálisis por estar presente sólo en el 10% de los pacientes. La necesidad de VMI si fue introducida en el modelo multivariante de la tasa de mortalidad, pero no mostró una asociación independiente con la misma, pese a que el desarrollo de insuficiencia respiratoria y la necesidad de VMI han mostrado un aumento independiente de la mortalidad en varios estudios <sup>96,99,105</sup>.

La presencia de insuficiencia renal tras la bacteriemia también se ha implicado previamente con la mortalidad <sup>7,101</sup>. En nuestro estudio, pese a mostrar un RR de 2,89 para la mortalidad global y 6,03 para la atribuible en el análisis univariante, no se observó que fuese un factor pronóstico independiente para ninguna de las 2 variables. Sin embargo, sí que parece influir de forma independiente en la tasa de mortalidad cuando las cifras se encuentran por encima de 1,7mg/dL, con HR de 2,05. Esto podría traducir que la insuficiencia renal no juega un papel tan importante en la mortalidad directamente relacionada con la bacteriemia, pero sí en la mala evolución de los pacientes a medio plazo.

La neutropenia es otro factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de bacteriemia por *P. aeruginosa* <sup>67,88,90</sup>. También ha sido, durante años, un importante factor pronóstico, especialmente con cifras por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup> <sup>8,106,120,122</sup> y en casos de neutropenia persistente <sup>106</sup>. Sin embargo, en la gran mayoría de los estudios realizados en los últimos 15 años no se ha observado dicho efecto, probablemente porque se utiliza cobertura universal en todos los pacientes neutropénicos. Habitualmente se clasifica la neutropenia como grave si las cifras están por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup>. En el análisis univariante, la neutropenia grave duplicaba la

mortalidad global y casi triplicaba la mortalidad atribuible. Sin embargo, pese a estos resultados, se decidió no incluir dicha clasificación en el modelo multivariante porque su papel en la mortalidad es bien conocido y la cobertura frente a *P. aeruginosa* se emplea de forma sistemática cuando la neutropenia es grave. Por tanto, se decidió usar la división en terciles de las cifras de neutrófilos, que nos permite conocer su asociación con la mortalidad en rangos de neutrófilos más habituales en la práctica clínica y donde no siempre se considera cubrir empíricamente *P. aeruginosa*. Como resultado, para los pacientes con menor número de neutrófilos ( $\leq 3.300$  células/mm<sup>3</sup>), se obtuvo una OR de 4,01 en mortalidad global y un HR de 1,97 para la tasa de mortalidad a 6 meses, de forma independiente a otros factores. En mortalidad atribuible no se pudo señalar dicha asociación en el análisis multivariante, probablemente por haber menor número de eventos en el grupo. Existe otro estudio que utiliza una referencia similar a la nuestra y también observa una mayor mortalidad por debajo de la misma <sup>122</sup>.

Hubo otros parámetros de laboratorio que tuvieron un importante efecto en el análisis univariante, como las cifras de lactato, las plaquetas y la presencia de coagulopatía. En el caso del lactato, los niveles  $\geq 5,0$  mmol/L se asociaron a un RR de 3,53 para mortalidad global y 9,71 para mortalidad atribuible. El motivo para no incluirlo en el modelo multivariante fue que sólo se conocían los datos de 50 pacientes, lo que limitaba su capacidad como predictor de muerte. En el caso de las plaquetas, su efecto en el análisis univariante fue también considerable con cifras  $\leq 92 \times 10^3$ /mm<sup>3</sup>, pero no se consiguió demostrar que dicho efecto fuera independiente.

- **Resistencias antimicrobianas y mortalidad**

Las cepas sensibles presentaron menor mortalidad global que las resistentes en todos los antibióticos estudiados, aunque de forma no significativa. Por el contrario, las cepas sensibles a ciprofloxacino, imipenem, meropenem y P/T tuvieron mayor mortalidad atribuible que las cepas resistentes, aunque con un efecto muy discreto, que tampoco fue significativo. En algunos estudios sí se ha observado un incremento significativo de la mortalidad con la presencia de resistencia a algunos betalactámicos, entre los que destacan ceftazidima <sup>123</sup> o los carbapenémicos <sup>123-126,128,149</sup>, aunque también existen otros que no han logrado establecer dicha relación, como ocurre con P/T, ceftazidima, carbapenémicos <sup>74,78</sup>, amikacina <sup>127</sup> o fluorquinolonas <sup>114</sup>. En el caso de los

carbapenémicos, se ha observado en varios estudios como cepas resistentes se han asociado con una menor mortalidad que las sensibles durante los primeros días <sup>56,75</sup>. Sin embargo, en los pacientes sin comorbilidad asociada, la mortalidad al cabo de 30 días acaba siendo mayor con cepas resistentes <sup>56</sup>. Esto podría apoyar que la mortalidad asociada a la presencia de resistencias no responde tanto al desarrollo de una evolución fulminante sino a una mayor probabilidad de muerte en relación con el fracaso terapéutico. En nuestro estudio, las cepas multirresistentes se asociaron a una mayor mortalidad global que las cepas no multirresistentes, con una reducción significativa ( $p=0,049$ ) y clínicamente relevante (RR 0,62). Esto es similar a lo descrito por otros autores <sup>43,69,73,76,100</sup>, aunque no siempre se ha encontrado dicha asociación <sup>72,130</sup>. Sin embargo, no se pudieron reproducir dichos resultados para mortalidad atribuible, por lo que no sabemos si el aumento de mortalidad global pueda estar asociado a otros factores no se han considerado. Tampoco se observó una relación estadísticamente significativa con la tasa de mortalidad, aunque la probabilidad acumulada de supervivencia a los 28 días fue mayor con las cepas no MDR.

- **Tratamiento y mortalidad**

- Tratamiento empírico

Como ya se ha comentado previamente, el uso de un tratamiento empírico inadecuado está estrechamente relacionado con la mortalidad en un gran número de publicaciones <sup>8,69,70,72-74,78-80,86,88,99,102-105,113,117,124</sup>. En nuestro estudio no se consiguió establecer dicha asociación, ni siquiera al estratificar por la comorbilidad de base, por el foco de origen de la bacteriemia y por la gravedad de los episodios. Aunque el valor pronóstico del tratamiento empírico adecuado se considera indiscutible, existen algunos estudios donde, al igual que en nuestro caso, no se ha podido demostrar una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad <sup>32,71,77,89,91,100,109,115,119,127,131,157</sup>. En la Tabla 74 se puede ver la clasificación de los diferentes estudios en función de si la adecuación del tratamiento empleado influía sobre la mortalidad o no.

Tabla 74. Clasificación de los estudios sobre bacteriemia por *P. aeruginosa* en función del efecto de la *adecuación del tratamiento empírico sobre la mortalidad*.

Tipo de tratamiento evaluado	Conclusión	Estudios
Tratamiento empírico	Menor mortalidad con tratamiento empírico adecuado	Lee et ál. (2015), Dantas et ál. (2.014), González et ál. (2.014), Bowers et ál. (2.013), Park et ál. (2.012), Morata et ál. (2.012), Tuon et ál. (2.012), Schechner et ál. (2.011), Joo et ál. (2.011), Cheong et ál. (2008), Lodise et ál. (2007), Micek et ál. (2005), Kuikka et ál. (1998), Sifuentes-Osornio et ál. (1998), Bodey et ál. (1985)
	No diferencias	Hattemer et ál. (2.013), Vuotto et ál. (2.013), Hirsch et ál. (2.012), Scheetz et ál. (2.009), Suárez et ál. (2.009), Osih et ál. (2007), Kang et ál. (2005), Vidal et ál. (1996), Mendelson et ál. (1994)
Tratamiento empírico y dirigido o desconocido	Menor mortalidad con tratamiento adecuado	Chamot et ál. (2003), Kang et ál. (2003), Leibovici et ál. (1997), Mallolas et ál. (1991)
	En contra de tratamiento adecuado / No diferencias	Peña et ál. (2.013), Koprnova et ál. (2005), Gómez et ál. (2004)

El estudio de Peña y colaboradores es el estudio prospectivo más importante hasta la fecha en cuanto al número de casos recogidos, ya que está realizado con 593 pacientes <sup>71</sup>. En el análisis de la mortalidad, no sólo no se consigue establecer una relación estadísticamente significativa con la adecuación del tratamiento instaurado, si no que el tratamiento inadecuado muestra menor mortalidad que el adecuado. Los autores intentan dar respuesta a este hallazgo con 2 posibles explicaciones. En primer lugar, argumentan que podría existir una falta de correspondencia entre los puntos de corte utilizados para clasificar los antibióticos como sensibles o resistentes y la actividad clínica real de los mismos. Por otro lado, ponen de manifiesto la incapacidad para detectar todos los factores que influyen en el criterio del médico que prescribe cada antibiótico. Para reducir al máximo el papel de dichos factores, realizaron un ajuste por gravedad y por foco, sin conseguir demostrar ningún cambio en el efecto final, de forma similar a lo obtenido en nuestro estudio.

Centrándonos en la importancia del curso de la enfermedad en los primeros días, podemos hacer varias consideraciones de especial interés. Schechner y colaboradores observaron que el tratamiento empírico adecuado sólo mejora el pronóstico en presencia de sepsis grave o shock séptico <sup>103</sup>. Chamot y colaboradores observaron que la mortalidad que se produce desde el inicio de la bacteriemia hasta que se reciben los resultados del antibiograma no depende de si el tratamiento era adecuado o no ni del

número de antibióticos utilizados <sup>79</sup>. Sin embargo, sí observa un beneficio con el tratamiento empírico adecuado en la mortalidad que se produce más allá de dicha fecha. Para los autores, esto sugiere que la mortalidad precoz depende fundamentalmente de la situación clínica previa del paciente y no del tratamiento que se instaure. Para valorar este posible efecto en nuestra muestra, se hizo un análisis de la mortalidad excluyendo los pacientes que tuvieron un curso fulminante en los primeros días y se vio que, en el subgrupo restante, el uso de tratamiento empírico adecuado tuvo una menor mortalidad que el inadecuado, pero de forma estadísticamente no significativa, lo que concuerda con el estudio de Chamot y colaboradores. Además del posible sesgo motivado por el curso fulminante de algunos episodios, el foco de origen también puede ser un factor determinante en la evolución. En el estudio de Hattemer y colaboradores, explican la ausencia de asociación entre el uso de tratamiento empírico inadecuado y la mortalidad porque el 50% de los pacientes que reciben tratamiento inapropiado presentaban un foco urinario <sup>32</sup>. En nuestra muestra, de los 44 pacientes con tratamiento empírico inadecuado, 22 tenían una bacteriemia de origen urinario o biliar, mientras que sólo en 3 el origen era respiratorio. Sin embargo, en el análisis estratificado no se identificó ninguna interacción entre el tratamiento empírico empleado y el foco de origen.

