



---

# **Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, MICROBIOLOGÍA, MEDICINA  
PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA,  
MEDICINA LEGAL Y FORENSE**

## **TESIS DOCTORAL:**

**Colonización y/o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y otros multirresistentes al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos: modelo predictivo**

**Presentada por Fernando Callejo Torre**

**para optar al grado de Doctor**

**por la Universidad de Valladolid**

**Dirigida por:**

**Prof. Dr. José María Eiros Bouza**

**Dra. M<sup>a</sup> Jesús Coma del Corral**





---

**Universidad de Valladolid**

*Impreso 2T*

**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS**

*(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)*

José María Eiros Bouza, Catedrático de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y María Jesús Coma del Corral, doctora en Medicina y Cirugía y directora de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Burgos, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Colonización y/o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y otros multirresistentes al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos: modelo predictivo”, presentada por D. Fernando Callejo Torre, alumno del programa proyecto de tesis doctoral impartido por el departamento de Anatomía Patológica, Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública y Medicina Legal y Forense, certifican que han dirigido la tesis y autorizan la presentación de la misma, considerando que hallándose concluida la consideran apta para su pública defensa.

Valladolid, 9 de Febrero de 2015

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: Prof. Dr. Eiros Bouza

Fdo.: Dra. Coma del Corral

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO**



# AGRADECIMIENTOS

---



El desarrollo de una tesis doctoral precisa de la colaboración, comprensión y ayuda de muchas personas, desde el punto de vista laboral y personal. Y como siempre que se personalizan los agradecimientos, existe el riesgo de omitir alguien importante: si es así, empiezo pidiendo disculpas.

Para compatibilizar esta tarea con la actividad asistencial, el apoyo de los miembros del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Burgos de SACYL ha resultado inestimable; a todos, gracias. Además, gran parte de este trabajo se fundamenta en datos pertenecientes al registro ENVIN, del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, datos regidos por decenas de "envineros" que, en cada hospital, se preocupan todos los días de la vigilancia de la infección nosocomial en las UCI. Este es también su trabajo. Entre todos ellos, quiero reconocer especialmente a la Dra. M<sup>a</sup> Jesús López Pueyo (q.e.p.d.), alma de este proyecto y del ENVIN y ejemplo para todos los intensivistas entre los que me incluyo.

Desde el punto de vista personal, la lista es interminable y se extiende sin excepciones a toda mi familia y amigos, especialmente a mis hermanos Enrique y Alberto y a todos aquellos que ya no están con nosotros. Quiero acordarme de forma especial de mis padres, Enrique y Marisol, que me enseñaron a vivir y a querer. Este trabajo es un homenaje a todos sus sacrificios.

Por último a mis directores José María y María Jesús por el seguimiento y la supervisión continúa pero especialmente por su constancia y disposición, siempre pendientes, manteniéndome centrado en el desarrollo de la tesis y haciendo fáciles muchas de las dificultades del proceso. A Cristina por su inestimable ayuda estadística y a Pedro y Miguel por la lectura crítica.

A todos ellos, mi agradecimiento y reconocimiento más sincero





A mi mujer, Eva (por su interminable paciencia), Alonso, Martín... y los puedan venir después.



# INDICE

---



<b>INDICE</b> .....	<b>11</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>17</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>27</b>
- <i>Staphylococcus aureus</i> : <b>EL RACIMO DE UVAS DORADO</b> .....	<b>29</b>
- <b>TÉCNICAS DE CULTIVO E IDENTIFICACIÓN</b> .....	<b>30</b>
- <b>PATOGENIA</b> .....	<b>34</b>
- <b>RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS</b> .....	<b>38</b>
RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS .....	39
RESISTENCIA A GLUCOPÉPTIDOS .....	44
RESISTENCIA A LINEZOLID .....	53
RESISTENCIA A DAPTOMICINA .....	55
RESISTENCIA A TETRACILINAS - TIGECICLINA .....	57
OTRAS ALTERNATIVAS ANTIBIÓTICAS .....	58
ANTIMICROBIANOS DE NUEVA APARICION .....	60
TRATAMIENTO COMBINADO .....	63
RESISTENCIAS A ANTISÉPTICOS Y OTROS FÁRMACOS PARA EL CONTROL EPIDEMIOLÓGICO .....	64
OTRAS TERAPÉUTICAS .....	64
- <b>SÍNDROMES CLÍNICOS ASOCIADOS A <i>S.aureus</i></b> .....	<b>65</b>
INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS .....	65
SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO .....	68
ENTEROTOXINAS E INTOXICACIÓN ALIMENTARIA .....	70
INFECCIONES RESPIRATORIAS .....	70
MENINGITIS .....	70
OSTEOMIELITIS, ARTRITIS, BURSITIS Y PIOMIOSITIS .....	71
ENDOCARDITIS INFECCIOSA .....	72
PERICARDITIS PURULENTA .....	72
BACTERIEMIA PRIMARIA Y ASOCIADA A CATÉTER .....	72
- <i>Staphylococcus aureus</i> <b>RESISTENTE A METICILINA (SARM): IMPLICACIONES EPIDEMIOLÓGICAS EN UCI</b>	
¿POR QUÉ ES IMPORTANTE DETECTAR LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM? .....	76
DETECCIÓN PRECOZ DEL SARM Y CONTROL MICROBIOLÓGICO .....	76
¿CÓMO IDENTIFICAR A LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA ESTAR COLONIZADOS O INFECTADOS POR SARM? .....	82
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>83</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>87</b>
- <b>ESTUDIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN UCI</b> .....	<b>89</b>
- <b>PRINCIPALES ASPECTOS METODOLÓGICOS</b> .....	<b>98</b>
ÁMBITO DEL ESTUDIO .....	98
CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES .....	98
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES .....	98

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	98
<b>- VARIABLES OBJETO DE ESTUDIO .....</b>	<b>98</b>
- VARIABLES INDEPENDIENTES.....	98
- VARIABLES DE RESULTADO .....	102
<b>- LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN .....</b>	<b>103</b>
<b>- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA .....</b>	<b>105</b>
<b>- ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>107</b>
<b>- FINANCIACIÓN .....</b>	<b>108</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>109</b>
<b>1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA .....</b>	<b>112</b>
1.1 GRUPO DE ESTUDIO: DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN TOTAL AÑOS 2006-2010.....	112
1.1.1 GRUPO DE ESTUDIO: DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA SARM Y OTROS MULTIRRESISTENTES EN LA POBLACIÓN TOTAL: AÑOS 2006-2010.....	117
<b>2. ESTUDIO DE LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN (C/I) POR SARM EN EL PACIENTE INGRESADO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.....</b>	<b>120</b>
2.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM EN UCI .....	121
2.2 ANÁLISIS UNIVARIABLE: VALORACIÓN DEL RIESGO DE ESTAR COLONIZADO O INFECTADO POR SARM EN UCI .....	129
2.3 ANÁLISIS MULTIVARIABLE: IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS DE FORMA INDEPENDIENTE CON LA C/I POR SARM EN EL PACIENTE INGRESADO EN UCI.....	134
2.4 ANÁLISIS DE LA COEXISTENCIA DEL SARM CON OTROS MULTIRRESISTENTES.....	137
<b>3. DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA COLONIZACIÓN Y/O INFECCIÓN POR SARM AL INGRESO EN UCI .....</b>	<b>141</b>
3.1 DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES DE ANÁLISIS Y VALIDACIÓN.....	142
3.2 INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE C/I POR SARM EN EL MOMENTO DEL INGRESO EN UCI EN LAS VARIABLES A ESTUDIO: ANÁLISIS UNIVARIABLE.....	146
3.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE DE LA COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR SARM.....	150
<b>4 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES (PMR) EN LA UCI .....</b>	<b>154</b>
<b>5 DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA COLONIZACIÓN Y/O INFECCIÓN POR CUALQUIER MULTIRRESISTENTE AL INGRESO EN UCI .....</b>	<b>156</b>
5.1 INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE C/I POR PMR EN EL MOMENTO DEL INGRESO EN UCI EN LAS VARIABLES A ESTUDIO: ANÁLISIS UNIVARIABLE.....	157
5.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE DE LA COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR PMR.....	160
<b>DISCUSION.....</b>	<b>165</b>
<b>- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO .....</b>	<b>168</b>
<b>- MODELO PREDICTIVO: ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA .....</b>	<b>176</b>
METODOLOGÍA APLICADA EN LA LITERATURA.....	176
FUNDAMENTOS DE LA METODOLOGIA APLICADA EN EL PRESENTE TRABAJO .....	178

<b>BUENA DEFINICIÓN DEL SITIO Y LA POBLACIÓN A ESTUDIO: ¿POR QUÉ ES FUNDAMENTAL DETECTAR EL SARM AL INGRESO? .....</b>	<b>179</b>
<b>APLICACIÓN DE LA REGLA A TODA LA POBLACIÓN EN RIESGO .....</b>	<b>185</b>
<b>BUENA DEFINICIÓN Y REPRODUCTIBILIDAD DE VARIABLES Y RESULTADOS .....</b>	<b>186</b>
<b>SENSIBILIDAD EVIDENTE .....</b>	<b>187</b>
<b>SENCILLEZ EN EL USO DEL SISTEMA.....</b>	<b>188</b>
<b>ASPECTOS ESTADÍSTICOS: ELECCIÓN DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN: DE POISSON PARA PREDECIR RIESGOS Y LÓGISTICA PARA LA PRESENCIA DEL SARM AL INGRESO EN UCI .....</b>	<b>190</b>
<b>- FACTORES DE RIESGO PARA LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES IDENTIFICADOS. ....</b>	<b>191</b>
<b>- ANALISIS DE LA MORTALIDAD PARA SARM .....</b>	<b>199</b>
<b>- APLICABILIDAD DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA DETECCIÓN DEL SARM AL INGRESO EN UCI..</b>	<b>200</b>
<b>- MULTI-COLOLIZACIÓN EN UCI: ¿DEBEMOS CENTRARNOS EXCLUSIVAMENTE EN EL SARM?.....</b>	<b>222</b>
<b>- APLICABILIDAD DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA DETECCIÓN DE CUALQUIER MULTIRRESISTENTE AL INGRESO EN UCI .....</b>	<b>226</b>
<b>- LIMITACIONES: .....</b>	<b>228</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>231</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>237</b>
<b>INDICE DE TABLAS .....</b>	<b>257</b>
<b>ICONOGRAFÍA .....</b>	<b>261</b>





# ABREVIATURAS

---



Ab - Antibiótico

ABC - Área bajo la curva

ABSSSI – Acute bacterial skin and skin structure infections. Infecciones agudas bacterianas agudas de piel y estructura dérmica

AUC-ROC ó ABC-COR - Área bajo la curva- características operativas del receptor

ABC<sub>24</sub>/CMI - Área bajo la curva en 24 horas / concentración mínima inhibitoria

ACME - Elemento móvil catabólico de arginina

ADN ó DNA - Ácido desoxirribonucleico

ADVP - Adictos a drogas por vía parenteral

AEC - Asociación Española de Cirujanos

AEHH - Asociación Española de Hematología y Hemoterapia

AHRQ - Agency for Health care Research and Quality

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

APIC - Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology

ARNr ó rRNA - Ácido ribonucleico ribosómico o ribosomal

ARNt ó tRNA - Ácido ribonucleico de transferencia o transferente

ATS - American Thoracic Society

AUC/MIC ó ABC/CMI - Área bajo la curva / concentración mínima inhibitoria

BGNMR - Bacilos Gram negativos multirresistentes

BLEES - Betalactamasas de espectro extendido

BUN - Nitrógeno ureico en la sangre ó Blood Urea Nitrogen

BURDEN - Burden of Resistance and Disease in European Nations

C/I - Colonizado o infectado

CDC - Centers for Disease Control and Prevention ó Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute ó Instituto de los Estándares Clínicos y de Laboratorio

CMI - Concentración mínima inhibitoria

CO<sub>2</sub> - Dióxido de carbono

CPK - Creatina quinasa

CVC - Catéter venoso central

D-Ala-D-Ala - Complejo D-alanina

D-Ala-D-Lac - Complejo D-Lactato

DDS - Decontaminación digestiva selectiva

DHFR - dihidrofolato reductasa

DM - Diabetes mellitus

EARSS - European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ECDC - European Center for Disease and Control

EEUU - Estados Unidos de América

EMA - Agencia Europea del Medicamento)

ENVIN-HELICS - Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial - Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance

ENVIN-UCI: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI

EPIC II - The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) study

EPINE - Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España

EPOC - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERV - Enterococo resistente a vancomicina

ESKAPE - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Enterobacter*)

EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing ó Comité Europeo sobre Test de Sensibilidad Antibiótica

FR: Factores de riesgo

FDA - Food and Drug Administration ó Administración de Alimentos y Fármacos

GISA - *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a glucopéptidos

GTEI - Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas

hVISA - *S.aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina heterogéneo

IC - Intervalo de confianza

ICTB - Infección cutánea - tejidos blandos

IDSA - Infectious Diseases Society of America

IMPLEMENT - Implementing Strategic Bundles for Infection Prevention & Management

IPHQ - Infección profunda de herida quirúrgica

IPSE - Improving Patient Safety in Europe. Mejorando la seguridad del paciente en Europa

ISHQ - Infección superficial de herida quirúrgica

KISS - Krankenhaus Infektions Surveillance System

LCR - Líquido cefalorraquídeo

LPG - lisilfosfatidilglicerol

LPV - Leucocidina Panton-Valentine

MALDI-TOF - *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight*

MBE - Medicina Basada en la Evidencia

MLST - Tipificación multilocus de secuencias ó multilocus sequence typing

MOSAR - European network for Mastering Hospital Antimicrobial Resistance and its spread into the community

MR - Multirresistente

MSCRAMM - Componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas adhesivas de la matriz

NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards

NSIH - Institut Scientifique de Santé Publique et surveillance Infections liées aux soins

OMS - Organización Mundial de la Salud

PAP - Análisis de perfil de población

PBP - Proteína de unión a la penicilina ó penicillin binding protein

PCR - Reacción en cadena de la polimerasa

PFGE - Electroforesis sobre gel en campo pulsado

PICC - Catéter central de inserción periférica

pK/pD - modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos

PMR - Patógeno multirresistente

QALY - Quality-adjusted life year. Años de vida ajustados por calidad

QRDR - región determinante de la resistencia a quinolona

RAISIN - Reseau Alerte Investigation Surveillance des Infections

ROC (curva) - Receiver Operating Characteristic Curve o Curva Característica Operativa del Receptor.

RRDR - Región de determinación de la resistencia a rifampicina

SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in ICU

SARM - *S.aureus* resistente a meticilina

SARM-AC: *S.aureus* resistente a meticilina adquirido o asociado a la comunidad.

SASM - *S.aureus* sensible a meticilina

SCC*mec* - Cassette cromosómico estafilocócico *mec*

SCoN-RM - Estafilococos coagulasa negativos resistente a meticilina

SDRA - Síndrome de distrés respiratorio agudo

SEIMC - Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SEMICYUC - Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

SEMPSPH - Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene

SEQ - Sociedad Española de Quimioterapia

SHEA - Society for Healthcare Epidemiology of America

SIDA - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNC - Sistema nervioso central

SNG - Sonda nasogástrica

SQL Server - Structured Query Language server . Servidor de lenguaje de consulta estructurada

ST - Tipos de secuencia ó secuencia tipo

SU - Sonda urinaria

TMP-SFX - Trimetoprim-sulfametoxazol

TSST-1 - Toxina del síndrome del shock tóxico-1

Tto - Tratamiento

UCI - Unidad de Cuidados Intensivos

USA - United States of America. Estados Unidos de América

VIH - Virus de la inmunodeficiencia humana

VISA - *S.aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina

VM - Ventilación mecánica

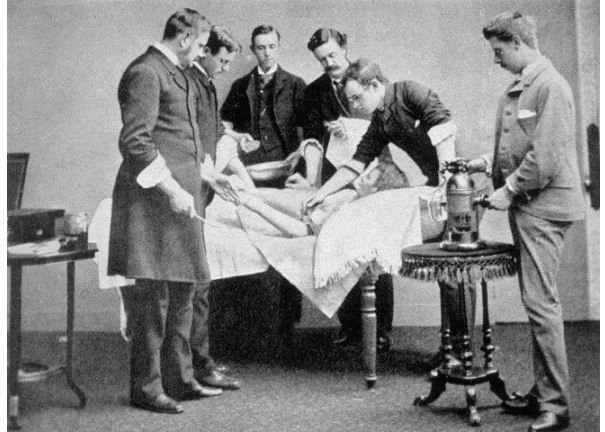
VPP - Valor predictivo negativo

VPP - Valor predictivo positivo

VRSA - *S.aureus* con resistencia de alto nivel a vancomicina







*"...encontré mi felicidad cuando me fueron revelados en gran número preciosos ovillos, penachos y cadenas de organismos redondeados, que destacaban con claridad y se mostraban diferentes entre las células de pus y deshechos..."*

Sir Alexander Ogston (1844-1929)

En 1882 evaluó al microscopio y dio nombre al estafilococo



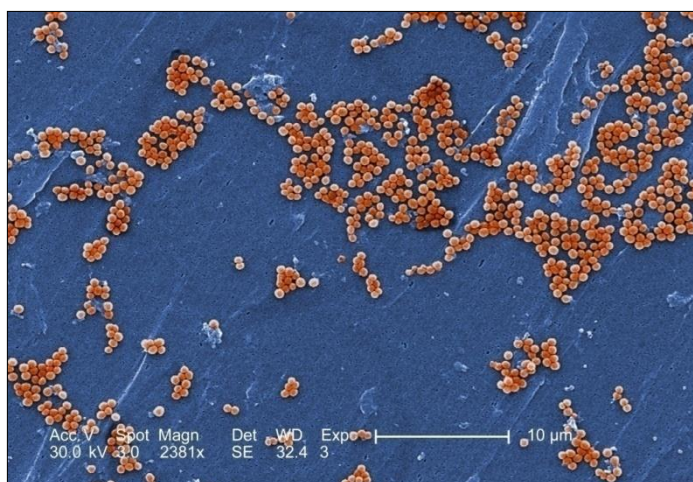
# INTRODUCCIÓN

---



## *Staphylococcus aureus*: EL RACIMO DE UVAS DORADO

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo que pertenece al género *Staphylococcus* cuyos miembros son cocos GRAM positivos, que pueden aparecer formando tétradas, cadenas o grupos irregulares y que presentan al microscopio una configuración en racimo de uvas (Figura 1). Precisamente por ello se denominan estafilococos, palabra que deriva del griego (staphylé) cuya traducción corresponde a "racimo de uvas", y que fue propuesta por el propio Ogston tras su identificación. Dos años más tarde, en 1884, el médico alemán Anton F.J. Rosenbach aisló dos cepas de estafilococos que nombró en base a la coloración pigmentada de las colonias como "*aureus*" y "*albus*" (actualmente denominado *epidermidis*), del latín oro y blanco, respectivamente<sup>1,2</sup>. La mayor parte son bacterias inmóviles, catalasa positivas, no forman esporas, suelen carecer de cápsula y son anaerobias facultativas<sup>3</sup>.



**Figura 1: *Staphylococcus aureus* al microscopio electrónico de barrido (aumentado 2381x)**

El género *Staphylococcus* comprende treinta y seis especies, dieciséis de las cuales afectan al ser humano. Las más agresivas son *S.aureus* y *S.lugdunensis*. El gran poder patógeno de ellos, especialmente del primero, se fundamenta en gran medida en el notable número de adhesinas de superficie distintas, enzimas y toxinas. En comparación con los estafilococos coagulasa negativos, que sólo tienen 10 o menos genes de adhesinas y ninguno de toxinas, en *S.aureus* se han identificado entre 20 y 30 de cada una de ellas.

El color dorado de *S. aureus* se debe a un pigmento, la estafiloxantina, que ayuda a resistir el ataque de agentes oxidantes, como los producidos por los neutrófilos<sup>4</sup>. Más del 50% del genoma lo comparte con *Bacillus subtilis* (bacteria no patógena), con el que también comparte un ancestro común. Posee un gran número de elementos genéticos móviles, de origen exógeno, responsables de las distintas enfermedades y resistencia antibiótica, testigos de la gran capacidad para la transferencia horizontal e intercambio genético intra e inter-especies.

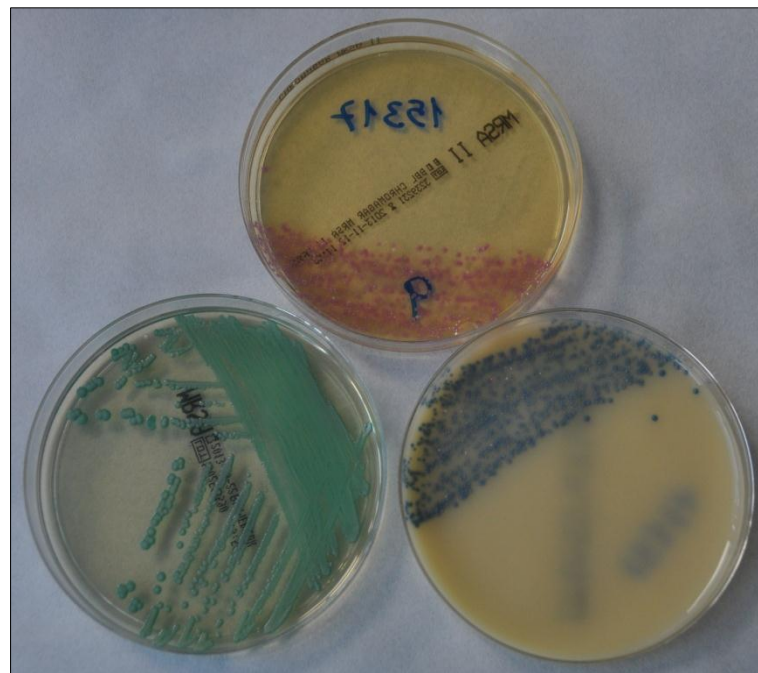
Otra de sus ventajas adaptativas es la gran capacidad para la transmisión y posterior colonización, especialmente a nivel de piel y mucosas. Se estima que el 30% de los seres humanos son portadores nasales de *S.aureus*<sup>5</sup> en la parte anterior de las fosas nasales, en concreto en un 10% a nivel extrahospitalario y el 40% de los pacientes hospitalizados, aunque las diferencias regionales son importantes. La colonización previa hace, por ejemplo, que aumente el riesgo de infección en pacientes con furunculosis recurrente y en los sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal y cirugía.

Desde el punto de vista patológico, el estafilococo puede producir infecciones en las que es posible detectar al propio microorganismo y otras inducidas por toxinas. En cuanto al primer grupo, destacan las potencialmente benignas foliculitis y forunculosis o las más graves erisipela, osteomielitis, los abscesos profundos, neumonías, sepsis o endocarditis. En cuanto a las infecciones mediadas por toxinas, clásicamente se dividen en aquellas en las que las toxinas son directamente secretadas por el *S.aureus* en el tejido colonizado/infectado (como en el síndrome de la piel escaldada estafilocócica o el síndrome del shock tóxico estafilocócico) o indirectamente transmitidas a través de vehículos como las enterotoxinas en la intoxicación alimentaria. Esta capacidad patógena junto con su capacidad de resistencia frente a múltiples antimicrobianos hace que sea considerado como uno de los patógenos más versátiles<sup>6</sup>.

## TÉCNICAS DE CULTIVO E IDENTIFICACIÓN

Desde las primeras observaciones al microscopio hemos sido testigos de un progresivo y notable avance en cuanto a las técnicas de laboratorio para la identificación y tipificación de los estafilococos. El desarrollo de estas técnicas no sólo es fundamental desde el punto de vista clínico. La emergencia de patógenos multirresistentes ha obligado a desarrollar nuevos métodos de identificación que nos permitan conocer aspectos epidemiológicos fundamentales para el control de estos microorganismos. Desde los cultivos más sencillos hasta las más complejas técnicas moleculares, todas han permitido conocer mejor al estafilococo desde el punto de vista patogénico, de resistencia antibiótica o epidemiológico.

Las **técnicas de cultivo** nos permiten realizar un diagnóstico fenotípico y la determinación de resistencias antibióticas emergentes. Los estafilococos deben ser cultivados en medios de Agar-Sangre y en medios líquidos enriquecidos (Mueller-Hinton)(Figura 2). *S.aureus* generalmente crece de forma abundante en 18-24 horas. Además de la tinción de GRAM, se realizan pruebas fenotípicas para identificar la especie (coagulasa y aglutinación). En cuanto a los test de sensibilidad antibiótica, el estándar sigue siendo la microdilución en caldo, aunque el método de difusión en gradiente (Epsilon-test ó E-test) está muy extendido. Para la detección directa de betalactamasas el método cromogénico es el más utilizado (utilizando nitrocefina, una cefalosporina que cambia de color a en pocos minutos al ser hidrolizada por la betalactamasa) y para detectar la proteína de unión a la penicilina PBP2A se puede usar la aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos específicos frente a dicha proteína<sup>7</sup>.



**Figura 2: Placas cromogénicas para detección de SARM**

En lo que respecta al **diagnóstico molecular**, además de la rapidez que aportan muchos de sus test (horas en vez de días), permite detectar la presencia de microorganismos no cultivables especialmente en aquellos individuos que han recibido antibióticos antes de obtener las muestras, así como identificar determinantes de resistencia antibiótica. Es el caso de técnicas como la detección de rRNA 16s, que permite identificar *S.aureus* en hemocultivos positivos en menos de tres horas con una sensibilidad y especificidad de 95%, y las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, en las que se amplifican los genes correspondientes a la identificación de especie y los que determinan la resistencia antibiótica (Figura 3).

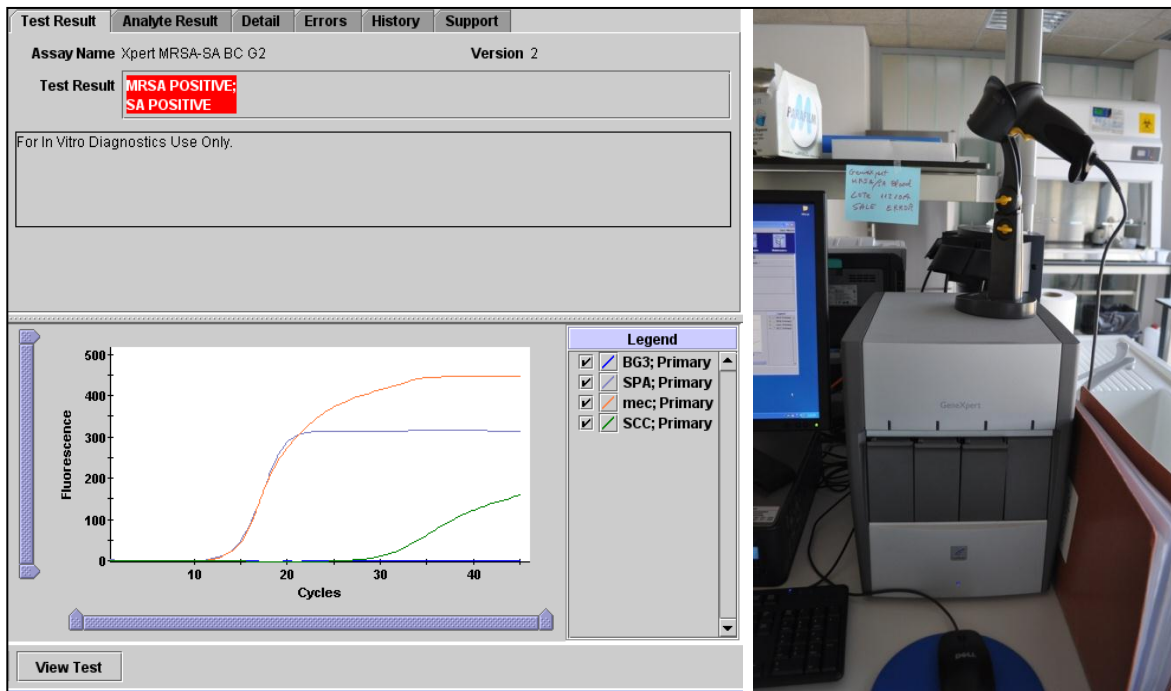


Figura 3: PCR en tiempo real para la detección DE SARM

En el caso del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) este grupo de técnicas han permitido avanzar en la tipificación, herramienta fundamental para conocer la relación entre patógenos, orígenes, diseminación... constituyendo una de las piedras angulares del control microbiológico de los patógenos multirresistentes. Mehndiratta y Bhalla<sup>8</sup> han publicado una extensa relación de las diversas técnicas de tipificación para SARM existentes. Se engloban fundamentalmente en dos grupos, las fenotípicas y las genotípicas. Entre las primeras destacan la tipificación por antibiograma, por fagos, serotipificación o zimotipificación. Son en general más sencillas de realizar e interpretar y más baratas, aunque mucho menos discriminativas que las genotípicas.

En cuanto a las técnicas genotípicas, aunque laboriosas y frecuentemente de mayor coste que las anteriores, han permitido un mejor conocimiento epidemiológico del SARM, además de establecer métodos estandarizados para realizar comparativas a nivel multicéntrico. De entre ellas, la electroforesis sobre gel en campo pulsado (PFGE) se recomienda como el “patrón oro” para la tipificación del SARM, especialmente en los brotes.

El SARM es intensamente clonal, observando la presencia de algunos pocos clones altamente eficaces. Dichos clones son identificados en su mayor parte a partir de fragmentos cromosómicos grandes generados por digestión enzimática -DNS SmaI- y separado por electroforesis sobre gel en campos pulsados. Así se han identificado la mayor parte de los clones epidémicos. Este test tiene sus problemas y limitaciones como son el coste del mantenimiento de fungibles y equipamiento, la dificultad en la interpretación (cuyo impacto se minimiza con la



publicación de guías para la interpretación de bandas) y que, a través de esta prueba, no es posible identificar la procedencia en cuanto a los ancestros comunes del estafilococo<sup>8</sup>.