En cuanto a las características del tratamiento recibido, sabemos que es prioritario el inicio precoz del tratamiento adecuado, ya que el retraso en el mismo se asocia a aumento de la mortalidad <sup>8,80</sup>. Casi todos los estudios tienen en cuenta este hallazgo e incluyen el intervalo de tiempo que transcurre entre el inicio de la bacteriemia y la administración de los antibióticos dentro de la definición de tratamiento empírico adecuado. En el nuestro, se considera adecuado si el antibiótico empírico se administra en las primeras 24 horas desde el inicio de la bacteriemia, sin errores en la dosis o los intervalos establecidos y cubre adecuadamente la cepa de *P. aeruginosa*, muy similar al definido en la gran mayoría de las publicaciones <sup>71,79,80,86,102,104,113</sup>. Aunque hay estudios en los que se observa beneficio sobre la supervivencia si se instaure el tratamiento adecuado dentro de las primeras 52 horas <sup>113</sup>, la recomendación casi universal es que el inicio del tratamiento antibiótico sea lo más precoz posible <sup>137</sup>, ya que el retraso en el mismo se asocia a aumento de la mortalidad <sup>8,80</sup>. Por ello, 24 horas puede ser un margen demasiado amplio, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos, con focos de alto riesgo o que debutan con sepsis grave o shock séptico. La decisión de utilizar 24 horas como tiempo límite viene motivada por

problemas intrínsecos a la naturaleza observacional y retrospectiva de nuestro estudio. La hora que figura en la prescripción de los antibióticos, en las hojas de validación de enfermería y en las notas escritas en las historias de los pacientes no siempre se corresponden con la hora real a la que se ha administrado el antibiótico, que no se conoce con exactitud, por lo que se decidió aceptar como adecuado un intervalo de tiempo mayor. Lo deseable habría sido establecer un margen mucho menor, fundamentalmente en los pacientes con sepsis grave o shock séptico. Si se hubiera podido disminuir el umbral de tiempo hasta la administración para considerarse inadecuado un tratamiento, probablemente habría habido más pacientes en el grupo de tratamiento inadecuado, propiciando un cambio significativo en los resultados. Además, no sólo existen problemas para determinar el momento en que se comienza el antibiótico, sino que no se puede saber con precisión el momento en que se inicia la bacteriemia y la hora exacta de la extracción de los hemocultivos, lo que empeora la estimación del tiempo real que transcurre entre el inicio de la bacteriemia y la administración del antibiótico. No hubo ningún paciente con errores registrados en la dosis o en los intervalos de administración de los antibióticos, de modo que se no se puede considerar para justificar los resultados. Existen otras potenciales causas que podrían explicar la ausencia de asociación entre la adecuación del tratamiento empírico y la mortalidad. Una de ellas podría ser que la actividad de los antibióticos *in vitro* no se correlacionase con su actividad real *in vivo*, en la misma línea de lo que aducían Peña y colaboradores <sup>71</sup>. Todas las cepas con sensibilidad intermedia se consideraron no sensibles, pero no se conoce con exactitud su capacidad antibacteriana en la práctica clínica. Además, no se tuvo en cuenta la CMI, sólo la interpretación de la misma. Otro aspecto metodológico que se debe tener en cuenta a la hora de evaluar los resultados de un estudio es cómo se define la adecuación de un tratamiento. Habitualmente se considera adecuado el tratamiento que tiene buena actividad en el antibiograma del aislado causante de la bacteriemia, como es nuestro caso, si bien existen algunas publicaciones que consideran adecuado si es un antibiótico con actividad intrínseca sobre *P. aeruginosa* <sup>106,176</sup>. También debe destacarse que no se pudo evaluar el desarrollo de resistencia durante el tratamiento porque apenas se obtuvieron hemocultivos de control.

Al margen de todas estas consideraciones, existen variables que no se pudieron evaluar, como el papel de la toxicidad no detectada de los tratamientos empleados y

todos aquellos factores que motivaron la elección de un tratamiento empírico sobre otro pero que no quedan reflejados en las historias y no se pueden cuantificar, problema derivado de la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio.

- Tratamiento dirigido

En nuestro estudio el uso de un tratamiento dirigido adecuado fue un factor pronóstico independiente común en mortalidad global, mortalidad atribuible y tasa de mortalidad. En el análisis multivariante, la OR para el uso de tratamiento dirigido adecuado fue 0,20 en mortalidad global, 0,12 en mortalidad atribuible y el HR fue de 0,25 para la tasa de mortalidad a 6 meses. En este último caso, fue el factor con mayor efecto en el análisis multivariante, mientras que el índice de Pitt fue principal factor pronóstico en mortalidad global y mortalidad atribuible. La mayoría de los estudios que evalúan los factores pronósticos de la bacteriemia por *P. aeruginosa* se centran en la adecuación del tratamiento empírico, aunque también los hay que hacen referencia al tratamiento dirigido. En este sentido, nuestros datos concuerdan con los resultados de dichas publicaciones, que defienden el efecto protector del tratamiento dirigido adecuado<sup>79,80,120,129,130</sup>. Además, en un estudio reciente se incidió en el posible papel de los cambios dirigidos por el antibiograma, observando un efecto protector sobre la mortalidad cuando se llevaban a cabo<sup>70</sup>. El tratamiento dirigido adecuado mostró una interacción significativa con el índice de Pitt tanto en mortalidad global como en mortalidad atribuible, de modo que en pacientes con índice de Pitt  $\geq 4$ , el tratamiento dirigido adecuado mostraba un efecto protector con un RR ajustado de 0,42 y 0,32, respectivamente. Para índices  $< 4$  el efecto protector es menor. La interpretación de dichos resultados es clínicamente plausible, ya que indica que el beneficio de un tratamiento adecuado es mayor cuanto más grave es la situación clínica del paciente. Un aspecto que debe tenerse en cuenta a la hora de explicar el beneficio del tratamiento dirigido es que gran parte de los pacientes que no recibieron tratamiento dirigido adecuado fueron los pacientes en los que se limitó el esfuerzo terapéutico por el mal pronóstico que presentaban y no completaron el ciclo de antibiótico.

- Diferencias entre antibióticos

Al margen de la adecuación del tratamiento, hasta la fecha no se ha establecido relación entre ningún antibiótico concreto y la mortalidad. En el análisis univariante se observó que el uso empírico de P/T, cefalosporinas y colistina se asociaba con menor mortalidad atribuible, aunque de forma estadísticamente no significativa. Sin embargo, en el análisis univariante estratificado se puso de manifiesto una interacción estadísticamente significativa del uso empírico de P/T con el índice de Charlson y con el índice de Pitt. Así, la mortalidad global era mayor para los pacientes en los que se usó P/T de forma empírica cuando tenían un Charlson  $< 3$  y un Pitt  $< 4$ , mientras que era significativamente menor para índices  $\geq 3$  y  $\geq 4$ , respectivamente. En mortalidad atribuible, se observó una interacción similar con el índice de Charlson, no así con el de Pitt. De forma opuesta a lo que ocurría en tratamiento empírico, el tratamiento dirigido con P/T sí mostró una relación estadísticamente significativa con la mortalidad global y atribuible, actuando como factor protector en ambos casos, con una RR de 0,48 y 0,19 y un NNT de 4 y 3, respectivamente. Además, en mortalidad global, existía interacción estadísticamente significativa con los índices de Charlson y Pitt, con un efecto protector para los pacientes con índices  $\geq 3$  y  $\geq 4$ , respectivamente. Esta interacción no se pudo objetivar en mortalidad atribuible porque la muestra era insuficiente en algunas de las categorías de la estratificación. Al evaluar dichas interacciones en el multivariante, sólo mostró ser independiente la relación entre el uso empírico de P/T con el índice de Pitt en mortalidad global, actuando como factor protector en los pacientes con índice de Pitt  $\geq 4$ , con un OR ajustado de 0,15. Según esto, P/T es, no sólo el segundo antibiótico con mejor perfil de resistencias, si no el único que se asocia un efecto protector sobre la mortalidad, significativo e independiente, cuando se usa de forma empírica en pacientes con episodios graves. No nos consta que exista ningún estudio previo que muestre un efecto similar para ningún antibiótico. El uso de carbapenémicos no se asociaba de forma significativa a la mortalidad global ni atribuible en el análisis univariante, ni en tratamiento empírico ni en dirigido. No obstante, sí se observó una interacción significativa, de modo que el efecto del uso empírico de carbapenémicos se modificaba con la categoría del índice de Charlson. Dicho efecto era protector en los pacientes con índices por debajo de 3, tanto en mortalidad global como en mortalidad atribuible, aunque no mostró ser independiente en el análisis multivariante. Dado que los carbapenémicos son los antibióticos con mayor espectro, su uso está vinculado a

situaciones clínicas críticas y de alta complejidad, lo que probablemente condicione la ausencia de beneficio en la mortalidad observado en nuestro estudio. La estratificación se llevó a cabo en un intento de minimizar el impacto de dichos criterios clínicos, pero bien por un problema de tamaño muestral o por la existencia de factores que desconocemos, no se logró objetivar el beneficio esperado con los mismos. El uso de fluorquinolonas también presentó una interacción significativa, de forma que no se observó ningún fallecimiento con su uso como tratamiento empírico en los episodios de bacteriemia con índice de Pitt  $<4$ , mientras que cuando el índice de Pitt era  $\geq 4$ , sí que aumentaba significativamente la mortalidad. Estos hallazgos podrían justificar de alguna manera el uso que se les da a la fluorquinolonas de forma habitual en la práctica clínica, ya que suelen prescribirse en situaciones de estabilidad clínica, generalmente para simplificar tratamientos y pasarlos a vía oral. Sin embargo, dicha interacción tampoco consiguió demostrar ser un factor independiente en el análisis multivariante.