La adquisición de fragmentos móviles de ADN que determinan resistencia a antibióticos o virulencia, hacen que a través de la electroforesis no se pueda determinar por tanto el origen de la cepa. La tipificación multilocus de secuencias (Multilocus Sequence Typing - MLST) permite, mediante la secuenciación de siete genes denominados genes constitutivos o “*housekeeping*” (*glpF*, *pta*, *arcC*, *aroE*, *yquIL*, *gmk* y *tpi*), dicha identificación. Tras obtener la secuenciación de estos fragmentos génicos de unos 450 pares de bases, se introduce en una base de datos centralizada (<http://saureus.mlst.net/>) en donde se almacenan todas y donde se han establecido múltiples combinaciones entre los alelos que se definen como tipos de secuencia (ST). Es decir, para cada fragmento de gen, las diferentes secuencias se asignan como distintos alelos y cada aislamiento se define por los alelos de cada uno de los siete *loci* (*housekeeping*), lo que define el perfil alélico o secuencia tipo (ST). Como es poco probable que los aislamientos tengan el mismo perfil alélico por azar, aquellos que compartan dicho perfil, deben ser definidos como miembros del mismo clon<sup>9</sup>. Una vez obtenidas las secuencias, se compara la cepa con la base de datos y según compartan siete o menos alelos se habla de: clones (cuando comparten los siete alelos), complejos clonales o no relacionados. Para la caracterización epidemiológica del SARM suelen emplearse esquemas que incluyen dos o más métodos de tipado incluyendo, junto con la MLST, el *spa-typing* y *SCCmec-typing*. La combinación de la MLST con la detección del cassette cromosómico estafilocócico *mec* (*SCCmec*) por PCR ha sido propuesta por múltiples Sociedades Científicas como el sistema de tipificación de referencia para establecer comparativas entre distintos centros.

Otra técnica de tipificación basada en el análisis de la secuenciación de ADN, junto con la MLST, es la tipificación mediante secuencia *uni-locus*, en la que se compara la variación en cuanto a la secuenciación de un solo gen. Los genes seleccionados para este tipo de pruebas están constituidos por regiones cortas de secuenciación repetida que son lo suficientemente polimórficas como para ser útiles en cuanto a la clasificación de los distintos aislamientos, aunque se recomienda su uso asociado a otros test, como la detección del *SCCmec*. La detección del genes de la proteína A (*spa*) pertenece a este tipo de pruebas (*spa-typing*).

Existen otros test basados en la secuenciación genética. La detección del cassette cromosómico estafilocócico *mec* (*SCCmec-typing*) se realiza identificando elementos del cassette como el complejo genético *ccr* o el *mecA*. Este último codifica la proteína de unión a la penicilina PBP2A y también se encuentra en los estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina, por lo que se deben detectar otros genes también específicos del SARM. La identificación genética

se suele realizar con técnicas de mapeado por PCR. También por PCR puede realizarse la tipificación por perfiles de genes que codifican toxinas como la leucocidina Pantón-Valentine.

El papel que este tipo de técnicas juega desde el punto de vista de la vigilancia microbiológica, se discute más adelante pero es sin duda donde reposa gran parte de la esperanza en detectar de forma precoz la presencia de SARM. Probablemente en poco tiempo dispongamos de pruebas más fiables e incluso más rápidas que las actuales. Se han publicado buenos resultados con las técnicas basadas en la espectrometría de masas como el MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight) en el que se pueden detectar fragmentos de materia proyectados desde una placa a un lector colocado a distancia e identificarlos según el tiempo que tardan en alcanzarlo (tiempo de vuelo)<sup>10</sup> y que permiten obtener resultados en menos de 1 hora<sup>11</sup>. Pese a todo no existe un consenso sobre cuál es la mejor técnica para la tipificación del SARM<sup>8</sup>. Quizá la combinación de todas ellas en función de los diferentes objetivos (despistaje, investigación, epidemiología...) sea la más acertada.

## PATOGENIA

Como se ha avanzado el gran poder patógeno del estafilococo reside en gran parte en el notable número de adhesinas de superficie, enzimas y toxinas, además de complejos elementos genéticos y mecanismos de regulación que posee. En cuanto a los **determinantes de superficie** destacan fundamentalmente el biofilm, cápsula, adhesinas de superficie, ácidos teicoicos y lipoteicoicos y el peptidoglucano.

Aunque tradicionalmente la producción de **biofilm** se ha asociado a los estafilococos coagulasa negativos, también se ha descrito en *S.aureus* en el contexto de colonización de catéteres y otros dispositivos. Inicialmente el estafilococo se une al dispositivo de forma inespecífica para después sintetizar la estructura de proteínas y polisacáridos si bien es cierto que, con los numerosos y complejos factores de adherencia que ya posee el *S.aureus*, el biofilm es considerado por muchos expertos como un mecanismo ancestral de colonización. Aunque esto pueda ser cierto, el biofilm constituye un mecanismo patogénico de primer orden cuyo estudio puede llegar a modificar en el futuro el tratamiento propuesto por las guías de práctica clínica vigentes. A modo de ejemplo, la combinación de vancomicina y rifampicina, que se preconiza en el tratamiento de la endocarditis sobre válvula protésica, está demostrando *in vitro* un efecto antagónico en cuanto a la formación de biofilm<sup>4</sup> si bien es cierto que encontrar sinergismo o antagonismo en la asociación de estos dos antimicrobianos depende en gran medida de la metodología usada en el laboratorio<sup>12</sup>.

Existen diversos tipos de **cápsulas** pero alrededor de tres cuartas partes de las infecciones están producidas por *S.aureus* con cápsulas tipo 5 y 8, consideradas como antifagocitarias. Las **adhesinas de superficie** están generalmente ancladas en la pared celular a través del peptidoglicano. *S.aureus* contiene múltiples adhesinas que se denominan en su conjunto **MSCRAMM** (componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas adhesivas de la matriz). Entre ellas destacan la proteína de unión al colágeno en la osteomielitis, el factor de agrupamiento A y las proteínas A y B de unión a la fibronectina en la endocarditis o el factor de agrupamiento B para la colonización del epitelio nasal. La proteína A además de potenciar la osteoartritis, es capaz de unirse a los anticuerpos que quedan orientados de forma anómala, disminuyendo la efectividad de los procesos de opsonización y fagocitosis y por tanto participando en la evasión inmunitaria.

Los **ácidos teicoicos y lipoteicoicos** están implicados en la adherencia (sobre todo a la fibronectina) y en la pro-inflamación, respectivamente mientras que el **peptidoglucano** juega un papel fundamental en la plasticidad de la pared celular, evitando la lisis celular.

Otro grupo de elementos patogénicos de *S.aureus* lo constituyen las **enzimas y toxinas**, entre las que destacan (en cuanto a los determinantes de superficie se refiere) las citotoxinas-hemolisinas, toxinas exfoliativas y lo que se ha denominado como superantígenos (toxina del síndrome del shock tóxico-1 (TSST-1) y las enterotoxinas estafilocócicas). Se desconocen muchos aspectos de estos determinantes, incluida su regulación. Así, mientras algunos antibióticos que inhiben la síntesis proteica, como linezolid y clindamicina, suprimen la producción de toxinas y/o superantígenos, otros como la nafcilina a concentración subinhibitoria, incrementa la expresión de las primeras<sup>13</sup>.

Entre las **enzimas** más importantes se encuentran las lipasas (hidrolizando lípidos facilitan la diseminación de *S.aureus* por el tejido cutáneo y subcutáneo), catalasa, fibrinolisisina, hialuronidasa, endonucleasas (hidroliza ADN), la coagulasa (cuya detección es importante desde el punto de vista diagnóstico) y la betalactamasa, que se detalla en el apartado de las resistencias antibióticas.

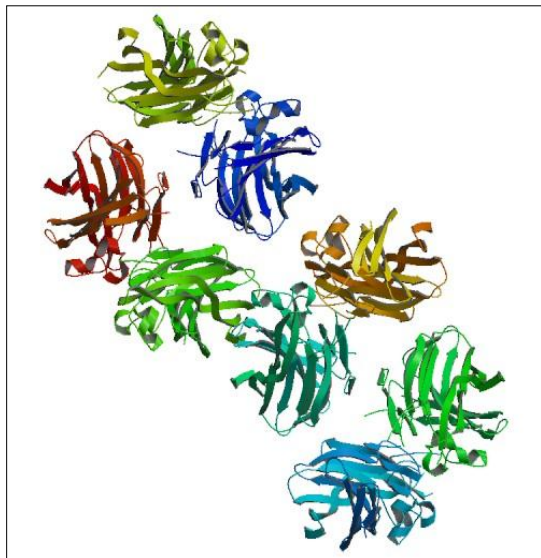
En cuanto a las **hemolisinas**<sup>14</sup> en el *S.aureus* se han identificado alfa, beta, gamma y delta-hemolisinas que pueden inducir la lisis de eritrocitos y otras células (Figura 4). En concreto la  $\alpha$ -toxina es una toxina formadora de poros en la membrana de macrófagos y linfocitos, generando la lisis celular. También altera la morfología



Figura 4: Hemólisis por *Staphylococcus aureus*

plaquetaria, mecanismo que puede contribuir a los fenómenos trombóticos de los cuadros sépticos producidos por *S.aureus*<sup>4</sup>.

Un análogo de la gamma-hemolisina, pero sin capacidad hemolítica, es la toxina denominada leucocidina Panton-Valentine (LPV) (Figura 5), especialmente relacionada con el SARM comunitario. La LPV está codificada en dos genes, el *lukF-PV* y el *lukS-PV*, que se encuentran en la práctica totalidad de cepas de SARM comunitario y en una pequeña proporción



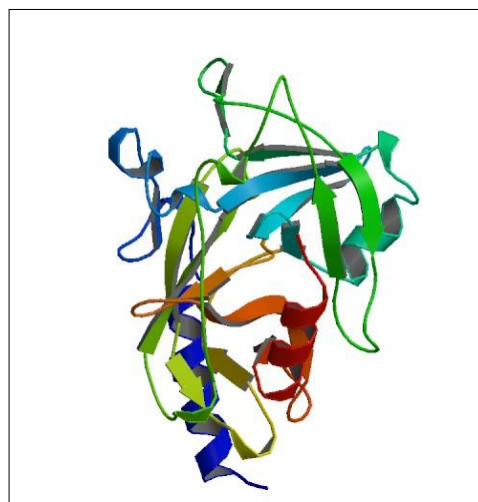
**Figura 5: Estructura de la Leucocidina Panton-Valentine del *Staphylococcus aureus***

de *S.aureus* sensible a metilicina (SASM). Forma poros en las membranas de los neutrófilos, induciendo su lisis. Los estudios que intentan asociar la presencia de la LPV y la gravedad de las infecciones por SARM, ofrecen resultados contradictorios. Mientras que la evidencia clínica sugiere que la LPV se asocia a mayor gravedad en las infecciones dérmicas necrotizantes y neumonía y a una mayor respuesta inflamatoria y mayor agresividad local en la osteomielitis, algunos estudios han puesto en duda que dichos efectos sean achacables exclusivamente a la presencia de la toxina<sup>15</sup>.

Algunos betalactámicos aumentan la producción de LPV, especialmente oxacilina e imipenem, aunque este aumento no siempre significa mayor virulencia. En el otro extremo, clindamicina y linezolid han demostrado disminuir su producción, por lo que constituyen una buena alternativa terapéutica para el SARM comunitario<sup>4</sup>.

Las **toxinas exfoliativas** atacan el estrato granuloso de la epidermis, en concreto las glicoproteínas que mantienen la adhesión entre queratinocitos. Característicamente respetan las mucosas. Son responsables del síndrome de la piel escalada estafilocócico.

Los **superantígenos** son unas exotoxinas pirógenas que son capaces de activar a los linfocitos T de forma inespecífica (evitando el contacto normal célula presentadora de antígeno-linfocito T) y en gran número, produciendo una masiva liberación de



**Figura 6: Toxina Exfoliativa A**

citoquinas y la subsiguiente reacción inflamatoria que suele desencadenar un shock séptico grave. La toxina del síndrome del shock tóxico-1 (TSST-1) y las enterotoxinas estafilocócicas pertenecen a este grupo de superantígenos.

Como se ha comentado, junto a este nutrido grupo de toxinas y adhesinas, los **elementos genéticos y los mecanismos de regulación** juegan también un papel fundamental en el potencial patógeno del *S.aureus*. Desde el punto de vista genético, este microorganismo presenta un genoma central (80%) más o menos conservado en las distintas especies de estafilococos y un genoma accesorio (20%) portador del ADN móvil y que contiene la mayor parte de los factores patogénicos y de resistencia antibiótica<sup>3</sup>.

En la compleja estructura genómica destaca la presencia de islas de patogenicidad que se repiten en todas las secuencias de las cepas y comparten la misma localización cromosómica, aunque puedan mostrar variación en cuanto a su contenido genético, portando exotoxinas y otros genes de virulencia. También se han descrito islas de resistencias como es el caso del cassette cromosómico estafilocócico *mec*, que contiene entre otros el gen *mecA* que confiere la resistencia a betalactámicos y que se detalla más adelante. Entre los elementos genéticos móviles destaca uno estudiado en el SARM comunitario. Se le ha denominado elemento móvil catabólico de arginina (ACME) y probablemente haya sido cedido por *S.epidermidis*. Este elemento genético confiere al SARM comunitario una gran capacidad de colonización de la piel y mucosas<sup>4</sup>.

En lo que se refiere a la regulación, el estafilococo presenta varios mecanismos reguladores de la expresión genética en respuesta a las condiciones ambientales. Uno de ellos es el denominado regulador genético accesorio que actúa de acuerdo a la densidad bacteriana. De esta forma, con densidades bacterianas bajas, promueve la expresión de adhesinas de superficie durante la fase de crecimiento exponencial, pasando a modificar la expresión de las exoproteínas una vez se alcanzan densidades bacterianas altas. Aunque no son estrictamente factores patogénicos, reguladores como el *agr* pueden ser de ayuda desde el punto de vista epidemiológico. Así, *S.aureus* que produce toxina Pantón-Valentine o la TSST-1 comparten un grupo específico de *agr* (*agrIII*) mientras que los productores de toxina exfoliativa A, comparten otro grupo distinto (*agrIV*)<sup>3</sup>.

## RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

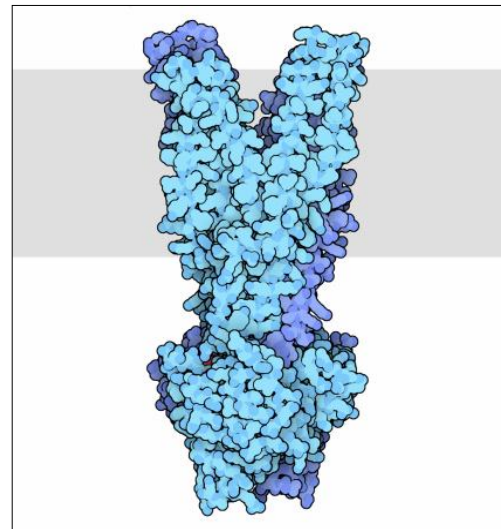
Al poco tiempo de la aparición de los primeros antibióticos con actividad antiestafilocócica, *S.aureus* comenzó a desarrollar mecanismos de resistencia frente a cada uno de ellos. Siete años después del descubrimiento de la penicilina, ya se comunicaron las primeras cepas resistentes.