- Tratamiento combinado

En ocasiones se recurre a la combinación de al menos 2 antibióticos con actividad frente a *P. aeruginosa* cuando se sospecha que ésta pueda estar implicada. se basa en 2 conceptos: el primero, que la terapia combinada ofrece la posibilidad de sinergismo entre la acción de los 2 antibióticos<sup>177</sup> y, en segundo lugar, que el uso de 2 antibióticos aumenta la probabilidad de que al menos uno de ellos sea activo<sup>97,99</sup>. Por problemas éticos y metodológicos, resulta muy difícil realizar ensayos clínicos para estudiar el posible efecto del tratamiento combinado sobre la monoterapia, por lo que hay que recurrir a estudios observacionales, con todos los sesgos que ello conlleva. Esto En la mayoría de los estudios, la terapia combinada no parece tener ningún beneficio frente a la monoterapia en mortalidad cuando ésta cubre adecuadamente la cepa de *P. aeruginosa* implicada<sup>71,96,97,99,102,106,115,117-119,129,178</sup>. Incluso, existe una publicación en la que se observa un aumento de la mortalidad en los pacientes en los que se usaba terapia combinada frente a la monoterapia<sup>118</sup>. En el estudio de Peña y colaboradores utilizan un *propensity score* para paliar la mayor o menor probabilidad de recibir un tratamiento combinado teniendo en cuenta los siguientes parámetros: índice de Charlson, presencia de inmunodepresión, foco de origen de la bacteriemia, índice de Pitt y sensibilidad de la cepa de *P. aeruginosa*<sup>71</sup>. Al comparar el efecto del tratamiento

empírico adecuado con monoterapia frente a terapia combinada y ajustado por dicho *propensity score*, no observan diferencias. Chamot y colaboradores, sugieren un efecto protector sobre la mortalidad cuando se usa la combinación como tratamiento empírico, aunque dicho efecto no se observa en la mortalidad de los primeros días y no se mantiene con el tratamiento dirigido <sup>79</sup>. Existen varios meta-análisis en los que no se observa beneficio de la terapia combinada frente a la monoterapia <sup>166,179,180</sup>. Hu y colaboradores reúnen una cohorte de 1.239 pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* <sup>179</sup>. En el estudio de Paul y colaboradores de 2004 <sup>166</sup> se analizan 7.586 pacientes con sepsis procedentes de 64 estudios. En el subgrupo de sepsis secundaria a infecciones por *P. aeruginosa* (426 pacientes), no se observan diferencias entre monoterapia y terapia combinada. No se debe pasar por alto que en algunos de los estudios en los que se objetiva beneficio de la terapia combinada frente a la monoterapia se considera adecuada la monoterapia con aminoglucósidos <sup>94,122,131,176</sup>, pero esto no debería contemplarse como tal al estar asociada a alta tasa de fracaso terapéutico <sup>8,73,94,106,117,129,181</sup>. La terapia empírica combinada tampoco aporta beneficios en pacientes con alto índice de Pitt o con shock séptico <sup>71,102,166,178</sup>. Tampoco se ha podido demostrar que mejore el pronóstico cuando se aíslan cepas multirresistentes <sup>71</sup>. Pese a todo esto, existe un grupo de pacientes de alto riesgo donde sí podría estar justificado el uso de 2 agentes activos frente a *P. aeruginosa*, como los pacientes con bacteriemia asociada a foco pulmonar, donde parece que acelera la erradicación de la bacteria <sup>72</sup> o con neutropenia grave <sup>96,129</sup>, aunque este beneficio no se ha observado de forma constante <sup>167</sup>. También podría estar justificado cuando se sospecha que está implicada una cepa multirresistente, con el objetivo de incrementar la probabilidad de cubrirla adecuadamente, no para potenciar el tratamiento <sup>58,69,73,75,76,128</sup>. Además, existen estudios que apuntan a que la terapia combinada puede prevenir la aparición de resistencias <sup>81</sup>, aunque posteriormente se vio que esto era cuestionable y que podía asociarse a mayor tasa de efectos adversos y coste <sup>72,165-167</sup>. En la Tabla 75 se clasifican los diferentes estudios sobre bacteriemia por *P. aeruginosa* en función del efecto del tratamiento con monoterapia frente a terapia combinada.

Tabla 75. Clasificación de los estudios sobre bacteriemia por *P. aeruginosa* en función de los beneficios del uso de terapia combinada frente a la monoterapia.

Tipo de tratamiento evaluado	Conclusión	Estudios
Tratamiento empírico	A favor de tratamiento empírico combinado	Park et ál. (2.012), Chamot et ál. (2003)
	En contra de tratamiento empírico combinado / No diferencias	Peña et ál. (2.013), Bowers et ál. (2.013), Micek et ál. (2005), Leibovici et ál. (1997)
Tratamiento dirigido	A favor de tratamiento dirigido combinado	---
	En contra de tratamiento dirigido combinado / No diferencias	Peña et ál. (2.013), Bliziotis et ál. (2.011), Micek et ál. (2005), Chamot et ál. (2003), Chatzinikolaou et ál. (2000), Kuikka et ál. (1998), Siegman-Igra et ál. (1998), Leibovici et ál. (1997), Vidal et ál. (1996)
Tratamiento empírico y dirigido / desconocido	A favor de tratamiento combinado	Safdar et ál. (2004), Mendelson et ál. (1994), Chen et ál. (1993), Hilf et ál. (1989)
	En contra de tratamiento combinado / No diferencias	Kim et ál. (2.014), Hu et ál. (2.013), Vardakas et ál. (2.013), Gómez et ál. (2004), Paul et ál. (2004), Siegman-Igra et ál. (1998)

○ Control del foco

Uno de los aspectos fundamentales en los pacientes con bacteriemia es el control del foco cuando está presente y es posible llevarlo a cabo <sup>70,137</sup>. En nuestro estudio, el control del foco se llevó a cabo en 28 pacientes y mostró un efecto protector para mortalidad global y atribuible de forma independiente, con OR de 0,17 y 0,16, respectivamente. El control del foco está muy condicionado por el origen de la bacteriemia. En las bacteriemias asociadas a CVC la retirada del dispositivo es una maniobra simple y que se ha asociado a mejoría de la supervivencia <sup>117</sup>. En las bacteriemias de origen biliar o urinario, el control del foco suele llevarse a cabo de forma mínimamente invasiva en la mayoría de los casos, al contrario de lo que sucede con las bacteriemias secundarias de origen abdominal o cutáneo, que habitualmente requieren procedimientos quirúrgicos mayores para mejorar el pronóstico de las infecciones <sup>182,183</sup>. En nuestra muestra, de los 27 en los que se llevó a cabo el control del foco, 10 eran de origen biliar y 7 de origen urinario. En el caso de las bacteriemias de origen respiratorio, el control del foco no puede llevarse a cabo prácticamente nunca, por lo que el tratamiento se basa casi exclusivamente en el uso de antibióticos. La propia definición de bacteriemia primaria lleva implícita la ausencia de una infección originaria demostrable, por lo que no es posible controlar el foco.

## **7. CURACIÓN, ESTANCIA Y CONSUMO DE RECURSOS**

### **7.1. TASA DE CURACIÓN Y FRACASO TERAPÉUTICO**

La gran mayoría de los estudios sobre bacteriemia por *P. aeruginosa* utilizan la mortalidad como variable resultado principal. Apenas existen referencias a la curación y ésta no siempre se define de la misma forma <sup>8,97,106,184</sup>. La definición de curación en nuestro estudio no es complementaria a la de fracaso terapéutico, que viene definido por la ausencia de curación en los primeros 28 días, pero que no excluye que la curación se pueda producir más adelante. Esto se definió así para poder calcular la tasa de curación en todos los pacientes. Así, en nuestro estudio la curación clínica se produjo en 72 pacientes (65,5%), similar a las tasas encontradas en otros estudios, que la sitúan en torno al 60-80% <sup>8,106</sup>. De estos, 63 pacientes (87,5% del total de curaciones) curaron dentro de los primeros 28 días, por lo que no cumplían criterios de fracaso terapéutico.

Las mujeres presentaron mayor probabilidad de fracaso terapéutico que los varones, aunque la tasa de curación teniendo en cuenta todo el periodo de estudio fue mayor, sin lograr diferencias estadísticamente significativas. Llama la atención que la edad y el servicio de ingreso no influyeron en la tasa de curación mientras que sí lo hizo el diagnóstico al inicio del proceso. De este modo, los pacientes que ingresaron por una neoplasia presentaron una tasa de curación 7 veces más alta que los pacientes ingresados por cualquier tipo de infección. Esto tiene 2 posibles explicaciones. En primer lugar, que en estos pacientes *P. aeruginosa* se cubre casi siempre y, en segundo lugar, que los pocos pacientes que se curaron, lo hicieron en las primeras semanas. No obstante, al tratarse de pocos pacientes, los datos deben interpretarse con cautela.

La presencia comorbilidad no sólo influía en la mortalidad, también tuvo un papel destacado en la tasa de curación. En el análisis multivariante se observó como los pacientes con puntuaciones  $\leq 4$  en el índice de Charlson presentaban una tasa de curación del doble, de forma independiente a otros factores. El pronóstico de la enfermedad de base presentó mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico y menor tasa de curación, pero no fue estadísticamente significativo, resultado que contrasta con lo hallado en mortalidad, donde sí fue significativo. De un modo similar,

la presencia de inmunodepresión se asociaba a mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico, como ocurría con los pacientes diabéticos, con neoplasias hematológicas, TCMH, TOS (a excepción del riñón) o que hubiesen recibido algún inmunosupresor. De forma opuesta, los pacientes con antecedente de neoplasia o uso previo de glucocorticoides presentaron una menor probabilidad de fracaso terapéutico, en la línea de lo que observamos con el motivo de ingreso. Chatzinikolaou y colaboradores, observaron una mayor tasa de curación en los pacientes con neoplasias de órgano sólido en comparación con las de origen hematológico<sup>106</sup>, superponible a lo objetivado en nuestra muestra. Pese a que ninguna causa de inmunodepresión mostró un efecto significativo en la tasa de curación, el número de factores condicionantes de inmunodepresión sí lo hizo. Así, cada factor de inmunodepresión añadido suponía un descenso significativo de la tasa de curación del 12,3%.

Las bacteriemias de origen comunitario o nosocomial presentaban mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico que las ACS, aunque las tasas de curación no diferían de forma significativa. Los peores resultados con las bacteriemias comunitarias podrían explicarse por un menor índice de sospecha de *P. aeruginosa* que llevaría a tomar actitudes terapéuticas menos agresivas. En el caso de las bacteriemias nosocomiales, el determinante de la mala evolución podría ser la alta complejidad de los procesos de los que forma parte. En cuanto al foco de origen de la bacteriemia, las que presentaron mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico fueron la asociada a CVC, la biliar y la respiratoria: 40,0%, 31,3% y 29,2%, respectivamente. En el otro extremo se encuentran la abdominal y la urinaria, con 0,0% y 4,7%, respectivamente. Esta tendencia se mantuvo durante todo el periodo de estudio, si bien las diferencias entre focos no fueron estadísticamente significativas al usar la bacteriemia primaria como comparador, posiblemente porque ocupa una posición intermedia en cuanto a probabilidad acumulada de fracaso terapéutico y tasa de curación. El foco respiratorio fue el que se asoció a menor tasa de curación con un HR de 0,708, lo que es similar a lo referido en otros estudios<sup>8,106</sup>.