Apenas dos años después de la introducción de la meticilina, que surgió como la esperanza de ser la solución frente a las cepas resistentes a penicilina, el dos de Octubre de 1960, Patricia Jevons describe la primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)<sup>16</sup>. Este comportamiento se ha repetido a lo largo de los años, de tal forma que en el momento actual la capacidad de resistencia antibiótica del *S.aureus* incluye a la mayor parte de los grupos antibióticos, incluidos los de reciente descubrimiento. De hecho, todos los datos últimamente plasmados en los múltiples estudios sobre las infecciones por *S.aureus*, apuntan hacia un detrimento en la utilidad de los antiguos glucopéptidos y refuerzan la necesidad de desarrollar nuevos fármacos frente al estafilococo. Ahora bien, tal y como apuntan Gould et al.<sup>15</sup> deben obtenerse nuevos antibióticos sobre nuevas dianas, ya que *S.aureus* ha demostrado durante los últimos 70 años una gran capacidad para desarrollar resistencias a la práctica totalidad de las familias de antimicrobianos que se han utilizado frente a él.

*S.aureus* es capaz de generar numerosos mecanismos de resistencia frente a los fármacos. Un buen ejemplo son aquellos que protegen al patógeno de la acción de los antibióticos que inhiben la síntesis proteica, como el linezolid o la clindamicina. Entre los mecanismos que presenta frente a ellos se incluyen el bombeo del fármaco fuera de la célula, generalmente a través de bombas transportadoras (Figura 7), y los que modifican la configuración ribosómica haciéndole menos afín al antimicrobiano. En general, la inmensa mayoría de las cepas de SARM intrahospitalario presentan este tipo de resistencias ante los fármacos inhibidores clásicos como los macrólidos o estreptograminas (con excepción de la combinación de quinupristina y dalfopristina). En el caso del SARM comunitario, la mayoría es sensible a clindamicina que sigue siendo uno de los tratamientos de elección, además de por su efecto frente a la toxina Pantón-Valentine.

En cuanto a la **expulsión del antibiótico**, se ha descrito una capacidad expulsora doble para macrólidos y estreptograminas en el caso del *S.aureus*, probablemente transferidas desde los estafilococos coagulasa negativos a través de un plásmido<sup>3</sup>.

En lo que se refiere a la **modificación de la diana ribosómica**, se produce por genes que se encuentran en elementos móviles (trasposones o plásmidos) y cuya inducción de resistencia se produce ante la presencia de determinados antibióticos, evitando un gasto energético innecesario. Además, la presencia de un sólo antimicrobiano induce resistencia frente a muchos otros. Es el caso de las cepas resistentes a eritromicina y sensibles a lincosamidas y estreptograminas B. Ante un tratamiento con clindamicina, podrían ser seleccionados resistentes a todo el grupo<sup>3</sup>.



**Figura 7: Bomba / Transportador de fármaco en *Staphylococcus*: dos subunidades que dejan un túnel en su interior que se abre en presencia del fármaco, sacándolo fuera de la célula.**

### *RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS*

El peptidoglicano es un elemento indispensable en la formación de la pared celular bacteriana, precisando de la acción de una traspeptidasa para estabilizar las uniones de los peptidoglicanos (ver Figura 8). Sin esta pared celular, la elevada presión oncótica del interior de la bacteria hace que mueran o sean fagocitadas más fácilmente por los granulocitos. Los betalactámicos actúan mediante la interferencia en la formación de la pared celular, especialmente en los últimos pasos de la formación del peptidoglicano, al unirse al sitio de actuación de la traspeptidasa en la proteína de unión de la penicilina (penicillin binding protein - PBP) (ver Figura 9).

A los pocos años de comenzar el uso clínico de la penicilina, *S.aureus* comenzó a producir penicilinas (que hidroliza a la penicilina) inicialmente en el ambiente hospitalario pero extendiéndose rápidamente a la comunidad. Esta progresión continúa en el momento actual en el que más del 90% de los aislamientos de *S.aureus* comunitario son productoras de penicilinas<sup>17</sup>, si bien es cierto que para las cepas sensibles, la penicilina sigue siendo uno de las mejores opciones terapéuticas, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) notablemente bajas en comparación con otros antibióticos<sup>13</sup>.

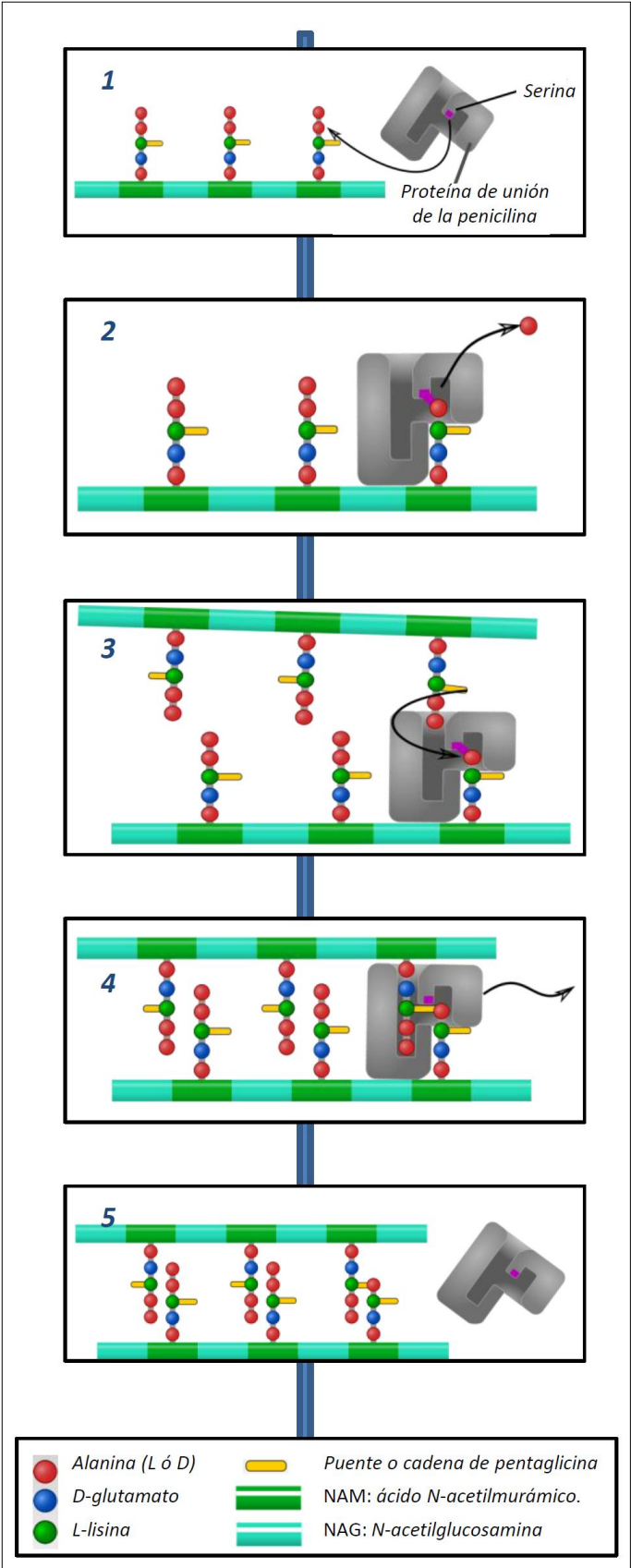


Figura 8: Mecanismo de acción de la PBP normo-funcionante



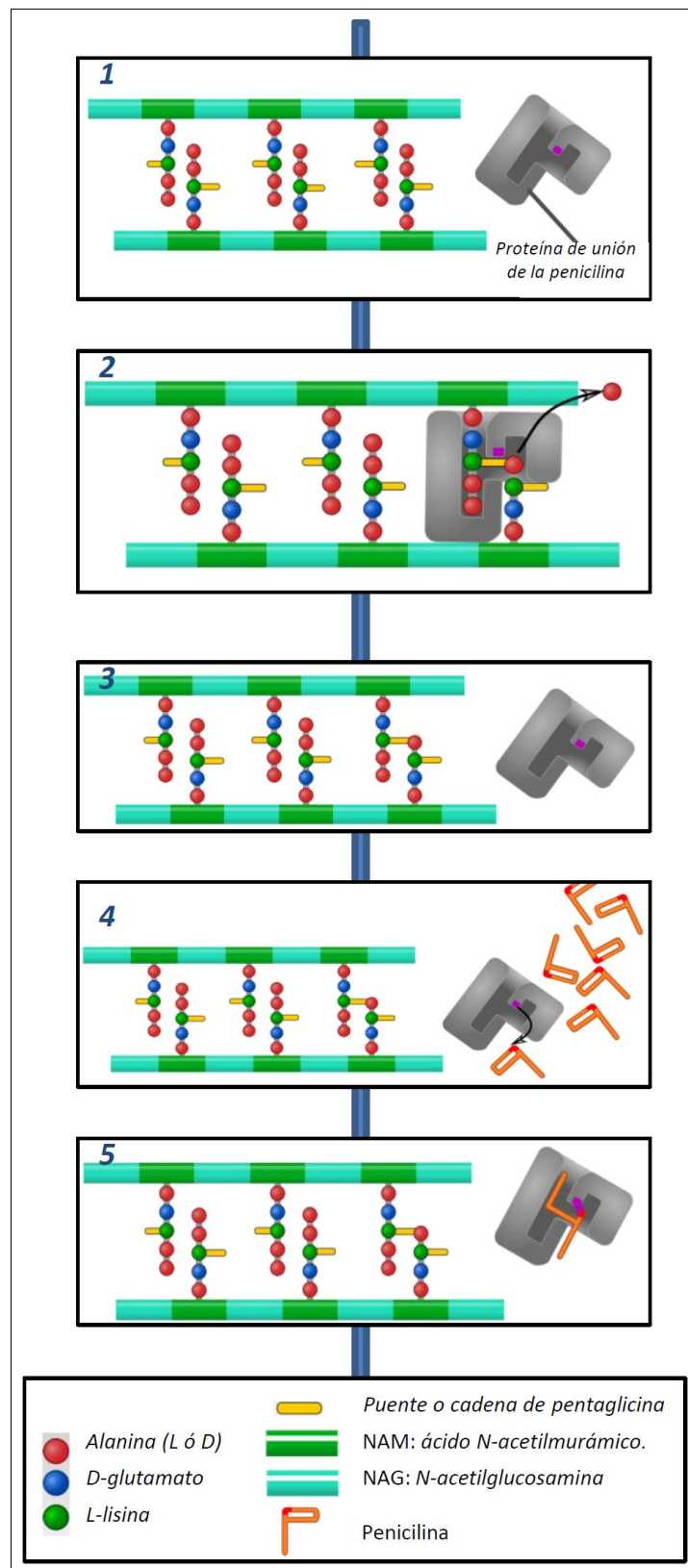


Figura 9: Mecanismo de actuación de la penicilina

La comercialización de antibióticos resistentes a la hidrólisis de la penicilinas pronto encontró respuesta en la aparición de *S.aureus* resistente. La meticilina se introdujo en 1959 y dos años más tarde se comunicaron aislamientos de SARM. Desde entonces, se han descrito dos mecanismos fundamentales para la aparición de dicha resistencia: la producción masiva de penicilinas por un lado y la aparición de la proteína de unión a la penicilina 2A (PBP2A), por el otro. Mientras los resistentes por el primer mecanismo, ligados al gen *blaZ*, son poco frecuentes, la capacidad de algunas cepas de producir PBP2A, que asume el control de la síntesis de la pared celular cuando las PBP se encuentran inactivas por el efecto antibiótico, constituye el principal mecanismo de resistencia a la meticilina. Estas PBP2A, componente alterado de la pared celular, resisten la inhibición por antibióticos que se unen a la PBP como oxacilina, cefalosporina y carbapenemes. Es decir, confiere resistencia no solo frente a la Meticilina (que ya no se usa aunque persiste el nombre y el acrónimo), también al resto de los betalactámicos fundamentalmente por la baja afinidad para los betalactámicos. Las PBP2A precisan además de la integridad de otros muchos mecanismos intracelulares responsables de la formación de la pared, incluida la capacidad transglucosidasa de la PBP2 (ya que la PBP2A carece de ella). Una de las opciones terapéuticas que se preconizan frente al SARM es la de combinar antibióticos clásicos que inhiban a la PBP2 con fármacos que atacan selectivamente a la PBP2A y que ya comienzan a estar disponibles.

El gen *mecA* codifica esta proteína PBPA2, de baja afinidad para betalactámicos en general y meticilina en particular y aunque el origen del SARM no es del todo conocido, se sospecha que el SASM adquirió el gen *mecA* de un estafilococo coagulasa negativo por transmisión horizontal. Los estudios parecen demostrar que los principales clones de SARM surgen de cepas de SASM con gran capacidad epidémica<sup>2</sup>. El mecanismo de resistencia a meticilina no parece transferirse entre cepas, por lo que el principal mecanismo de diseminación del SARM es por transmisión de microorganismo, más que la transmisión de los determinantes de resistencia entre miembros de la misma especie<sup>18;19</sup>.

El gen *mecA* se transporta en un elemento genético móvil, el cassette cromosómico estafilocócico (SCC), denominándose a todo el conjunto bajo las siglas SCC*mec*<sup>17</sup>. Existen hasta 11 tipos diferentes de cassette cromosómico mec (SCC*mec*) según su configuración genética, aunque los principales son seis: los tres primeros (sobre todo II y III) pertenecen a SARM intrahospitalario. Este es fundamentalmente clonal, de gran tamaño (lo que hace difícil su movilización) y contienen múltiples determinantes de resistencia. Los otros tres tipos se asocian sobre todo al SARM extrahospitalario (especialmente el IV) que parece menos clonal (salvo alguna excepción como el clon USA300) y portan muchos menos factores de resistencia. Por este motivo el origen del mismo no puede relacionarse con el medio intrahospitalario, sino con un *S.aureus* independiente

que ha adquirido su resistencia probablemente cedida por algún otro estafilococo, como los coagulasa negativos, como se ha comentado. Es probable que el pequeño tamaño del SCCmecIV le confiera mayor movilidad y haya podido ser insertado en múltiples estirpes de *S.aureus*, de ahí su carácter poco clonal<sup>17</sup>. Aunque el SCCmec es crucial desde el punto de vista de la resistencia antibiótica, muchos autores indican que no hay evidencia directa de que juegue un claro papel en la virulencia del MRSA<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista genotípico, las cepas que se aislaron en España durante la década de los noventa pertenecían al mismo clon, que se denominó "ibérico" (con el SCCmec tipo II). Con el paso de los años en nuestro país existe una importante diversidad clonal, con la presencia mayoritaria de dos clones, y el predominio del SCCmec tipo IV<sup>13</sup>. Precisamente por esta gran diversidad, ha sido preciso elaborar sistemas de nomenclatura específicos. Por regla general, el nombre de los clones comúnmente se refieren a patrones específicos de electroforesis en gel de campo pulsado, aunque la nomenclatura se complementa con las nuevas técnicas como la tipificación *multilocus* de secuencias (Multilocus Sequence Typing - MLST) de los 7 genes housekeeping, la detección del cassette cromosómico estafilocócico mec (SCCmec-typing) y el tipaje spa (spa-typing, variantes del *S.aureus* clasificados según la proteína A). Así por ejemplo, el clon de SARM que corresponde con un MLST-5, que porta el SCCmec II y con tipaje spa 002 (es decir, ST5-MRSA-II t-002) se conoce comúnmente como el USA100 o clon Nueva York / Japón<sup>2</sup>.

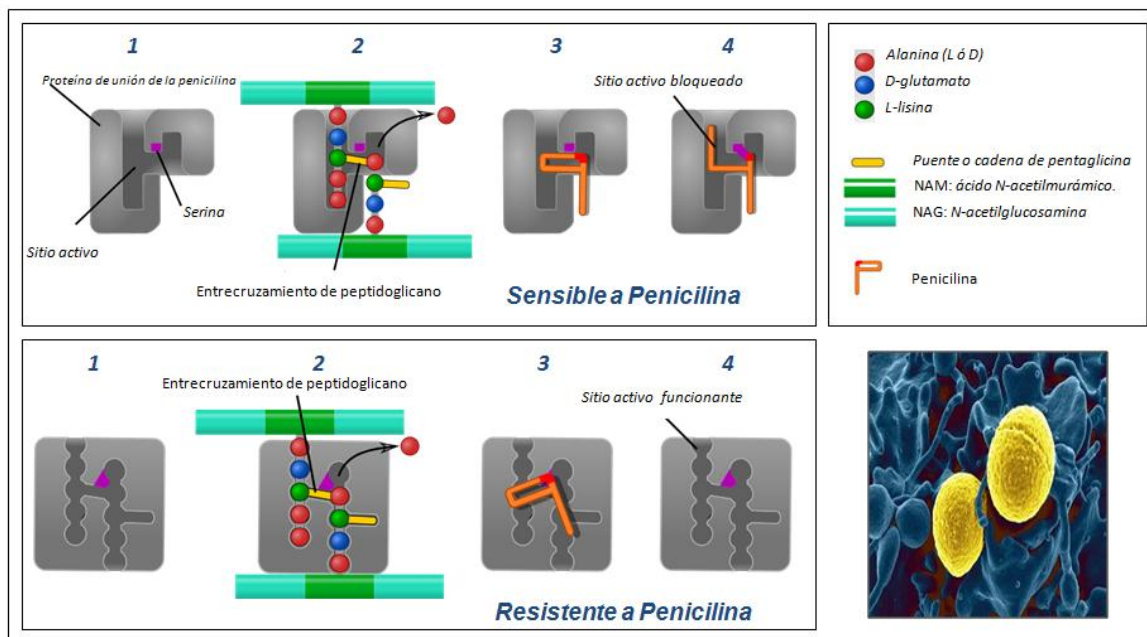
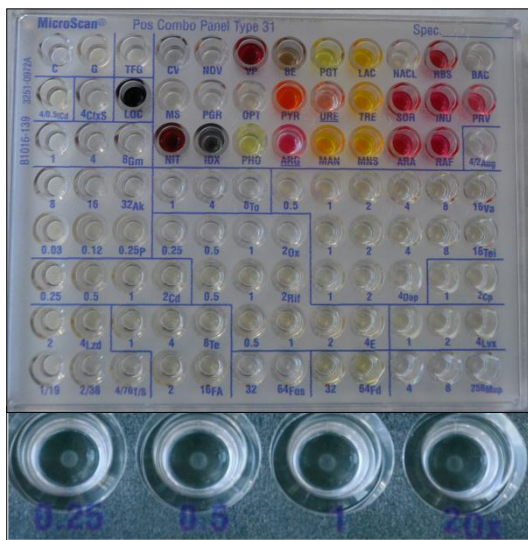
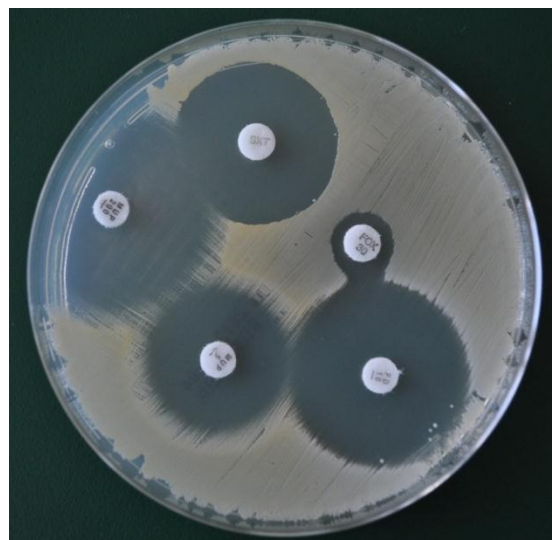


Figura 10: Mecanismo de resistencia a la penicilina

Desde el punto de vista del diagnóstico de laboratorio, las pruebas más frecuentemente utilizadas son la determinación de CMI por microdilución en caldo y método de difusión en gradiente. En general se acepta que una  $CMI \leq 2 \mu\text{gr/ml}$  para el primer método o un resultado  $\geq 13\text{mm}$  en la difusión en disco son indicativos de sensibilidad a la oxacilina. En el caso de la cefoxitina, cuya utilidad viene dada por ser mejor inductor del gen *mecA* y el test de difusión da resultados más claros y fáciles de interpretar, se considera resistente si el resultado es  $\leq 21\text{mm}$ <sup>20</sup> (Figura 11 y Figura 12).



**Figura 11: MICRODILUCIÓN EN PLACA**  
Crecimiento en los pozos de oxacilina.  
(concentración de 0.25-0.5-1-2)



**Figura 12 PLACA MÜLLER-HINTON PARA ANTIBIOGRAMA (DIFUSIÓN EN DISCO)**  
SXT: cotrimoxazol                      FD: ácido fusídico  
MUP: mupirocina                      FOX: cefoxitina

### RESISTENCIA A GLUCOPÉPTIDOS

Tras la aparición de la resistencia a meticilina, la vancomicina ha sido durante años la principal alternativa terapéutica frente al SARM, especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), y aunque otros antibióticos como linezolid y daptomicina se han convertido en antimicrobianos de primera línea para el tratamiento de las infecciones graves producidas por SARM, para algunos autores todavía vancomicina permanece como el "gold standard" de los antibióticos parenterales frente a este patógeno<sup>21</sup>. Sin embargo, factores como la pobre distribución tisular o el alto grado de unión a proteínas puede explicar el motivo por el que no se han obtenido buenos resultados con este antibiótico. Muchos de estos factores también pueden estar detrás del mal pronóstico de las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) tratado con vancomicina<sup>22</sup> frente al uso de betalactámicos, incluso tras haberse comunicado que los betalactámicos pueden inducir un aumento de la respuesta inflamatoria, originada por la liberación de componentes de la pared<sup>13</sup>.

Como ya ocurriera con otros antibióticos, también el SARM ha desarrollado mecanismos de resistencia frente a vancomicina. Esta resistencia es compleja, en muchos aspectos poco conocida y no responde a un sólo mecanismo. Aunque parece existir una tendencia hacia un peor pronóstico a medida que aumenta la CMI para vancomicina, tampoco existe un gran consenso en cuanto al verdadero impacto en la mortalidad de la CMI elevada en el caso del SARM, al existir estudios contradictorios sobre este hecho<sup>23</sup>.

En cuanto a los factores de riesgo, el uso de vancomicina surge como factor de riesgo para el SARV sólo en pacientes con infección por SASM, no por SARM, probablemente por dos posibles motivos. Primero: la vancomicina ejerce presión antibiótica sobre ambos, surgiendo SASM-RV y SARM-RV. Debido al entrenamiento microbiológico (*fitness*), predominan las cepas de SASM-RV frente a las de SARM. Otra teoría postula que, al adquirir la resistencia a vancomicina, los MRSA pueden perder el *mecA*, pasando a ser SASM-RV<sup>24</sup>.

Una de las razones de la falta de consenso sobre el impacto en la mortalidad de la resistencia a vancomicina se debe a la ausencia de metodología estándar para la determinación de dicha resistencia. Mientras que el "patrón oro" sigue siendo la microdilución en caldo, en muchos laboratorios se prefiere, por su sencillez, el método de difusión en gradiente (Epsilon-test o Etest), incluso a pesar de que ésta última parece presentar CMI persistentemente mayores que la microdilución en caldo (Figura 13). El método de microdilución automatizado Vitek-2 obtiene valores de vancomicina para SARM menores que los que aporta el Etest (que es el método que ha mostrado buena correlación entre los valores de CMI y la eficacia clínica de la vancomicina). En cualquier caso ya se han propuesto modificaciones en las técnicas microbiológicas para subsanar estas diferencias entre las distintas pruebas<sup>25</sup>.

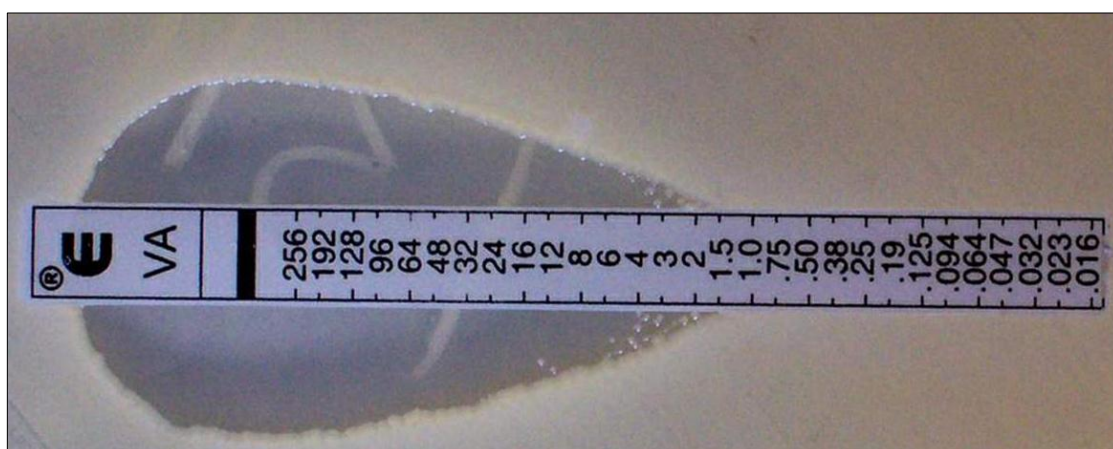


Figura 13: E-test en *Staphylococcus aureus* para vancomicina

### - VISA, hVISA Y VRSA.

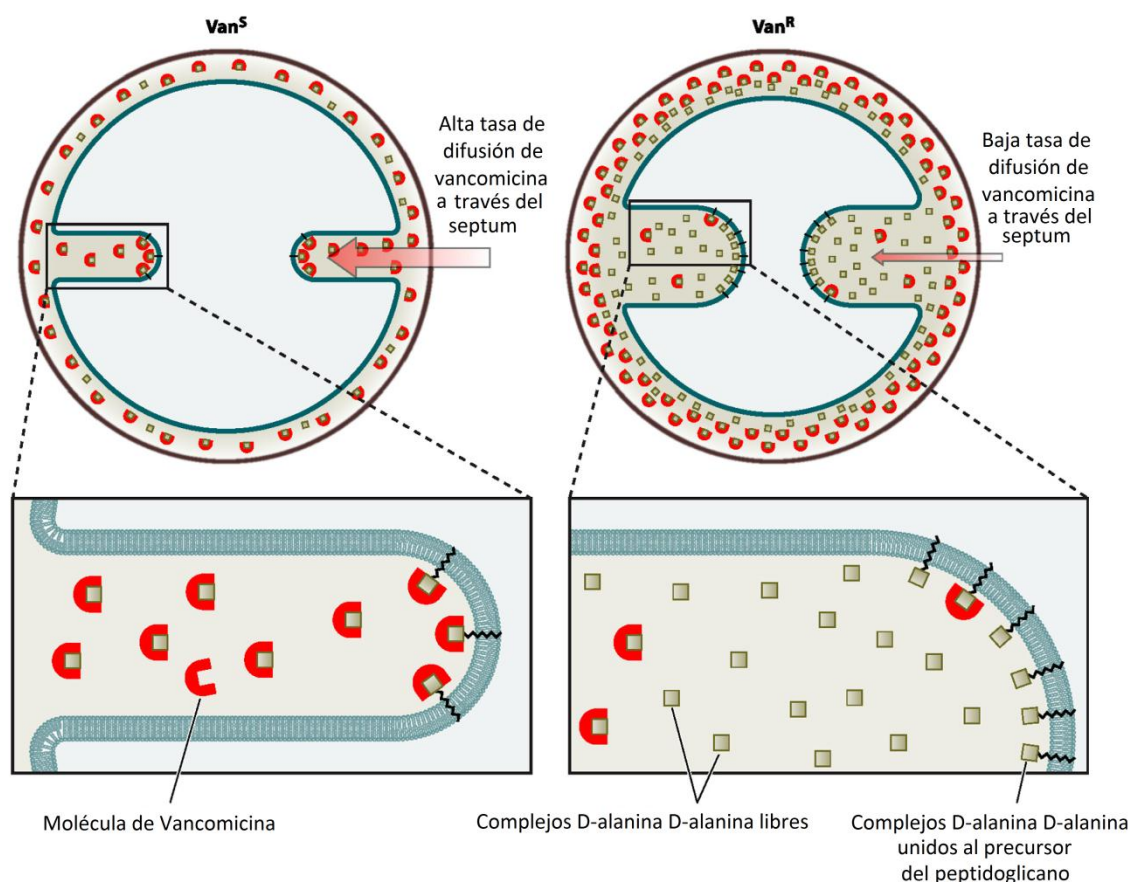
Desde el punto de vista microbiológico, se distinguen tres grandes tipos de *S.aureus* en cuanto a la resistencia a glucopéptidos/vancomicina: *S.aureus* con sensibilidad intermedia (VISA), el *S.aureus* con sensibilidad intermedia heterogéneo (hVISA) y *S.aureus* con resistencia de alto nivel (VRSA).

La vancomicina y otros glucopéptidos inhiben el ensamblaje de la pared celular al unirse y bloquear a los precursores de la pared por su terminal D-ala-D-ala. En condiciones normales, el *S.aureus* sintetiza peptidoglicano para su incorporación a la pared bacteriana, incorporando a la estructura un precursor pentapéptido con dos moléculas de D-alanina (complejo D-Ala-D-Ala) que participan en los fenómenos de entrecruzamientos (transpeptidación), otorgando estabilidad y dureza a la capa de peptidoglicanos.

La vancomicina se une con gran afinidad a la terminación D-Ala-D-Ala del precursor pentapéptido bloqueando su adición a la cadena de peptidoglicano. Generalmente la vancomicina difunde a través del *septum* de división, el lugar más importante para la síntesis de la pared (y no toda la pared celular). Por tanto, según sea la capacidad de difusión de la vancomicina más rápido será el proceso. Se establece una batalla entre el efecto de la vancomicina y la pared celular sintetizando precursor peptidoglicano. Si la concentración de vancomicina que llega a la zona del *septum* por unidad de tiempo es alta, la célula no tendrá tiempo de reponer los precursores inhibidos por la vancomicina. Sin embargo, si debido a una baja difusión a través del *septum* la concentración de vancomicina es baja, la balanza se inclinará hacia la síntesis de pared y por tanto obtendremos cepas resistentes a vancomicina<sup>26</sup> (Figura 14).