La gravedad de los episodios de bacteriemia no parece guardar una clara relación con la tasa de curación. Esto es concuerda en todas las variables que miden de una u otra forma la severidad de la bacteriemia: índice de Pitt, desarrollo de sepsis grave/shock séptico y necesidad de ingreso en UCI. Todas estas variables muestran una tendencia a

reducir la tasa de curación, pero ninguna de ellas es significativa. En estudios previos, sí se había visto que el debut como shock séptico influía en la tasa de curación <sup>8,106</sup>, pero no hemos podido concluir lo mismo. Estos resultados contrastan con lo que ocurría en mortalidad, donde todas las variables mencionadas tenían un importante impacto sobre la misma. Los parámetros de laboratorio tampoco mostraron una clara relación con la tasa de curación, a excepción de las cifras de creatinina, que apenas alcanzaban la significación estadística en el análisis univariante y sin embargo mostró ser un factor independiente asociado a la tasa de curación, con un aumento de la misma del 69% si los niveles se encontraban por debajo de 1,0 mg/dL. La creatinina también mostró un efecto independiente en la tasa de mortalidad, lo sugiere un importante papel en la mala evolución a medio plazo que, sin embargo, es más discreto en la mortalidad en los primeros días o directamente relacionada con la bacteriemia. Paralelamente, los pacientes con índice de Pitt  $\geq 4$ , valores muy altos de lactato ( $\geq 5,0$  mmol/L) y creatinina ( $\geq 1,8$  mg/dL) o muy bajos de plaquetas ( $\leq 92 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) tienen una tendencia no significativa a menor tasa de curación. Con respecto a los neutrófilos, cabe destacar que los pacientes con cifras por encima de  $11.600$  células/ $\text{mm}^3$  tienen mayor tasa de curación, posiblemente relacionada con una adecuada respuesta inflamatoria a la infección. Esto concuerda con resultados obtenidos previamente en los que se objetiva una mayor tasa de curación en los pacientes con cifras de neutrófilos por encima de  $100$  células/ $\text{mm}^3$  y en los que partían de cifras por debajo de dicho umbral pero que posteriormente ascendían a cifras normales o al menos mayores <sup>8,106</sup>. Además Chatzinikolaou y colaboradores observaron que la presencia de fiebre entre  $38,3^\circ\text{C}$  y  $40,0^\circ\text{C}$  durante el episodio de bacteriemia también se asociaba a menor probabilidad de fracaso terapéutico en contraste con temperaturas menores de  $37,0^\circ\text{C}$  (84% frente a 25%) <sup>106</sup>. A diferencia de lo sucedido en mortalidad, la mayoría de estos parámetros no mostraron un efecto estadísticamente significativo en la tasa de curación, lo que nos permite deducir que los pacientes que sobreviven a los episodios más graves de bacteriemia no tienen menor tasa de curación que los que presentan episodios más leves.

Al igual que ocurría en mortalidad, el patrón de sensibilidad a los antibióticos de la cepa aislada no tuvo repercusión sobre la tasa de curación. Con respecto al tratamiento antibiótico empleado, es importante tener en cuenta que, de la misma forma que los estudios de mortalidad se centran en el tratamiento empírico, para el análisis de la tasa de curación habría que hacer especial hincapié en el tratamiento dirigido, ya que es el

que se debería ajustar al patrón de sensibilidades de la cepa y que se mantiene la mayor parte del tiempo. Así, no sorprende que en nuestro estudio la tasa de curación no se viera influenciada por el uso de tratamiento empírico, su adecuación, los antibióticos utilizados ni su número. Debe tenerse en cuenta que sólo hubo 5 pacientes que no recibieron tratamiento empírico, de los cuales 4 sí recibieron tratamiento dirigido posteriormente, por lo que son resultados poco fiables. El uso de tratamiento dirigido presentó una mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico y una clara reducción de la tasa de curación, lo cual supone un hecho del todo contradictorio. La explicación más probable es que en el grupo que no recibió tratamiento dirigido sólo hubo un paciente que curó y lo hizo dentro de los primeros 14 días sin tratamiento antibiótico, probablemente por una bacteriemia transitoria. Esta muestra tan escasa hace que los resultados del análisis de la tasa de curación en esta variable no sean fiables. Algo similar sucede al analizar la adecuación del tratamiento dirigido, ya que en el grupo de tratamiento adecuado hay 84 pacientes con 65 curaciones (77,4% con una mediana de 21 días), mientras que en el grupo de tratamiento inadecuado hay 24 pacientes y 7 curaciones (29,2% con una mediana de 18 días). Pese a que el porcentaje de curación es mayor en el grupo de tratamiento dirigido adecuado, el tiempo que tardan en curar los pacientes con tratamiento inadecuado es menor, por lo que la tasa de curación es mayor. Cómo ya ocurría en tratamiento empírico, la explicación más probable a este hecho es el escaso número de eventos en el grupo de tratamiento dirigido inadecuado. No obstante, dichos resultados sólo fueron significativos en el análisis univariante, ya que la adecuación del tratamiento no mostró ser un factor independiente en el modelo multivariante. En nuestro análisis, tampoco hubo diferencias al usar monoterapia frente a terapia combinada como tratamiento dirigido. En otros estudios sí se ha asociado la adecuación del tratamiento dirigido con la tasa de curación, aunque tampoco se ha conseguido demostrar que la terapia combinada fuera superior a la monoterapia <sup>97,106</sup>. Los 2 antibióticos ajustados al antibiograma que presentaron mejores resultados en el análisis univariante de curación fueron P/T y las fluorquinolonas, con aumento del 36,7% y 10% de la tasa de curación, respectivamente (no significativo). Pese a no ser significativo en el análisis univariante, se observó una interacción entre P/T y el índice de Charlson, que se mantuvo como factor protector independiente en el análisis multivariante. De este modo, en los pacientes con índice de Charlson  $\geq 5$ , el uso dirigido de P/T triplicaba la tasa de curación. El uso dirigido de carbapenémicos se asoció a una mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico

(36,2%), muy superior a la correspondiente a P/T (9,4%) y fluorquinolonas (12,3%) y se asoció a una menor tasa de curación en el periodo estudiado, que descendía de forma significativa un 47,6%. Sin embargo, en el análisis multivariante dicho efecto no se mantuvo como factor independiente sobre la tasa de curación. Como ya se postuló en el estudio de la mortalidad, es posible que el uso de carbapenémicos esté sujeto a criterios clínicos que no se han tenido en cuenta en el estudio y que, por lo tanto, no se han podido controlar. Otros estudios también han buscado una posible relación entre el uso de determinados antibióticos con la tasa de curación. Así, podemos encontrar una referencia que asocia la terapia secuencial con fluorquinolonas orales tras betalactámicos intravenosos con un aumento de la tasa de curación<sup>184</sup> y otra que relaciona el uso de ceftazidima e imipenem con una mejoría de la tasa de curación que, sin embargo, disminuye con el uso de P/T y aztreonam<sup>106</sup>. Aunque no se especifica si el tratamiento utilizado es empírico o dirigido, estos datos son opuestos a los obtenidos en nuestro estudio, donde el uso de P/T destaca como factor favorable para curación en los pacientes con mayor grado de comorbilidad.

En contraste con la gravedad de los episodios de bacteriemia y el desarrollo de sepsis grave o shock séptico, sí se vio una mayor probabilidad acumulada de fracaso terapéutico en los pacientes con VMI, complicaciones distintas del desarrollo de sepsis grave/shock séptico y bacteriemia persistente, cuyo efecto deletéreo sobre la tasa de curación fue, además de estadísticamente significativo, muy relevante con reducciones del 47,3%, 94,4% y 83,9%, respectivamente. Esto parece fácilmente comprensible por la naturaleza de dichas complicaciones. La VMI indicada en insuficiencia respiratoria asociada a infecciones graves puede prolongarse semanas<sup>109</sup>, al igual que complicaciones como la endocarditis, la meningitis aguda o el ectima gangrenoso, cuyo tratamiento también suele requerir semanas. Sin embargo, sólo la presencia de complicaciones distintas de sepsis grave y shock séptico persistieron como factor pronóstico independiente para curación, con un efecto considerable sobre la misma (OR 0,06).

## 7.2. ESTANCIA

La mediana de la estancia global de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* fue muy alta, llegando a cuadruplicar la estancia media del hospital los primeros 2 años del

estudio, lo cual es consistente con la alta complejidad de este tipo de pacientes. La mediana de la estancia tras la bacteriemia por *P. aeruginosa* también es claramente mayor que la estancia media del hospital pero se mantiene más constante que la estancia global, oscilando entre 14 y 20 días (Figura 24). La mayoría de las publicaciones que hacen referencia a la estancia se centran en los factores que influyen en la misma, pero no suelen especificar su duración, por lo que no podemos comparar nuestros resultados en este sentido. Entre los factores que se asocian a una mayor estancia podemos encontrar la presencia de cepas resistentes a carbapenémicos <sup>149</sup> y cepas con patrón MDR o XDR <sup>7,58,73,74</sup>, el tratamiento empírico inadecuado <sup>99,109,185</sup>, el uso de VMI <sup>109</sup> o la presencia de infecciones concomitantes <sup>130</sup>.

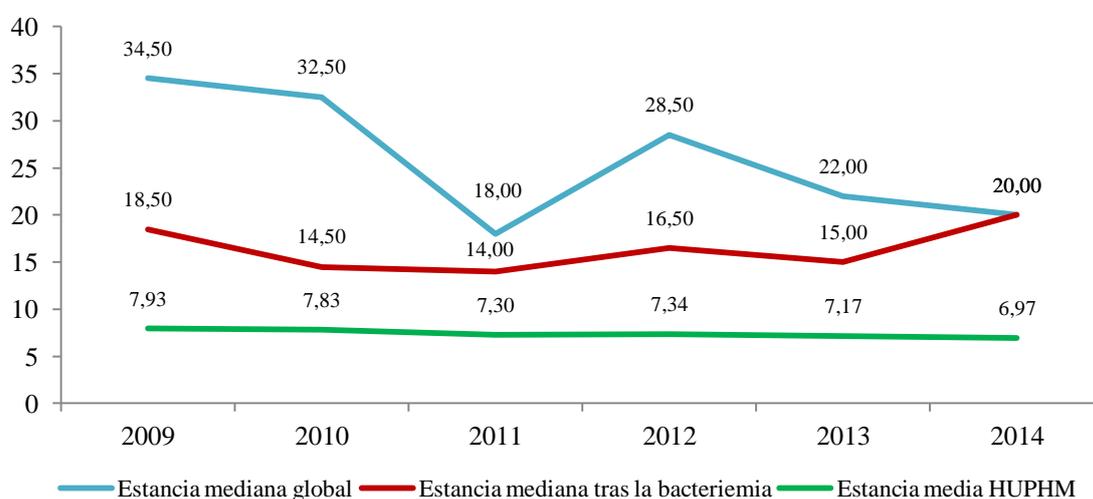


Figura 24. Evolución de la estancia mediana global y posterior a la bacteriemia de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* y comparación con la estancia media del hospital por año.