Este mecanismo explica la existencia de cepas con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA), que surge por tanto por la síntesis masiva de terminales D-ala-D-ala libres que actuarían como cebo para los glucopéptidos en condiciones de baja concentración de vancomicina por mala difusión, sobre todo si mantiene concentraciones valle menores de 10 mg/dl<sup>27</sup>.

Sin embargo no es este mecanismo la única explicación de la existencia de VISA. Se continúa estudiando un complejo sustrato genético propio de estas cepas y que explicaría la baja difusión de vancomicina en el *septum*, promoviendo por ejemplo la reducción de la tasa de recambio de la pared y el descenso de la actividad autolítica -degradación de peptidoglicanos- e incluso la activación de la síntesis de pared que la harían más gruesa.



**Figura 14: Mecanismo de resistencia a la vancomicina: la actividad de vancomicina en el septo de división y los cambios asociados al fenotipo VISA (reproducido y traducido de<sup>26</sup>, con permiso del autor)**

El *Staphylococcus aureus* con resistencia *heterogénea* a vancomicina (hVISA heterorresistente ó hVISA) se define por cepas que presentan una CMI  $\leq 2$   $\mu\text{gr/ml}$  para vancomicina, pero poseen subpoblaciones resistentes que pueden crecer en presencia de concentraciones superiores a los 2 mg/L. La continua exposición a vancomicina, puede favorecer el sobrecrecimiento de estas subpoblaciones hasta desembocar en la génesis de una población uniforme de *Staphylococcus aureus* con *resistencia intermedia a vancomicina* (VISA). Estas cepas de hVISA pueden estar asociadas a tratamientos fallidos con vancomicina<sup>28</sup>. Para la detección del hVISA no existe un método estandarizado siendo considerado como el “gold standard” el análisis de perfil de población (PAP), aunque extremadamente laborioso y costoso.

En el caso de la resistencia de alto nivel (VRSA), la resistencia a vancomicina viene mediada por la modificación de la diana. El *S.aureus*, a través de genes integrados en un trasposón, es capaz de sintetizar en presencia de vancomicina un precursor de peptidoglicano anormal, sustituyendo alanina por lactato, con una terminación D-Ala-D-Lac, con los que la

vancomicina se une con mucha menos afinidad (Figura 15). Este mecanismo de resistencia surge de la expresión genética en forma de un fenotipo de resistencia, denominado VanA. Este fenotipo es de sobra conocido en el caso del enterococo y se localiza en un trasposón que a su vez forma parte de un plásmido transferible, lo que permite la transmisión de estos genes no sólo entre enterococos sino también a otros géneros. Este fenotipo VanA por tanto ya no es exclusivo del enterococo, también se ha detectado en *Corynebacterium spp.* y *Lactococcus spp.* y se ha observado transmisión de resistencia *in vitro* de VanA a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Listeria monocitogenes* e *in vivo* de VanA a SARM. En este último caso, la transmisión del operón VanA se ha descrito desde un *E.faecalis* al MRSA<sup>18</sup>.

El fenotipo Van A se caracteriza porque la expresión de los genes en el trasposón Tn1546 que codifican para D-Ala-Dala, no sólo aparece en presencia de vancomicina, sino también de teicoplanina, confiriendo resistencia de alto nivel para ambas (CMI: 64/>1000 µgr/ml para vancomicina y 16/512 µgr/ml para teicoplanina). Es, por tanto, una resistencia adquirida e inducible, incluso por fármacos no-gluco péptidos (bacitracina o polimixina B). Además la expresión de otros genes, generalmente integrados en el mismo trasposón, asegura una reserva de D-Lac y reducen la de D-Ala-D-Ala, minimizando la síntesis del peptidoglicano normal<sup>29</sup>. De hecho, en el caso del enterococo se han comunicado cepas “dependientes de vancomicina”, cuyo crecimiento se produce sólo en presencia de este antibiótico, probablemente por haber inhibido definitivamente la capacidad de generar el precursor normal de peptidoglicano<sup>30</sup>.

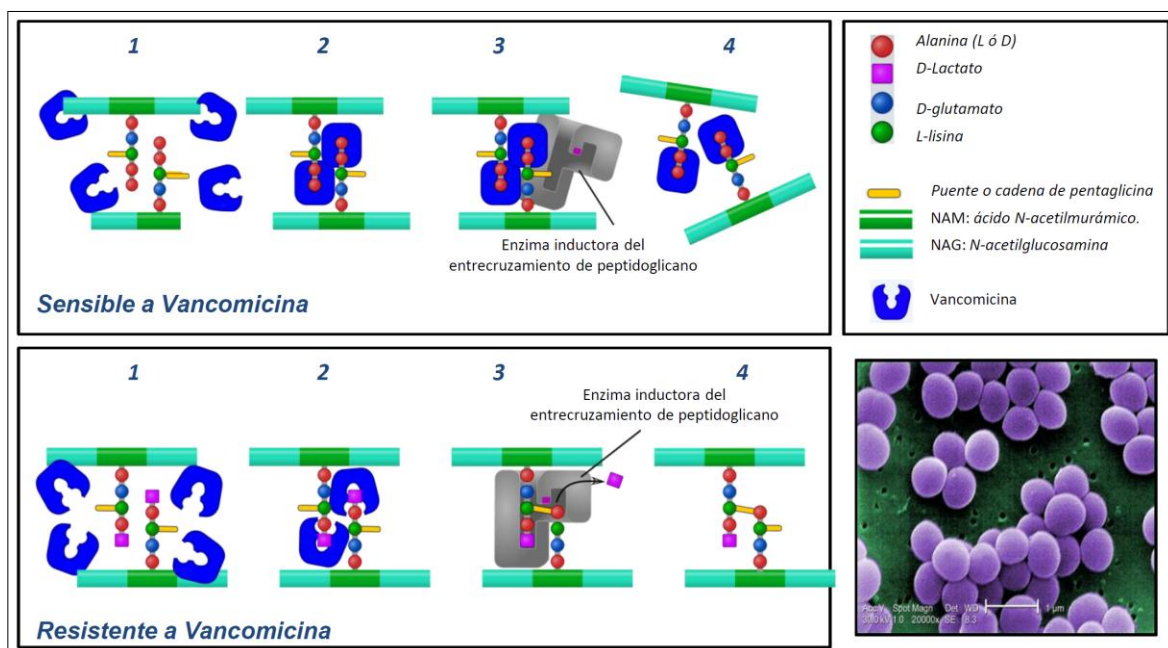


Figura 15: Mecanismo de resistencia a la vancomicina



El origen de estos genes todavía no está en absoluto aclarado. En Europa el uso de avoparcina (glucopéptido análogo de vancomicina) en la industria animal durante décadas hasta su prohibición en 1998, dado que las cepas resistentes a avoparcina tienen resistencia cruzada a vancomicina, pudo crear la presión selectiva suficiente para promover el crecimiento del enterococo resistente a vancomicina (ERV) y su paso al hombre<sup>31</sup>. Algo similar pudo acontecer con la virginiamicina, usado para el engorde animal, creando reservorios de enterococo resistente a estreptograminas (con resistencia cruzada a quinupristina/dalfopristina). Sin embargo estas teorías, difíciles de demostrar<sup>32</sup> no explican por qué en Estados Unidos, en donde no se usó avoparcina ni otros glucopéptidos en animales, exista mayor endemicidad hospitalaria. El uso generalizado de vancomicina intravenosa o la transmisión genética desde microorganismos productores de vancomicina como el *Amycolatopsis orientalis* (que necesitan estos genes para protegerse del antibiótico que ellos mismos producen)<sup>33</sup> pudieran ser otros posibles orígenes.

#### **- CMI PARA VANCOMICINA Y SUS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**

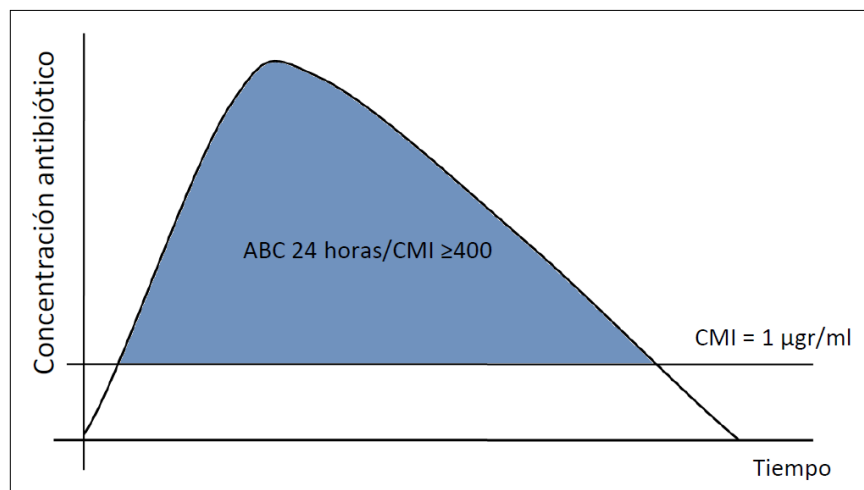
De forma clásica, se estimaba que con  $CMI \leq 4$  un *S.aureus* era sensible a vancomicina. Sin embargo se fueron advirtiendo diversos hechos que han obligado a reconsiderar este límite. Entre ellos destacan dos: la comunicación de fallos de tratamiento ante cepas catalogadas como sensibles y el fenómeno de la escalada o “creep” de CMI para vancomicina<sup>34</sup> (definido como el incremento gradual de las CMI para vancomicina en el tiempo) que ha sido globalmente constatado, tanto fuera como dentro de nuestro país especialmente en estos últimos quince años. Picazo et al.<sup>35</sup> lo observaron a lo largo del periodo 2001-2006: a concentración de 1 gr/ml, vancomicina inhibía el 93,5% de las cepas de SARM en el año 2001, el 79,2% en el año 2004 y el 69,1% en el año 2006, describiendo el fenómeno del “creep” en cepas de hospitales españoles.

Desde al año 2006 existen varios documentos de consenso, en EEUU la propia Administración de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Administration - FDA) y el del Instituto de los Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) y a nivel europeo el del Comité Europeo sobre Test de Sensibilidad Antibiótica (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) que definen al *S.aureus* como sensible a vancomicina si presenta una  $CMI \leq 2 \mu\text{gr/ml}$ , mediante microdilución en caldo. El CLSI define además como VISA a aquel que presenta una CMI de entre 8 y 16  $\mu\text{gr/ml}$  y como VRSA si presenta  $CMI \geq 16$ . En el caso de la EUCAST, no distingue la existencia de VISA. Si el *S.aureus* presenta una  $CMI > 2 \mu\text{gr/ml}$ , se considera como resistente a vancomicina (VRSA)<sup>36</sup>.

El definir la resistencia según los niveles de CMI es un método válido, pero no carente de errores, incluso tras haber disminuido los puntos de corte de CMI en estos últimos años. De hecho, existen aislamientos con  $CMI \leq 2 \mu\text{gr/ml}$  en los test de dilución que presentan una proporción de células con CMI en rango de sensibilidad intermedia. Es lo que se ha denominado como VISA heterogéneo, gran predictor del fallo terapéutico de la vancomicina, difícil de detectar con los métodos de cultivo habituales (el patrón oro para su detección es el perfil del análisis de la población) y sin una definición clara, dado lo reciente de su descubrimiento, en 1996. Tampoco se han identificado factores de riesgo claros salvo la exposición previa a la vancomicina, la edad avanzada o el antecedente de bacteriemia por SARM<sup>37</sup>. Tanto el VISA como el hVISA han sido descritos en cepas intrahospitalarias y en SARM comunitario.

En cuanto al fallo terapéutico con vancomicina, Ippolito et al.<sup>22</sup> describen algunos aspectos del MRSA, revisando los múltiples estudios en los que se evidencia un aumento en el fallo terapéutico de la vancomicina, con CMI de  $2 \mu\text{gr/ml}$ , precisando concentraciones valle de vancomicina al menos de 15 mg/dl para dicha CMI. Con CMI por encima de ese valor, se necesitarían dosis supraterapéuticas para alcanzar el objetivo de área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria, cuyo valor se ha consensuado en  $(AUC/MIC) \geq 400$ , por parte de diversas sociedades científicas estadounidenses (American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases Society of America -IDSA- y Society of Infectious Diseases Pharmacists). Es decir, se estima que alcanzar un  $AUC/MIC \geq 400$  no es posible con las dosis convencionales en pacientes con función renal normal si la CMI para vancomicina excede los  $2 \text{ mg/L}^{27}$  (Figura 16). Este cambio en el objetivo farmacodinámico para vancomicina (previamente se consideraba que el  $T > CMI$ , es decir, el tiempo por encima de la CMI, era el referente en cuanto a la eficacia de vancomicina) ha supuesto el volver a valorar el uso discontinuo de la vancomicina, frente a la perfusión continua que se ha preconizado en los últimos años<sup>38</sup>, sin abandonar la concentración sérica como el parámetro más útil para monitorizar la eficacia clínica de vancomicina tal y como recomiendan las sociedades científicas anteriormente citadas<sup>27</sup>. Estudios como el de Kullar et al.<sup>39</sup> también demuestran que el parámetro farmacodinámico *área bajo la curva (ABC) en 24 horas/CMI*  $\geq 400$ , se asocia a una mayor probabilidad de curación clínica (aunque sea necesario llegar a 800 para asegurar la erradicación bacteriológica<sup>13</sup>). Shime et al.<sup>40</sup> confirman estos hallazgos. Según su estudio, de bacteriemia por SARM, entre los subgrupos tratados con vancomicina la menor mortalidad se observó entre los que comenzaron el tratamiento dentro de las primeras 48 horas tras la toma de hemocultivos y, especialmente, en aquellos en los que se administraron dosis suficientes para mantener una  $ABC \text{ 24 horas/CMI} \geq 400$  (en el caso de no alcanzar dicho valor pK/pD en las primeras 48 horas, se observó un notable aumento de mortalidad).

Mensa et al.<sup>13</sup> describen cómo, si mantenemos una concentración sérica de vancomicina de 20mg/l con el antibiótico en perfusión continua durante las 24h, el  $ABC_{24}$  será de 480 (20mg/l x 24h). Si la CMI para Vancomicina es de  $\leq 1$  mg/l, el cociente  $ABC_{24}/CMI$  se sitúa por encima del valor descrito de 400. Si, por el contrario, la CMI es de 1.5 mg/l el cociente se situará en torno a 380, claramente insuficiente. Ante cepas con CMI de 2 mg/l, habría que mantener la concentración sérica de vancomicina en 30-40 mg/l las 24 horas. El parámetro  $ABC_{24}/CMI$  también se ha fijado para medir la eficacia de otros antibióticos como teicoplanina, que es sensiblemente superior al de vancomicina. Por ello, ante la imposibilidad de medir niveles de teicoplanina en la inmensa mayoría de hospitales (además de haber demostrado mayor tolerancia microbiológica a teicoplanina por parte del SARM que a vancomicina<sup>41</sup>), no se usa en pacientes críticos. Otro de los motivos de la preferencia de vancomicina es el descenso progresivo de su precio en los últimos años. Mientras que 1 gramo de vancomicina cuesta 5 euros, el precio de la teicoplanina se ha mantenido estable (400 mgr. del antibiótico cuestan 65 euros)<sup>42</sup>.



**Figura 16: El objetivo de área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria, cuyo valor se ha consensuado en  $(AUC/MIC) \geq 400$ , por parte de diversas sociedades científicas.**

Esta relación entre el  $ABC_{24}$  y la CMI explica los fallos terapéuticos descritos en la literatura. Soriano et al.<sup>43</sup> describieron cómo aumentaba la mortalidad en bacteriemia por SARM al administrar un tratamiento empírico inadecuado, como también aumentaba el riesgo de muerte tratando con vancomicina cepas de *S.aureus* con CMI de 2µg/ml (ambos hechos ya conocidos previamente) y no encontraron, en el análisis de subgrupos, diferencias significativas en la mortalidad cuando la CMI para vancomicina era de 1µg/ml. Sin embargo, observaron que al aumentar progresivamente la CMI, aumentaba de forma exponencial la mortalidad, con un riesgo casi tres veces mayor cuando la CMI se situaba en 1.5µg/ml, obligándonos a plantear si el límite

impuesto por EUCAST y CLSI puede seguir situándose en 2 µg/ml especialmente cuando según su estudio, el 51.44% de los infectados por SARM, presentaban una CMI de 1.5 µg/ml (si bien es cierto que no se recogieron las concentraciones plasmáticas de vancomicina). Otros autores han llegado a similares conclusiones tras observar una clara correlación entre mortalidad y aumento de CMI para vancomicina, como Haque et al.<sup>44</sup> en el caso de la neumonía por SARM. En un meta-análisis de van Hal et al.<sup>45</sup> se observó una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de CMI de vancomicina y la mortalidad a los 30 días en pacientes con infecciones por SARM. Por todo ello, es importante reconsiderar el consenso existente tanto a nivel europeo como estadounidense en el punto de corte de CMI de 2 µg/ml. Además de estandarizar el método de laboratorio usado para determinar dicha sensibilidad (microdilución en caldo o E-test) en los laboratorios, quizá habría que disminuir el valor de CMI a 1 µg/ml para clasificar al *S.aureus* como sensible a vancomicina.

Junto con la concentración sérica y la CMI, existen otros dos problemas relevantes con respecto al uso de vancomicina. El primero su capacidad de penetración, que es escasa en algunos tejidos como el pulmón, las meninges, el globo ocular y el hueso<sup>13</sup>. El segundo problema, especialmente ante cepas con CMI>1mg/l, es el volumen de distribución del fármaco que es mucho mayor en pacientes con infecciones graves, muy frecuentemente hipoalbuminémicos y tras agresivos aportes de volumen. Por ello se recomienda medir la concentración sérica de vancomicina valle antes de la cuarta dosis, tras alcanzar el estado de equilibrio estacionario, lo que dificulta el asegurar que se está alcanzando la concentración sérica adecuada cuando es más importante, en las primeras horas. Precisamente ante volúmenes de distribución altos (ascitis, edemas, hipoalbuminemia) debe valorarse administrar las primeras dosis de vancomicina cada 8 horas<sup>13</sup>, incluso usar dosis más elevadas tanto en el bolo inicial como en los de mantenimiento, dado que algunos autores han observado que, con los regímenes de tratamiento actuales, el tiempo que se tarda en alcanzar niveles de 10-15 mg/L es de unas 36 horas<sup>46</sup>.

La aparición de los mecanismos de resistencia anteriormente descritos, algunas limitaciones en cuanto a las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de la vancomicina (especialmente en cuanto a su capacidad para penetrar en hueso, pulmón y líquido cefalorraquídeo), junto su toxicidad renal, hacen que su uso haya disminuido en favor de nuevas alternativas terapéuticas frente al SARM de reciente aparición. Sin embargo, casi siempre figuran como uno de los antibióticos de elección en las guías de práctica clínica. En éstas se recomienda<sup>47</sup>, especialmente en infecciones graves y para alcanzar un objetivo de AUC/MIC mayor de  $\geq 400$ , obtener una concentración sérica valle de 15-20 µgr/ml (ya se ha desestimado medir concentración pico). Por lo general, como ya se ha comentado, esto supone una dosis de 15-20 mg/kg cada 8-12 horas, infundidas de forma lenta (para evitar el síndrome el hombre rojo).

En cuanto al tratamiento empírico, la vancomicina tal y como se relata al inicio de este apartado, presenta una importante limitación: se ha demostrado inferior a los betalactámicos para el tratamiento del SASM, especialmente en bacteriemia y endocarditis. Incluso el cambiar la vancomicina por un betalactámico una vez demostrada sensibilidad al mismo por antibiograma no consigue revertir el efecto negativo. Por ello, aunque no existen ensayos clínicos definitivos, se recomienda combinar en el tratamiento antimicrobiano empírico vancomicina con una penicilina semisintética y retirar uno o el otro una vez se obtenga el perfil de resistencias. La combinación de ambos antibióticos podría reportar otros beneficios: algunos betalactámicos poseen efecto sinérgico *in vitro* cuando se asocian a vancomicina (es el caso de cefepime, frente a SASM y SARM, o cefazolina, cefpirome e imipenem frente al SARM<sup>12</sup>). Además, podríamos solventar el problema observado en el tratamiento empírico de cepas de SASM con CMI para vancomicina  $>1\mu\text{g/ml}$  para las que Holmes et al.<sup>48</sup>, evaluando a pacientes con bacteriemia por SASM tratados con cloxacilina, objetivaron una mayor mortalidad en aquellos pacientes infectados por cepas con CMI para vancomicina mayor de  $1,5\ \mu\text{g/ml}$ .

En cualquier caso, no es aconsejable el uso de vancomicina en el tratamiento empírico en UCI en las siguientes situaciones: cuando exista la posibilidad de que la CMI para vancomicina sea  $\geq 1,5\text{mg/l}$  (pacientes que ha recibido vancomicina durante el mes previo o infección de adquisición nosocomial en un centro donde la prevalencia de cepas resistentes sea superior al 10% de los aislados), se trate de una probable neumonía por SARM y/o cuando el paciente pueda presentar un aclaramiento de creatinina menor de  $50\ \text{ml/min}$  (edad mayor de 65 años con creatinina sérica  $1,4\text{mg/dl}$  o esté en tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos)<sup>13</sup>.

### *RESISTENCIA A LINEZOLID*

Linezolid, bacteriostático cuya diana es también el ribosoma (en concreto se une a la porción 23s de la subunidad 50s ribosomal, inhibiendo la síntesis proteica -Figura 17-), ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones de partes blandas y neumonía por SARM, incluida la nosocomial y en especial la asociada a ventilación mecánica. Los parámetros que mejor predicen la eficacia clínica de linezolid son dos: permanencia de antibiótico libre por encima de la CMI superior al 85% del intervalo entre dos dosis consecutivas y  $\text{ABC}_{24}/\text{CMI}$  en torno a 100. Para cepas de *S.aureus* con CMI de  $2\ \text{mg/l}$  estos valores se obtienen con la dosis de  $600\ \text{mg}/12\text{h}$ <sup>13</sup>. Varios estudios han demostrado no inferioridad en el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria y de piel y partes blandas frente a vancomicina, incluso linezolid ha sido estadísticamente superior para alguno de los objetivos concretos, clínicos y microbiológicos<sup>15</sup>. Wunderink et al.<sup>49</sup> en un estudio en el que comparaban linezolid frente a vancomicina en el tratamiento de la neumonía

nosocomial por SARM, objetivaron que la respuesta clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con linezolid, aunque la mortalidad a los 60 días fue similar.

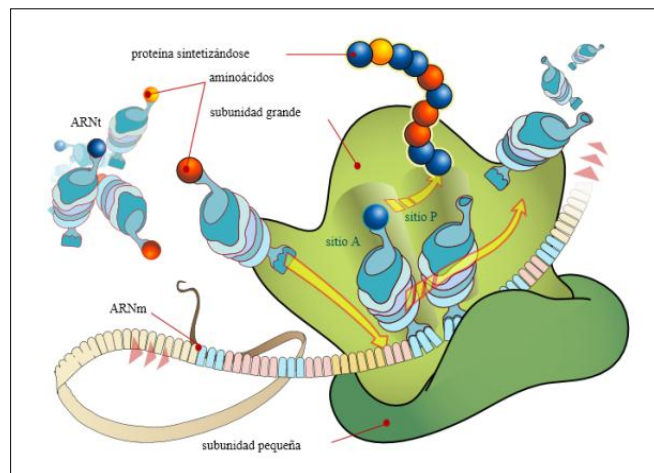
Además de las infecciones descritas es especialmente notable el papel de linezolid en las infecciones por SARM en sistema nervioso central, dado que difunde al LCR en cerca del 70% de la concentración sérica. Esto ha supuesto que sea linezolid la primera opción terapéutica en este tipo de infecciones.

Otra de las ventajas de este antibiótico, al igual que la clindamicina, es la de tener efecto sobre algunas toxinas producidas por *S.aureus*, especialmente la responsable del síndrome del shock tóxico estafilocócico y las producidas por el SARM comunitario. De uso seguro en pacientes con deterioro de la función renal, entre los efectos secundarios más importantes de linezolid destacan la acidosis láctica, la trombocitopenia, que es reversible, y la neuropatía periférica y óptica, que en muchas ocasiones es irreversible o sólo parcialmente reversible y que se suelen asociar a tratamientos prolongados<sup>21</sup>.

En lo que respecta a la resistencia a linezolid, se han descrito dos tipos de mecanismos principales. El primero corresponde a un crecimiento progresivo de la CMI secundario a mutaciones puntuales, muchas veces relacionadas con elevada presión antibiótica. La más común es la producida por la mutación G2576T en la diana del antimicrobiano. El segundo mecanismo implica la posesión del gen de resistencia cloramfenicol/florfenicol (*cfr*) descrito por primera vez en un brote en un hospital español<sup>50</sup>, que afecta la unión de cloranfenicol, lincosamidas, y estreptogramina A, probablemente transmitido horizontalmente desde *S.epidermidis*.

Afortunadamente, los casos de resistencia comunicados en nuestras UCI son excepcionales, (ninguno en el año 2013<sup>51</sup>) sobre todo si tenemos en cuenta que linezolid es el antibiótico frente a gram-positivos multirresistentes más utilizado en la mayoría de las UCI participantes en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS).

Como se ha comentado la presión antibiótica en las unidades hospitalarias y el tratamiento prolongado está directamente relacionado con la aparición de la resistencia. Sánchez-García et al.<sup>52</sup> resumen las principales características de las dos poblaciones en las que se



**Figura 17: Mecanismo de acción de linezolid: ocupa el sitio A y previene la unión con el ARNt**

ha detectado esta resistencia: la primera corresponde a pacientes ambulatorios con infección recurrente por SARM, que reciben tratamiento por vía oral muy prolongados, de meses y hasta años. La segunda lo constituyen pacientes hospitalizados de larga estancia, que han sufrido múltiples complicaciones médicas y/o quirúrgicas, tienen enfermedades crónicas y/o inmunodepresión, y han necesitado ingreso en cuidados intensivos y/o un número variable de ciclos de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, casi siempre con linezolid. El control de los brotes suele precisar de un significativo descenso en el uso del antimicrobiano, lo que refuerza la necesidad de optimizar prácticas como el desescalamiento y políticas de uso racional de antibióticos<sup>21</sup>.

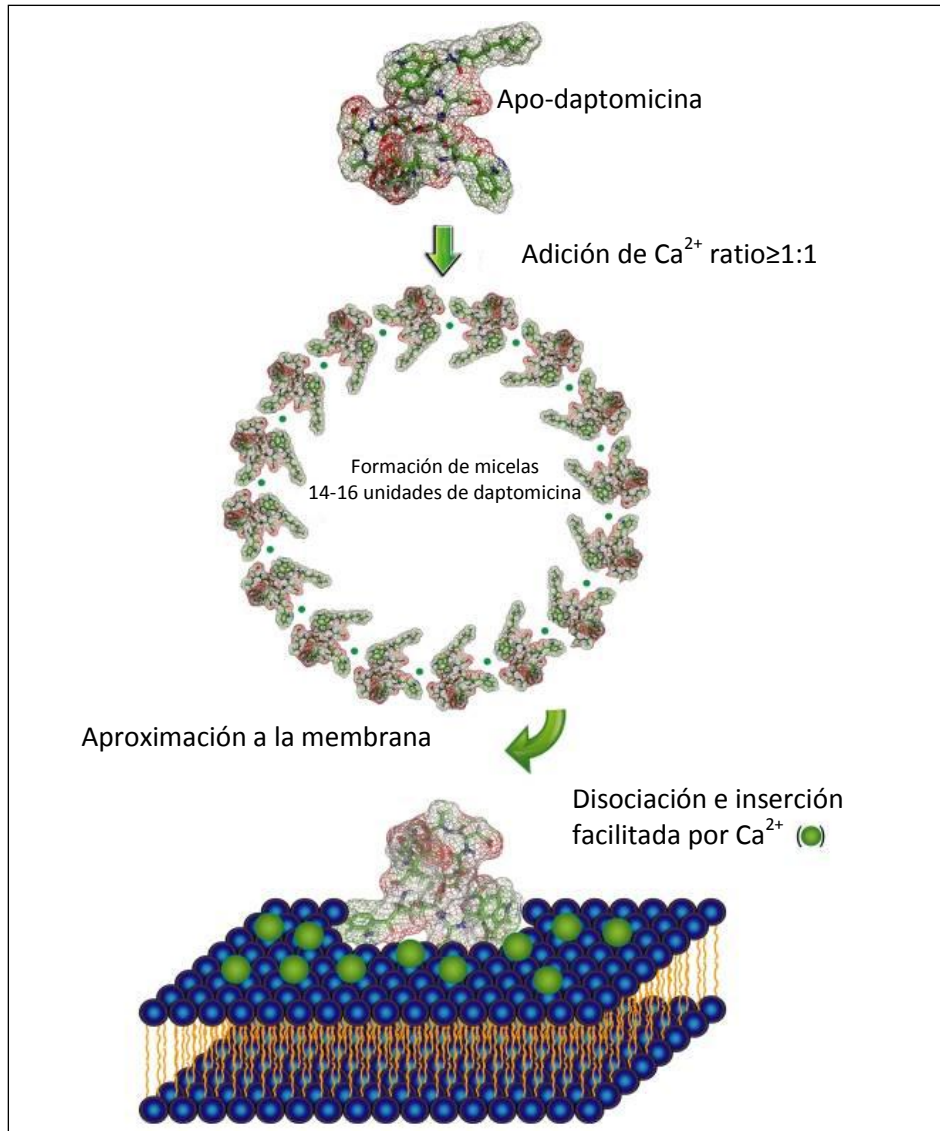
### *RESISTENCIA A DAPTOMICINA*

Daptomicina es un lipopéptido bactericida cuyo mecanismo de acción no está del todo aclarado pero del que se especula que es capaz de formar micelas en presencia de calcio, difundiendo a través de la pared de peptidoglicanos hacia la membrana celular. Posteriormente promueve la génesis de canales de potasio, con salida masiva del mismo induciendo la despolarización de la membrana e inhibiendo la síntesis de DNA, RNA y proteica<sup>22</sup>, que conduce posteriormente a la muerte de la célula<sup>53</sup> (Figura 18).