### 7.3. GRD Y COSTE

La incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en los 6 GRD más frecuentes es muy variable. El GRD con mayor incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* es el de trasplante cardiaco o implantación de sistema de asistencia cardiaca, ya que se produjo en el 6,2% de los procesos clasificados en dicho grupo (Tabla 76). También es relativamente frecuente encontrarlo en septicemia con complicaciones mayores y en pacientes sometidos a oxigenación por membrana extracorpórea o traqueostomía con ventilación mecánica, aunque en el primer caso es posible que la propia bacteriemia por *P. aeruginosa* sea el evento que determine la clasificación con dicho GRD. La

incidencia dentro de los otros GRD que se consideran frecuentes en nuestra muestra es mucho menor. Así, encontramos 5 episodios entre los casos de neumonía simple con complicaciones mayores (0,1%), 5 entre los de trastornos de riñón y tracto urinario con complicaciones mayores (0,4%) y 8 entre los pacientes con trastornos hepatobiliares y de páncreas con complicaciones mayores (0,7%). Esto no es de extrañar ya que se trata de GRD más frecuentes y con menor grado de complejidad, lo cual hace que se den en pacientes con menor propensión a sufrir una bacteriemia por *P. aeruginosa*.

Tabla 76. Incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en los GRD más frecuentes en el HUPHM (años 2.009-2.014).

GRD	Altas	Casos	%
584 - Septicemia con complicaciones mayores	977	18	1,8
557 - Trastornos hepatobiliares y de páncreas con complicaciones mayores	1.151	8	0,7
103 - Trasplante cardíaco o implantación de sistema de asistencia cardíaca	97	6	6,2
541 - Neumonía simple y otros trastornos respiratorios excepto bronquitis y asma con complicaciones mayores	7.116	5	0,1
569 - Trastornos de riñón y tracto urinario excepto insuficiencia renal con complicaciones mayores	1.184	5	0,4
877 - Pacientes sometidos a oxigenación por membrana extracorpórea o traqueostomía con ventilación mecánica más de 96 horas sin trastornos ORL como diagnóstico principal con proceso quirúrgico mayor	283	5	1,8

Como ya se ha comentado ampliamente, los episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* se dan en pacientes muy complejos, con múltiples comorbilidades, largas estancias y que precisas numerosas pruebas diagnósticas e intervenciones, por lo que no es de extrañar que el coste de los procesos en los que se implica sea muy elevado. En la Figura 25 se puede ver el coste por paciente de los procesos en los que está implicada la bacteriemia por *P. aeruginosa* en la muestra contrastado con el coste medio por proceso en el Sistema Nacional de Salud <sup>141,142</sup>. Aunque no podemos conocer el coste exacto de cada episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa*, podemos ver el importante impacto que tienen los procesos en los que se ve implicada en comparación con el coste medio de cada ingreso por año. Por otro lado, también debe destacarse la diferencia que hay entre el coste por proceso con bacteriemia por *P. aeruginosa* de un año a otro, siendo más del doble en 2.009 ó 2.011 con respecto a 2.014, probablemente motivado por la mayor frecuencia de GRD de alto coste, tanto en 2.009 como en 2.011.

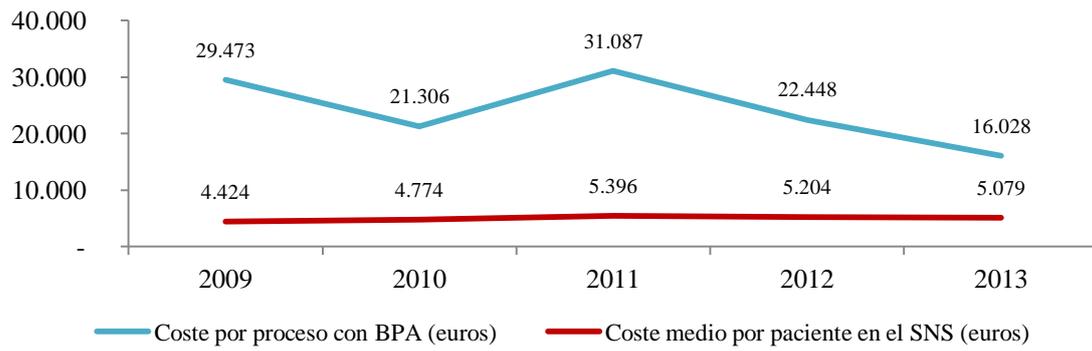


Figura 25. Coste de los procesos con presencia de BPA y coste medio por proceso en el Sistema Nacional de Salud

141,142

# LIMITACIONES

---

El estudio realizado presenta algunas limitaciones que han de considerarse a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, se trata de un estudio observacional y retrospectivo, con los sesgos que ello conlleva. La propia naturaleza de la bacteriemia hace poco ético diseñar un estudio experimental para evaluar el efecto neto del tratamiento utilizado sobre la mortalidad, lo que supone un problema difícil de solventar en el futuro. Por otro lado, el carácter retrospectivo de la cohorte hace que la información deba ser recogida de las historias clínicas, por lo que en ocasiones los datos no están recogidos, son incompletos, subjetivos o incluso erróneos. Además, obliga a interpretar parte de la información disponible, lo que compromete la objetividad. En conclusión, la posibilidad de aparición de sesgos en estudios observacionales retrospectivos es elevada, de modo que las conclusiones deben interpretarse con cautela.

En segundo lugar, aunque la recogida de datos es retrospectiva, la cohorte es prospectiva, con un periodo de estudio que abarca 6 años. Durante este tiempo, se producen cambios en las características de las cepas bacterianas, en los protocolos diagnósticos y terapéuticos o en la cartera de servicios del hospital que pueden influir de forma determinante en el curso de la enfermedad.

En tercer lugar, el número de pacientes es suficiente para detectar diferencias y obtener conclusiones derivadas de ellas, pero debe tenerse en cuenta que la potencia estadística para la estratificación y para el análisis multivariante está muy condicionada por el tamaño muestral. Así, los resultados de algunas pruebas estadísticas no fueron concluyentes y es posible que el efecto real de algunas variables no haya podido ponerse de manifiesto. Además, se trata de una población muy heterogénea en cuanto a características basales, servicio de ingreso, gravedad del episodio, etc. De esta forma, los resultados obtenidos pueden no ser extrapolables a todos los pacientes de la muestra y el análisis de subgrupos puede verse francamente comprometido.

# CONCLUSIONES

---

1. La bacteriemia por *P. aeruginosa* en el Hospital Universitario Puerta de Hierro se asocia con una alta mortalidad, tanto global (37,3%) como atribuible (29,1%), siendo especialmente elevada los primeros días.
2. Las características de los pacientes que presentaron bacteriemia por *P. aeruginosa* son muy similares a las descritas previamente en otros estudios. Los factores de riesgo más frecuentemente representados fueron el sexo masculino, el contacto previo con el sistema sanitario, el uso de dispositivos o antibióticos y la inmunodepresión, todos ellos presentes en más de la mitad de los pacientes.
3. La inmensa mayoría de las bacteriemias fue de origen nosocomial o asociadas a cuidados sanitarios. Los focos de origen más frecuentes fueron el respiratorio, el urinario y el desconocido. Gran parte de los pacientes sufrió un importante deterioro de la situación clínica tras la bacteriemia.
4. La presencia de resistencia al menos a un antibiótico fue muy alta, siendo los antibióticos con mayor proporción de cepas sensibles colistina, piperacilina/tazobactam y amikacina. Las cepas multirresistentes o extremadamente resistentes se aislaron en un tercio de los casos, con una prevalencia descendente en el tiempo. Los factores asociados a una mayor probabilidad de aislamiento de cepas multirresistentes fueron la edad, la estancia hospitalaria superior a 2 semanas, el ingreso en UCI, la inmunodepresión, la colonización previa por *P. aeruginosa* y el uso de dispositivos y antibióticos, especialmente si estos tenían actividad frente a *P. aeruginosa*.
5. Los principales factores pronósticos previos a la instauración de la bacteriemia independientemente asociados a mortalidad fueron un alto índice de comorbilidad y el antecedente de neoplasias hematológicas, mientras que el origen urinario de la bacteriemia mostró un efecto protector. El uso previo de corticoides y el origen respiratorio de la bacteriemia también mostraron ser factores independientes de mortalidad, aunque no en todas las variables de mortalidad.

6. El principal factor pronóstico de evolución fue la gravedad inmediata del episodio de bacteriemia, seguido de la presencia de cifras de neutrófilos por debajo de 3.300 células/mm<sup>3</sup> y las cifras de creatinina por encima de 1,8mg/dL. El factor protector más importante fue la administración de un tratamiento dirigido adecuado. Otros factores que se asociaron a menor mortalidad fueron el control del foco séptico y el uso empírico de piperacilina/tazobactam en pacientes con bacteriemias muy graves.
7. El porcentaje de curación fue del 65,5%. Los principales factores independientemente asociados a una mayor tasa de curación fueron la presencia de baja comorbilidad, la ausencia de deterioro de la función renal, el uso de un tratamiento dirigido con piperacilina/tazobactam en pacientes con alta comorbilidad y la ausencia de complicaciones relacionadas con la bacteriemia.
8. La adecuación del tratamiento empírico y el uso de terapia combinada no se asociaron a mejor pronóstico, ni en mortalidad ni en curación. El antibiótico que mostró mayor beneficio en ambas variables fue piperacilina/tazobactam, que además fue el betalactámico con menor proporción de resistencias.
9. Los episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* suelen producirse en el seno de procesos de alta complejidad, con estancias muy prolongadas y alto consumo de recursos.

# ANEXO

Tabla 77. Principales estudios sobre factores pronósticos de bacteriemia por *P. aeruginosa*.

Estudio	País	Centros	Población	Años	Número	Mortalidad	Factores pronósticos
Tang 2015	Taiwán	1	General	1,5	139	32%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Foco primario o respiratorio</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· Tiempo hasta hemocultivos positivos</li> </ul>
Tan 2014	Singapur	1	General	2	X	21%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Neoplasias malignas</li> <li>· Gravedad de la enfermedad de base</li> </ul>
González 2014	Colombia	17	General	4	164	51%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> <li>· Control del foco</li> <li>· Ajuste de antibiótico</li> </ul>
Kim 2014	Corea	1	General	3	234	22%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· APACHE II alto</li> <li>· CVC</li> <li>· VMI</li> </ul>
Hattemer 2013	EEUU	2	Comunitaria	12	150	37%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· SOFA alto</li> <li>· Exotoxinas</li> </ul>
Peña 2013	España	10	General	2	593	30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· X</li> </ul>
Bowers 2013	Singapur	3	Nosocomial	10	384	22%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Estancia</li> <li>· APACHE II alto</li> </ul>
Park 2012	Corea	1	Foco respiratorio	13	100	51%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· APACHE II alto</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>
Morata 2012	España	1	General	9	709	20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad</li> <li>· Cirrosis</li> <li>· Foco primario, abdominal o respiratorio</li> <li>· Shock séptico</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>
Hirsch 2012	EEUU	1	General	3	114	20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad &gt;65</li> <li>· Cepas multirresistentes</li> <li>· APACHE II alto</li> </ul>
Schechner 2011	Israel	10	Comunitaria	1,5	76	36%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Hospitalización</li> <li>· Mala situación funcional</li> <li>· Foco primario o respiratorio</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> </ul>
Joo 2011 (ago.)	Corea	1	General	2,5	202	25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Enfermedad renal crónica</li> <li>· Uso previo de glucocorticoides</li> <li>· Índice de Pitt alto</li> <li>· Infección polimicrobiana</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado (en foco de alto riesgo)</li> </ul>
Joo 2011 (jun.)	Corea	1	General	2,5	202	25%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Resistencia a ceftazidima e imipenem</li> </ul>
Tam 2010	EEUU	1	General	4	109	18%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Inmunodepresión</li> <li>· Cepas multirresistentes</li> <li>· APACHE II alto</li> </ul>
Suárez 2010	España	1	General	1	121	39%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Foco primario, abdominal o respiratorio</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> </ul>
Scheetz 2009	EEUU	1	General	3,5	95	37%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad</li> <li>· Gravedad de la enfermedad de base</li> </ul>
Cheong 2008	Corea	1	Comunitaria	6	106	26,4% (30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Índice de Charlson alto</li> <li>· Índice de Pitt alto</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>
Al-Hasan 2008	EEUU	1	General	10	656	26%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Índice de Pitt &gt;4</li> </ul>
Lodise 2007	EEUU	1	Nosocomial	6,5	100	31%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Úlceras por presión</li> <li>· APACHE II alto</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado (&gt;52h)</li> </ul>
Osih 2007	EEUU	1	Nosocomial	5,5	167	37%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· X</li> </ul>
Kang 2005 (may.)	Corea	1	Comunitaria	5	39	39%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> </ul>
Micek 2005	EEUU	1	General	6	305	21%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· Foco respiratorio</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>

Kang 2005 (ene)	Corea	1	General	5	190	38%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Foco respiratorio</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· APACHE II alto</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>
Gómez 2004	España	1	General	7	211	28%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· complicaciones</li> </ul>
Kang 2003	Corea	1	General	4	136	39%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Foco respiratorio</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· APACHE II alto</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>
Chamot 2003	Suiza	1	General	11	115	39%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· X</li> </ul>
Aliaga 2002	España	1	General	X	125	34%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· &gt;65 años</li> <li>· Gravedad de la enfermedad de base</li> <li>· Coagulopatía</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· Ingreso en UCI</li> </ul>
Kuikka 1998	Finlandia	1	General	12	134	41%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Gravedad de la enfermedad de base</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· Enfermedad tromboembólica</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>
Sifuentes-Osornio 1998	México	1	General	13	153	46%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad &gt;40 años</li> <li>· Esplenectomía</li> <li>· Antibiótico previo</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· VMI</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> </ul>
Siegman-Igra 1998	Israel	1	General	3	123	34%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· X</li> </ul>
Vidal 1996	España	1	General	4	189	18%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Gravedad de la enfermedad de base</li> <li>· Cirugía previa</li> <li>· Foco respiratorio</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> </ul>
Chen 1993	Australia	1	General	10	155	52%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Edad</li> <li>· Neoplasias malignas</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· Enfermedad renal crónica</li> </ul>
Mallolas 1991	España	1	General	6,5	274	42%	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Foco primario o respiratorio</li> <li>· Neutropenia</li> <li>· Sepsis grave / shock séptico</li> <li>· Tratamiento empírico inadecuado</li> <li>· Metástasis sépticas</li> </ul>

CVC: catéter venoso central. VMI: ventilación mecánica invasiva. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

# <sup>1</sup>BIBLIOGRAFÍA

---

1. Daneman N, Elligsen M, Walker SAN, Simor A. Duration of hospital admission and the need for empirical antipseudomonal therapy. *J Clin Microbiol.* United States; agosto de 2012;50(8):2695-701.
2. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmoniere P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* England; abril de 2003;53(4):274-82.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. 2013.
4. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. European Centre for Disease Prevention and Control. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España - Informe Global EPINE-EPPS. 2015.
5. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva - Informe ENVIN-HELICS. 2014.
6. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 27 de marzo de 2014;370(13):1198-208.
7. Parkins MD, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection.* Germany; febrero de 2010;38(1):25-32.
8. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med.* UNITED STATES; septiembre de 1985;145(9):1621-9.
9. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* United States; mayo de 2003;36(9):1103-10.
10. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* United States; abril de 2014;27(2):200-10.
11. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetiere MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Germany; julio de 2013;32(7):841-50.
12. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, Gonzalez-Barca E, Cisnal M, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in

---

<sup>1</sup> Para la organización de las citas y la elaboración de la bibliografía se utilizó el gestor de referencias bibliográficas Mendeley®. Las referencias están redactadas bajo el estilo Vancouver superscript.

- neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* France; mayo de 2013;19(5):474-9.
13. Hogardt M, Hoboth C, Schmoldt S, Henke C, Bader L, Heesemann J. Stage-specific adaptation of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* isolates during chronic pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis.* United States; enero de 2007;195(1):70-80.
  14. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science.* UNITED STATES; mayo de 2000;288(5469):1251-4.
  15. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* United States; abril de 2008;177(8):853-60.
  16. Desai H, Eschberger K, Wrona C, Grove L, Agrawal A, Grant B, et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* United States; marzo de 2014;11(3):303-9.
  17. Zhang M, Li Q, Zhang X-Y, Ding X, Zhu D, Zhou X. Relevance of lower airway bacterial colonization, airway inflammation, and pulmonary function in the stable stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Germany; diciembre de 2010;29(12):1487-93.
  18. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* United States; abril de 2005;165(8):891-7.
  19. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castaner E, Sole M, Suarez D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med.* England; 2014;14:103.
  20. Deep A, Chaudhary U, Gupta V. Quorum sensing and Bacterial Pathogenicity: From Molecules to Disease. *J Lab Physicians.* India; enero de 2011;3(1):4-11.
  21. Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Hoiby N, Givskov M. Interference of *Pseudomonas aeruginosa* signalling and biofilm formation for infection control. *Expert Rev Mol Med.* England; 2010;12:e11.
  22. Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis.* United States; abril de 2013;67(3):159-73.
  23. Miao EA, Andersen-Nissen E, Warren SE, Aderem A. TLR5 and Ipaf: dual sensors of bacterial flagellin in the innate immune system. *Semin Immunopathol.* Germany; septiembre de 2007;29(3):275-88.
  24. Balloy V, Verma A, Kuravi S, Si-Tahar M, Chignard M, Ramphal R. The role of flagellin versus motility in acute lung disease caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis.* United States; julio de 2007;196(2):289-96.
  25. Kelly NM, Kluftinger JL, Pasloske BL, Paranchych W, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa* pili as ligands for nonopsonic phagocytosis by fibronectin-stimulated macrophages. *Infect Immun.* UNITED STATES; diciembre de 1989;57(12):3841-5.
  26. Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim*

- Acta. Netherlands; septiembre de 2002;323(1-2):59-72.
27. Beutler B. TLR4 as the mammalian endotoxin sensor. *Curr Top Microbiol Immunol.* Germany; 2002;270:109-20.
  28. Guidet B, Barakett V, Vassal T, Petit JC, Offenstadt G. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest.* UNITED STATES; octubre de 1994;106(4):1194-201.
  29. Baltch AL, Franke M, Smith RP, Asperilla M, Griffin P, Michelsen P, et al. Serum antibody concentrations of cytotoxin, exotoxin, A, lipopolysaccharide, protease, and elastase and survival of patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Clin Infect Dis.* UNITED STATES; noviembre de 1996;23(5):1109-16.
  30. Hurley JC, Opal SM. Prognostic value of endotoxemia in patients with Gram-negative bacteremia is bacterial species dependent. *J Innate Immun.* Switzerland; 2013;5(6):555-64.
  31. Hauser AR. The type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*: infection by injection. *Nat Rev Microbiol.* England; septiembre de 2009;7(9):654-65.
  32. Hattemer A, Hauser A, Diaz M, Scheetz M, Shah N, Allen JP, et al. Bacterial and clinical characteristics of health care- and community-acquired bloodstream infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* United States; agosto de 2013;57(8):3969-75.
  33. El-Solh AA, Hattemer A, Hauser AR, Alhajhusain A, Vora H. Clinical outcomes of type III *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Crit Care Med.* United States; abril de 2012;40(4):1157-63.
  34. Feltman H, Schulert G, Khan S, Jain M, Peterson L, Hauser AR. Prevalence of type III secretion genes in clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology.* England; octubre de 2001;147(Pt 10):2659-69.
  35. Sato H, Frank DW. Intoxication of host cells by the T3SS phospholipase ExoU: PI(4,5)P2-associated, cytoskeletal collapse and late phase membrane blebbing. *PLoS One.* United States; 2014;9(7):e103127.
  36. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, Ohara M, Gropper MA, Frank DW, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest.* UNITED STATES; septiembre de 1999;104(6):743-50.
  37. Goehring UM, Schmidt G, Pederson KJ, Aktories K, Barbieri JT. The N-terminal domain of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S is a GTPase-activating protein for Rho GTPases. *J Biol Chem.* UNITED STATES; diciembre de 1999;274(51):36369-72.
  38. Frithz-Lindsten E, Du Y, Rosqvist R, Forsberg A. Intracellular targeting of exoenzyme S of *Pseudomonas aeruginosa* via type III-dependent translocation induces phagocytosis resistance, cytotoxicity and disruption of actin microfilaments. *Mol Microbiol.* ENGLAND; septiembre de 1997;25(6):1125-39.
  39. Kaufman MR, Jia J, Zeng L, Ha U, Chow M, Jin S. *Pseudomonas aeruginosa* mediated apoptosis requires the ADP-ribosylating activity of exoS. *Microbiology.* ENGLAND; octubre de 2000;146 ( Pt 1):2531-41.
  40. Yahr TL, Barbieri JT, Frank DW. Genetic relationship between the 53- and 49-kilodalton forms

- of exoenzyme S from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* UNITED STATES; marzo de 1996;178(5):1412-9.
41. Shafikhani SH, Engel J. *Pseudomonas aeruginosa* type III-secreted toxin ExoT inhibits host-cell division by targeting cytokinesis at multiple steps. *Proc Natl Acad Sci U S A.* United States; octubre de 2006;103(42):15605-10.
  42. Cowell BA, Evans DJ, Fleiszig SMJ. Actin cytoskeleton disruption by ExoY and its effects on *Pseudomonas aeruginosa* invasion. *FEMS Microbiol Lett.* Netherlands; septiembre de 2005;250(1):71-6.
  43. Pena C, Cabot G, Gomez-Zorrilla S, Zamorano L, Ocampo-Sosa A, Murillas J, et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis.* United States; febrero de 2015;60(4):539-48.
  44. Roy-Burman A, Savel RH, Racine S, Swanson BL, Revadigar NS, Fujimoto J, et al. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis.* United States; junio de 2001;183(12):1767-74.
  45. Hauser AR, Engel JN. *Pseudomonas aeruginosa* induces type-III-secretion-mediated apoptosis of macrophages and epithelial cells. *Infect Immun.* UNITED STATES; octubre de 1999;67(10):5530-7.
  46. Hauser AR, Kang PJ, Engel JN. PepA, a secreted protein of *Pseudomonas aeruginosa*, is necessary for cytotoxicity and virulence. *Mol Microbiol.* ENGLAND; febrero de 1998;27(4):807-18.
  47. Finck-Barbancon V, Goranson J, Zhu L, Sawa T, Wiener-Kronish JP, Fleiszig SM, et al. ExoU expression by *Pseudomonas aeruginosa* correlates with acute cytotoxicity and epithelial injury. *Mol Microbiol.* ENGLAND; agosto de 1997;25(3):547-57.
  48. Fleiszig SM, Wiener-Kronish JP, Miyazaki H, Vallas V, Mostov KE, Kanada D, et al. *Pseudomonas aeruginosa*-mediated cytotoxicity and invasion correlate with distinct genotypes at the loci encoding exoenzyme S. *Infect Immun.* UNITED STATES; febrero de 1997;65(2):579-86.
  49. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis.* 15 de septiembre de 2009;49(6):992-3.
  50. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. [Multiresistant Gram-negative bacterial infections: Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and other non-fermenting Gram-negative bacilli]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* enero de ;31(6):402-9.
  51. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect.* febrero de 2010;16(2):112-22.
  52. Vila J, Marco F. [Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram]. *Enfermedades Infecc y Microbiol clínica.* diciembre de 2010;28(10):726-36.
  53. Juan Nicolau C, Oliver A. [Carbapenemases in *Pseudomonas* spp]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Spain; enero de 2010;28 Suppl 1:19-28.
  54. Pena C, Gomez-Zorrilla S, Suarez C, Dominguez MA, Tubau F, Arch O, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk of bloodstream infection in hospitalized patients. *Eur J*

- Clin Microbiol Infect Dis. Germany; octubre de 2012;31(10):2791-7.
55. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. France; marzo de 2012;18(3):268-81.
  56. Pena C, Suarez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. United States; marzo de 2012;56(3):1265-72.
  57. Tam VH, Chang K-T, Abdelraouf K, Brioso CG, Ameka M, McCaskey LA, et al. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. United States; marzo de 2010;54(3):1160-4.
  58. Bodro M, Sabe N, Tubau F, Llado L, Baliellas C, Gonzalez-Costello J, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in solid organ transplant recipients. Transplantation. United States; marzo de 2015;99(3):616-22.
  59. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol. United States; enero de 2013;34(1):1-14.
  60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2014;
  61. Zilberberg MD, Shorr AF. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009. J Hosp Med. octubre de 2013;8(10):559-63.
  62. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. United States; marzo de 2002;34(6):730-51.
  63. Falagas ME, Vouloumanou EK, Sgouros K, Athanasiou S, Peppas G, Siempos II. Patients included in randomised controlled trials do not represent those seen in clinical practice: focus on antimicrobial agents. Int J Antimicrob Agents. julio de 2010;36(1):1-13.
  64. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a population-based study. Am J Med. United States; agosto de 2008;121(8):702-8.
  65. Iversen BG, Brantsaeter AB, Aavitsland P. Nationwide study of invasive *Pseudomonas aeruginosa* infection in Norway: importance of underlying disease. J Infect. England; agosto de 2008;57(2):139-46.
  66. Tang P-C, Lee C-C, Li C-W, Li M-C, Ko W-C, Lee N-Y. Time-to-positivity of blood culture: An independent prognostic factor of monomicrobial *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. J

- Microbiol Immunol Infect. septiembre de 2015;
67. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, et al. Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis. United States*; marzo de 2009;48(5):580-6.
  68. Migiyama Y, Yanagihara K, Kaku N, Harada Y, Yamada K, Nagaoka K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among immunocompetent and immunocompromised patients: relation to initial antibiotic therapy and survival. *Jpn J Infect Dis. junio de 2015*;
  69. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol. England*; diciembre de 2014;63(Pt 12):1679-87.
  70. Gonzalez AL, Leal AL, Cortes JA, Sanchez R, Barrero LI, Castillo JS, et al. [Effect of adequate initial antimicrobial therapy on mortality in critical patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia]. *Biomedica. Colombia*; abril de 2014;34 Suppl 1:58-66.
  71. Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis. United States*; julio de 2013;57(2):208-16.
  72. Park S-Y, Park HJ, Moon SM, Park K-H, Chong YP, Kim M-N, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis. England*; 2012;12:308.
  73. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother. United States*; septiembre de 2012;56(9):4833-7.
  74. Tuon FF, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *Braz J Infect Dis. Brazil*; 2012;16(4):351-6.
  75. Suarez C, Pena C, Gavalda L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis. Canada*; septiembre de 2010;14 Suppl 3:e73-8.
  76. Tam VH, Rogers CA, Chang K-T, Weston JS, Caeiro J-P, Garey KW. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother. United States*; septiembre de 2010;54(9):3717-22.
  77. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Clinical features and outcome of patients with community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect. France*; mayo de 2005;11(5):415-8.
  78. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist. United States*; 2005;11(1):68-74.
  79. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.*

- United States; septiembre de 2003;47(9):2756-64.
80. Kang C-I, Kim S-H, Kim H-B, Park S-W, Choe Y-J, Oh M-D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis*. United States; septiembre de 2003;37(6):745-51.
  81. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis*. United States; diciembre de 2001;33(11):1859-64.
  82. Barnett AG, Page K, Campbell M, Martin E, Rashleigh-Rolls R, Halton K, et al. The increased risks of death and extra lengths of hospital and ICU stay from hospital-acquired bloodstream infections: a case-control study. *BMJ Open*. England; 2013;3(10):e003587.
  83. Micek S, Johnson MT, Reichley R, Kollef MH. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis*. England; 2012;12:56.
  84. Enoch DA, Kuzhively J, Sismey A, Grynik A, Karas JA. *Pseudomonas Aeruginosa* Bacteraemia in Two UK District Hospitals. *Infect Dis Rep*. Italy; enero de 2013;5(1):e4.
  85. Hernandez C, Cobos-Trigueros N, Feher C, Morata L, De La Calle C, Marco F, et al. Community-onset bacteraemia of unknown origin: clinical characteristics, epidemiology and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Germany; noviembre de 2014;33(11):1973-80.
  86. Cheong HS, Kang C-I, Wi YM, Ko KS, Chung DR, Lee NY, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy as a risk factor for mortality in patients with community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Germany; diciembre de 2008;27(12):1219-25.
  87. Hatchette TF, Gupta R, Marrie TJ. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis*. UNITED STATES; diciembre de 2000;31(6):1349-56.
  88. Cheong HS, Kang C-I, Wi YM, Kim ES, Lee JS, Ko KS, et al. Clinical significance and predictors of community-onset *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Am J Med*. United States; agosto de 2008;121(8):709-14.
  89. Vuotto F, Berthon C, Lemaitre N, Duhamel A, Balkaran S, Le Ray E, et al. Risk factors, clinical features, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a case-control study. *Am J Infect Control*. United States; junio de 2013;41(6):527-30.
  90. Gransden WR, Leibovici L, Eykyn SJ, Pitlik SD, Samra Z, Konisberger H, et al. Risk factors and a clinical index for diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Clin Microbiol Infect*. febrero de 1995;1(2):119-23.
  91. Scheetz MH, Hoffman M, Bolon MK, Schulert G, Estrellado W, Baraboutis IG, et al. Morbidity associated with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. United States; julio de 2009;64(3):311-9.
  92. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide

- surveillance study. *Clin Infect Dis. United States*; agosto de 2004;39(3):309-17.
93. Marra AR, Bar K, Bearman GML, Wenzel RP, Edmond MB. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect.* julio de 2006;53(1):30-5.
  94. Chen SC, Lawrence RH, Byth K, Sorrell TC. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. Is pancreatobiliary disease a risk factor? *Med J Aust. AUSTRALIA*; noviembre de 1993;159(9):592-7.
  95. Classen DC, Jacobson JA, Burke JP, Jacobson JT, Evans RS. Serious *Pseudomonas* infections associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Med. UNITED STATES*; marzo de 1988;84(3 Pt 2):590-6.
  96. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, Park YJ, Kang JY, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis. England*; 2014;14:161.
  97. Bliziotis IA, Petrosillo N, Michalopoulos A, Samonis G, Falagas ME. Impact of definitive therapy with beta-lactam monotherapy or combination with an aminoglycoside or a quinolone for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *PLoS One. United States*; 2011;6(10):e26470.
  98. Vitkauskiene A, Skrodeniene E, Dambrauskiene A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas). Lithuania*; 2010;46(7):490-5.
  99. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother. United States*; abril de 2005;49(4):1306-11.
  100. Hirsch EB, Cottreau JM, Chang K-T, Caeiro J-P, Johnson ML, Tam VH. A model to predict mortality following *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis. United States*; enero de 2012;72(1):97-102.
  101. Blot S, Vandewoude K, Hoste E, Colardyn F. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect. England*; enero de 2003;53(1):18-24.
  102. Bowers DR, Liew Y-X, Lye DC, Kwa AL, Hsu L-Y, Tam VH. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother. United States*; marzo de 2013;57(3):1270-4.
  103. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis. United States*; septiembre de 2011;71(1):38-45.
  104. Joo E-J, Kang C-I, Ha YE, Park SY, Kang S-J, Wi YM, et al. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on outcome in *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a stratified analysis according to sites of infection. *Infection. Germany*; agosto de 2011;39(4):309-18.
  105. Sifuentes-Osornio J, Gonzalez R, Ponce-de-Leon A, Guerrero ML. Epidemiology and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a tertiary care center. *Rev Invest Clin. MEXICO*;

- 1998;50(5):383-8.
106. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston K V, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med. UNITED STATES*; febrero de 2000;160(4):501-9.
  107. López-Pueyo MJ, Olaechea-Astigarraga P, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordeñana J, Alvarez-Lerma F. Quality control of the surveillance programme of ICU-acquired infection (ENVIN-HELICS registry) in Spain. *J Hosp Infect. junio de 2013*;84(2):126-31.
  108. Ko H-K, Yu W-K, Lien T-C, Wang J-H, Slutsky AS, Zhang H, et al. Intensive care unit-acquired bacteremia in mechanically ventilated patients: clinical features and outcomes. *PLoS One. United States*; 2013;8(12):e83298.
  109. Osih RB, McGregor JC, Rich SE, Moore AC, Furuno JP, Perencevich EN, et al. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother. United States*; marzo de 2007;51(3):839-44.
  110. Schimpff SC, Greene WH, Young VM, Wiernik PH. Significance of *Pseudomonas aeruginosa* in the patient with leukemia or lymphoma. *J Infect Dis. noviembre de 1974*;130 Suppl:S24-31.
  111. Tapper ML, Armstrong D. Bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* complicating neoplastic disease: a progress report. *J Infect Dis. noviembre de 1974*;130 Suppl:S14-23.
  112. Tan SH, Teng CB, Ng TM, Lye DCB. Antibiotic therapy and clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) bacteraemia. *Ann Acad Med Singapore. Singapore*; noviembre de 2014;43(11):526-34.
  113. Lodise TPJ, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother. United States*; octubre de 2007;51(10):3510-5.
  114. Scheetz MH, Bolon MK, Scarsi KK, Fotis MA, Postelnick MJ. Lack of effect of fluoroquinolone resistance on mortality in subjects with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Infect. England*; febrero de 2006;52(2):105-10.
  115. Gomez Gomez J, Alcantara Villar M, Simarro Cordoba E, Martinez Vicente B, Ruiz Gomez J, Guerra Perez B, et al. [*P. aeruginosa* bacteremias: analysis of prognostic factors. A prospective study, 1992-1998]. *Rev Clin Esp. Spain*; septiembre de 2004;204(9):452-6.
  116. Aliaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Med Microbiol. England*; julio de 2002;51(7):615-9.
  117. Kuikka A, Valtonen V V. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis. GERMANY*; octubre de 1998;17(10):701-8.
  118. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis. CANADA*; 1998;2(4):211-5.
  119. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martinez JA, Marco F, Casals C, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic

- treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med.* UNITED STATES; octubre de 1996;156(18):2121-6.
120. Mallolas J, Gatell JM, Miro JM, Almela M, Soriano E. Prognostic factors for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *The American journal of medicine.* UNITED STATES; 1991. p. 134.
  121. Aliaga L, Mediavilla JD, Llosa J, Miranda C, Rosa-Fraile M. Clinical significance of polymicrobial versus monomicrobial bacteremia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Germany; noviembre de 2000;19(11):871-4.
  122. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med.* UNITED STATES; noviembre de 1989;87(5):540-6.
  123. Joo E-J, Kang C-I, Ha YE, Kang S-J, Park SY, Chung DR, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: clinical impact of antimicrobial resistance on outcome. *Microb Drug Resist.* United States; junio de 2011;17(2):305-12.
  124. Lee C-H, Su T-Y, Ye J-J, Hsu P-C, Kuo A-J, Chia J-H, et al. Risk factors and clinical significance of bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant only to carbapenems. *J Microbiol Immunol Infect.* junio de 2015;
  125. Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am J Med.* julio de 2006;119(6):526.e19-25.
  126. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* octubre de 2006;27(9):893-900.
  127. Koprnova J, Beno P, Korcova J, Mrazova M, Grey E, Liskova A, et al. Bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa*: results from a 3-year national study in the Slovak Republic. *J Chemother.* Italy; octubre de 2005;17(5):470-6.
  128. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, Lee K. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* United States; octubre de 2014;80(2):130-5.
  129. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother.* UNITED STATES; mayo de 1997;41(5):1127-33.
  130. Willmann M, Kuebart I, Marschal M, Schröppel K, Vogel W, Flesch I, et al. Effect of metallo- $\beta$ -lactamase production and multidrug resistance on clinical outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* enero de 2013;13:515.
  131. Mendelson MH, Gurtman A, Szabo S, Neibart E, Meyers BR, Policar M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* UNITED STATES; junio de

- 1994;18(6):886-95.
132. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* ENGLAND; 1987;40(5):373-83.
  133. McCabe WR JG. Gram-negative bacteriemia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med.* 1962;(110):845-55.
  134. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* United States; noviembre de 2002;137(10):791-7.
  135. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* junio de 1988;16(3):128-40.
  136. Rhee J-Y, Kwon KT, Ki HK, Shin SY, Jung DS, Chung D-R, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock.* United States; febrero de 2009;31(2):146-50.
  137. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* United States; febrero de 2013;39(2):165-228.
  138. Yetano Laguna J, Laraudogoitia Zaldumbide E. Documentación clínica. Aspectos legales y fuente de información para las bases de datos hospitalarias. *Rev Española Cardiol.* Elsevier; 2 de junio de 2007;7(Supl.C):2-11.
  139. Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica. 5ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
  140. España. Orden 731/2013, de 6 de septiembre, del Consejero de Sanidad. Boletín oficial de la Comunidad de Madrid. 10 de septiembre de 2013, núm. 215, p- 12-30.
  141. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Sistema de Información Sanitaria: Portal Estadístico del SNS - Estadísticas y Estudios.
  142. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Portal Estadístico del SNS - Sistema de Información Sanitaria: Portal Estadístico del SNS - Registro de Altas de los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud. CMBD. Norma Estatal.
  143. Apisarnthanarak A, Apisarnthanarak P, Warren DK, Fraser VJ. Is central venous catheter tip colonization with *Pseudomonas aeruginosa* a predictor for subsequent bacteremia? *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. United States; 2012. p. 581-3.
  144. Foweraker JE, Laughton CR, Brown DFJ, Bilton D. Phenotypic variability of *Pseudomonas aeruginosa* in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother.* junio de 2005;55(6):921-7.
  145. Williams D, Evans B, Haldenby S, Walshaw MJ, Brockhurst MA, Winstanley C, et al. Divergent,

- coexisting *Pseudomonas aeruginosa* lineages in chronic cystic fibrosis lung infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2015;191(7):775-85.
146. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). 2014.
  147. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann M-C. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 1 de marzo de 2002;34(3):340-5.
  148. Onguru P, Erbay A, Bodur H, Baran G, Akinci E, Balaban N, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for nosocomial infections. *J Korean Med Sci*. diciembre de 2008;23(6):982-7.
  149. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. enero de 2010;31(1):47-53.
  150. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother*. England; noviembre de 2008;62 Suppl 2:ii55-63.
  151. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*. England; junio de 2004;53(6):1018-32.
  152. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, Macia MD, Rodriguez C, Moya B, et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. United States; mayo de 2011;55(5):1906-11.
  153. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, Muñoz-Algarra M, Isidoro B, Vindel A, et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. enero de 2012;56(1):420-7.
  154. Institute CLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Second Informational Supplement. In: Document M100-S22. Wayne, PA; 2012. 2012;
  155. Sánchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, García-Martínez J, Bouza E. Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: second national study (2003). *Rev española Quimioter publicación Of la Soc Española Quimioter*. junio de 2007;20(2):222-9.
  156. Johnson LE, D'Agata EMC, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. Denmark; junio de 2009;11(3):227-34.
  157. Suarez C, Pena C, Tubau F, Gavalda L, Manzur A, Dominguez MA, et al. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *J Infect*. England; abril de

- 2009;58(4):285-90.
158. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Domínguez MA, Gago JF, Juan C, Tubau F, et al. Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother.* diciembre de 2012;56(12):6349-57.
  159. Shoai Tehrani M, Hajage D, Fihman V, Tankovic J, Cau S, Day N, et al. Gram-negative bacteremia: which empirical antibiotic therapy? *Med Mal Infect.* France; abril de 2014;44(4):159-66.
  160. Pena C, Suarez C, Tubau F, Dominguez A, Sora M, Pujol M, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: factors influencing multidrug-resistant acquisition in non-critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Germany; mayo de 2009;28(5):519-22.
  161. Tam VH, Chang K-T, LaRocco MT, Schilling AN, McCauley SK, Poole K, et al. Prevalence, mechanisms, and risk factors of carbapenem resistance in bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* United States; julio de 2007;58(3):309-14.
  162. Lopez-Dupla M, Martinez J-A, Vidal F, Almela M, Soriano A, Marco F, et al. Previous ciprofloxacin exposure is associated with resistance to beta-lactam antibiotics in subsequent *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Am J Infect Control.* United States; noviembre de 2009;37(9):753-8.
  163. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* UNITED STATES; junio de 1999;43(6):1379-82.
  164. Reinhardt A, Kohler T, Wood P, Rohner P, Dumas J-L, Ricou B, et al. Development and persistence of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: a longitudinal observation in mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother.* United States; abril de 2007;51(4):1341-50.
  165. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane database Syst Rev.* England; 2014;1:CD003344.
  166. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* England; marzo de 2004;328(7441):668.
  167. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* England; mayo de 2003;326(7399):1111.
  168. Yurkovich M, Avina-Zubieta JA, Thomas J, Gorenchtein M, Lacaille D. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. *J Clin Epidemiol.* enero de 2015;68(1):3-14.
  169. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* UNITED STATES; octubre de 1985;13(10):818-29.
  170. Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in

- critical care research. *J Crit Care*. marzo de 2005;20(1):12-9.
171. Frimodt-Møller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. junio de 2002;19(6):546-53.
  172. Ramos-Martínez A, Alonso-Moralejo R, Ortega-Mercader P, Sánchez-Romero I, Millán-Santos I, Romero-Pizarro Y. [Prognosis of urinary tract infections with discordant antibiotic treatment]. *Rev clínica española*. diciembre de 2010;210(11):545-9.
  173. Cantón Moreno R. Interpretación del antibiograma en la elección del antibiótico y vía de administración. *Rev Clínica Española*. Elsevier; 1 de diciembre de 2003;203(12):608-11.
  174. Reyner K, Heffner AC, Karvetski CH. Urinary obstruction is an important complicating factor in patients with septic shock due to urinary infection. *Am J Emerg Med*. 23 de diciembre de 2015;34(4):694-6.
  175. Hsiao C-Y, Yang H-Y, Chang C-H, Lin H-L, Wu C-Y, Hsiao M-C, et al. Risk Factors for Development of Septic Shock in Patients with Urinary Tract Infection. *Biomed Res Int*. enero de 2015;2015:717094.
  176. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. United States; agosto de 2004;4(8):519-27.
  177. Giamarellou H, Zissis NP, Tagari G, Bouzos J. In vitro synergistic activities of aminoglycosides and new beta-lactams against multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. abril de 1984;25(4):534-6.
  178. Vardakas KZ, Tansarli GS, Bliziotis IA, Falagas ME. beta-Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus beta-lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. Netherlands; abril de 2013;41(4):301-10.
  179. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents*. Netherlands; diciembre de 2013;42(6):492-6.
  180. Paul M, Leibovici L. Editorial commentary: combination therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: where do we stand? *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. United States; 2013. p. 217-20.
  181. Paul M, Leibovici L. Combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *The Lancet. Infectious diseases*. United States; 2005. p. 192-4.
  182. Eckmann C. The importance of source control in the management of severe skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. abril de 2016;29(2):139-44.
  183. Tellow B, Skrupky LP, Symons W, High E, Micek ST, Mazuski JE. Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect (Larchmt)*. diciembre de 2015;16(6):785-93.
  184. Yan LZ, Herrington JD. Outcomes of hospitalized neutropenic oncology patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: focus on oral fluoroquinolone conversion. *J*

Oncol Pharm Pract. julio de 2015;

185. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. Crit Care Med. enero de 2011;39(1):46-51.