La eficacia clínica se correlaciona con un valor de ABC24/CMI > 600, sin embargo, para evitar la selección de mutantes resistentes y obtener el máximo poder bactericida, algunos autores aconsejan valorar el empleo de dosis superiores a 6mg/kg y/o asociarlo a rifampicina o con un aminoglucósido, ya que su acción puede ser sinérgica<sup>13</sup>. Presenta una buena actividad ante el biofilm, que parece superior a la de otros antibióticos como minociclina, tigeciclina, vancomicina, linezolid y rifampicina<sup>54</sup>. Parece conservar una mayor capacidad bactericida que vancomicina y permanece altamente activa frente a *S.aureus* tolerante a vancomicina y cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia *heterogénea* a vancomicina (hVISA).

Inactivado por el surfactante pulmonar y por tanto contraindicado si se sospecha foco respiratorio de la infección, está aprobado su uso como tratamiento empírico y/o dirigido frente al *S.aureus* en el caso de bacteriemia, infección de partes blandas y endocarditis derecha. Aunque la superioridad de los antibióticos bactericidas sobre los bacteriostáticos no es del todo evidente, especialmente en lo que se refiere a efectividad clínica, en algunas infecciones como la endocarditis, meningitis, osteomielitis e infecciones sistémicas en pacientes inmunocomprometidos parece preferible el uso de antibióticos con el máximo poder bactericida<sup>28</sup>. Por este y otros motivos, a día de hoy daptomicina es el antimicrobiano de elección

para el tratamiento de la bacteriemia primaria o la asociada a catéter y de la endocarditis<sup>13</sup>. En cuanto al los efectos secundarios, se ha descrito elevación de la CPK, miopatía inducida por fármacos y algunos casos de neumonía eosinofílica inducida por daptomicina<sup>21,47</sup>.



**Figura 18: Mecanismo de acción propuesto para daptomicina (reproducido y traducido de<sup>53</sup>, con permiso del autor)**

Aunque existen estudios que no detectan la existencia de tolerancia microbiológica a daptomicina por parte del SARM<sup>41</sup> ya se han comunicado cepas con sensibilidad disminuida frente a daptomicina y probablemente tengan correlación con la resistencia a vancomicina, al menos in vitro<sup>55</sup>. Se desconocen muchos aspectos del mecanismo de resistencia a daptomicina, pero parece secundaria a mutaciones puntuales en genes que codifican para fosfolípidos de membrana y en especial de una proteína de membrana denominada *MprF*<sup>56</sup>.



A pesar de que ya se ha publicado algún caso de resistencia a daptomicina<sup>57</sup> todavía es excepcional en nuestro país. Picazo et al.<sup>58</sup> evaluaron la evolución actividad de daptomicina y otros antimicrobianos en 51 hospitales españoles en diez años (2001-2010), pudiendo detectar sólo un aislado no sensible y confirmando su buena efectividad clínica. De forma análoga, en las UCI de nuestro país según el último informe ENVIN publicado para el año 2013<sup>51</sup>, no se han comunicado resistencias a Daptomicina.

### *RESISTENCIA A TETRACILINAS - TIGECICLINA*

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos cuyo mecanismo de acción es bloquear el sitio A de unión del ribosoma, inhibiendo de forma reversible, la síntesis proteica. En esta familia amplia de antibióticos destacan las tetraciclinas semisintéticas: minociclina, metaciclina, doxiciclina y una glicilciclina recientemente comercializada denominada tigeciclina. La resistencia a tetraciclinas bien mediada por eflujo activo, protección ribosomal o inactivación enzimática, se ha asociado una serie de complejos genéticos de los que se han descrito alrededor de la cuarentena. Entre ellos destaca el *tet(M)*, que confiere resistencia frente a todas las tetraciclinas y el *tet(K)*, que sólo confiere resistencia frente a doxiciclina, sin modificar la sensibilidad a minociclina<sup>59</sup>. Dado que la resistencia mediada por *tet(K)* se ha asociado al SARM comunitario, la minociclina puede ser una alternativa terapéutica fundamentalmente, y como el resto de tetraciclinas, en el caso de infecciones de piel y tejidos blandos.

Una de las excepciones en cuanto a la indicación terapéutica de esta familia antibiótica frente al SARM es la tigeciclina, una glicilciclina que también inhibe la síntesis proteica actuando sobre la subunidad 30s ribosomal. Este bacteriostático fue aprobado para el tratamiento de infecciones intra-abdominales y de piel y tejidos blandos. Junto con la actividad frente a SARM (incluso en el resistente a tetraciclinas), también es activa frente a la mayor parte de Gram negativos, incluidos los productores de BLEES excepto *Pseudomonas* y *Proteus spp.* A pesar de lo prometedor de su perfil, recientemente la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) y la FDA han publicado alertas en cuanto al uso de tigeciclina especialmente en monoterapia<sup>60</sup>. Se ha encontrado una mayor mortalidad con tigeciclina que con los antibióticos comparadores por una menor eficacia que puede deberse a su actividad únicamente bacteriostática y a sus características pK/pD (bajas concentraciones séricas y por tanto poco apto para la bacteriemia). La tigeciclina debe reservarse para las indicaciones aprobadas (infecciones intra-abdominales complicadas e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos) causadas por microorganismos susceptibles, cuando no existan otras alternativas terapéuticas pero no se recomienda su uso para infecciones graves.

### OTRAS ALTERNATIVAS ANTIBIÓTICAS

CLINDAMICINA: bacteriostático que inhibe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma. Se usa para el tratamiento de las infecciones por SARM de piel y tejidos blandos así como la mayor parte de las infecciones por SARM comunitario, tanto porque suele ser generalmente sensible como por el efecto anti-toxina Panton-Valentine. Presenta una excelente capacidad de penetrar a nivel tisular sobre todo a nivel óseo y abscesos, con la única excepción del sistema nervioso central, donde dicha capacidad es limitada. Por ser bacteriostática, no se recomienda para el tratamiento de la endocarditis o de la tromboflebitis séptica<sup>60</sup>. Además, si se emplea en el tratamiento del SARM debe realizarse siempre combinado inicialmente con otro anti-estafilocócico, hasta confirmar que no existe resistencia inducible a la clindamicina<sup>13</sup>, ligada al gen *erm* (en un plásmido)<sup>2</sup>.

RIFAMPICINA: bactericida que inhibe la transcripción mediante la unión a la subunidad  $\beta$  de la ARN-polimerasa, quien está codificada por el gen *rpoB*. Se han demostrado que las mutaciones en determinados segmentos de dicho gen confieren resistencia frente a rifampicina en múltiples microorganismos, incluido *S.aureus*. La mayoría de las mutaciones asociadas con la resistencia a rifampicina en *S.aureus* se han descrito en una zona determinada del *rpoB* denominada región de determinación de la resistencia a rifampicina (RRDR)<sup>61</sup>. Este antimicrobiano tiene dos características que le hacen muy útil como son por un lado el alcanzar altas dosis intracelulares y por el otro su capacidad para penetrar en biofilm. Es probablemente el antibiótico más activo frente a *S.aureus* intracelular, por lo que parece razonable valorar el uso de rifampicina en casos de bacteriemia persistente o recidivante<sup>13</sup>. Sin embargo la falta de estudios adecuados y el desarrollo de resistencias hace que la recomendación de su uso en infecciones por SARM sea en tratamiento combinado, nunca en monoterapia, según opinión de expertos.

QUINOLONAS: la mayor parte de los SARM intrahospitalarios son resistentes a las mismas, bien por mutaciones de los sitios de unión, bien por actividad de bomba expulsora. Con la exposición a bajas concentraciones de antibiótico, el efecto de la mutación en cuanto a las resistencias es notable, llegando a producir incluso resistencias de alto nivel. Para ello se ha propuesto que, en el caso de utilizarlas, debemos obtener concentraciones en sangre mayores de cuatro veces la CMI (lo que se ha llamado como la concentración preventiva de mutaciones)<sup>3</sup>. Se han descrito dos mecanismos de producción de resistencias, ambos cromosómicos: uno ligado a los genes *gyrA* y *gyrB* y el otro ligado al gen *parC*, que codifican componentes de la girasa y la topoisomerasa IV, respectivamente<sup>2</sup>.

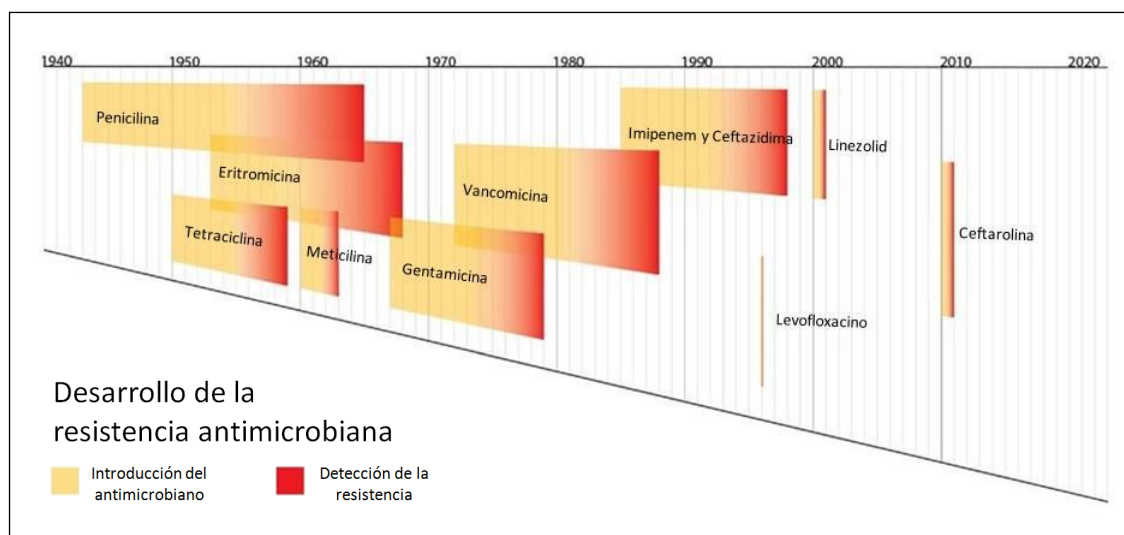
QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA: es una combinación de estreptogramina A y B que sólo se puede administrar por vía central y que a altas dosis parece conservar actividad frente a SARM. Aprobada para las infecciones de piel y tejidos blandos en mayores de 16 años, se reserva como segunda línea dado su perfil de toxicidad, múltiples interacciones farmacológicas y elevado coste<sup>21</sup>.

**Tabla 1: Mecanismos de Resistencia de *Staphylococcus aureus* frente a los principales antimicrobianos (reproducido, traducido y modificado de<sup>2</sup> y Oxford University Press en nombre de la IDSA, con permiso).**

	Genes de Resistencia	Productos Génicos	Mecanismo de Resistencia	Localización
Betalactámicos	<i>blaZ</i>	$\beta$ -Lactamasa	Hidrólisis enzimática del núcleo $\beta$ -lactámico	Plasmídica: Transposón
	<i>mecA</i>	PBP2a	Afinidad reducida por las PBP	Cromosómica: SCCmec
Glucopéptidos	GISA: desconocido	Peptidoglucano anómalo	Atrapar vancomicina en la pared celular	Cromosómica
	VRSA: <i>vanA</i>	D-Ala-D-Lac	Síntesis de dipéptido con afinidad reducida a la vancomicina	Plasmídica: Transposón
Quinolonas	<i>parC</i>	ParC (o GrlA) componente de la topoisomerasa IV	Mutaciones en la región QRDR, reduciendo la afinidad de los complejos enzima-ADN a las quinolonas	Cromosómica
	<i>gyrA</i> o <i>gyrB</i>	GyrA o GyrB componentes de la girasa		
Aminoglucósidos (gentamicina)	Enzimas modificadores de Aminoglucósidos (eg, <i>aac</i> , <i>aph</i> )	Acetiltransferasa, fosfotransferasa	Acetilación/fosforilación enzimática que modifica los aminoglucósidos	Plasmídica: Transposón
Trimetropin-Sulfametoxazol	Sulfonamida: <i>sulA</i>	Dihidropteroato sintasa	Sobreproducción enzimática del ácido p-aminobenzoico (PABA)	Cromosómica
	TMP: <i>dfrB</i>	DHFR	Afinidad reducida por la DHFR	
Tetraciclinas	Tetraciclina, Doxiciclina y minociclina: <i>tetM</i>	Proteína protectora del ribosoma	Unión de la proteína al sitio de unión para tetraciclina del ribosoma	Plasmídica: Transposón
	Tetraciclina: <i>tetK</i>	Proteína de bombeo	Bombeo	Plasmídica
Eritromicina	<i>msrA</i>	Proteína de bombeo	Bombeo	Plasmídica
	<i>erm (A, C)</i>	Metilasa ribosomal (constitutiva o inducible)	Alteración de la 23S del ARNr	Plasmídica: Transposón
Clindamicina	<i>erm (A, C)</i>	Metilasa ribosomal (constitutiva o inducible)	Alteración de la 23S del ARNr	Plasmídica: Transposón
Linezolid <sup>a</sup>	<i>cfr</i>	Metil-transferasa ribosomal	Metilación de la 23S del ARNr que interfiere en la unión con el ribosoma	Plasmídica
Daptomicina <sup>b</sup>	<i>mprF</i>	Lisilfosfatidilglicerol sintasa (LPG) sintasa	Incrementando la síntesis de LPG total y la traslocación de LPG - cargas positivas netas en la membrana	Cromosómica

### ANTIMICROBIANOS DE NUEVA APARICION

Desde la introducción de la vancomicina hasta que surgió la resistencia en el SARM pasaron muchos años y ha sido en respuesta a esta última por lo que en estos últimos años hemos sido testigos de la aparición de numerosos antibióticos frente a grampositivos en general y frente al SARM en particular. A día de hoy, cuatro fármacos se consideran de elección en las infecciones por SARM en UCI: vancomicina, daptomicina, linezolid y, más recientemente, ceftarolina (para las infecciones agudas bacterianas de piel y estructura dérmica)<sup>62</sup>. Sin embargo, como ya hemos comentado, al igual que ha ocurrido con todos los fármacos precedentes también se están comunicando resistencias frente a la práctica totalidad de estos nuevos antibióticos, incluso habiendo transcurrido muy poco tiempo desde su comercialización (Figura 19).



**Figura 19: Tiempo desde la introducción de los antibióticos más usados en clínica y el desarrollo de la resistencia antimicrobiana**

Mientras esto es cierto en muchas unidades de cuidados intensivos del mundo, en las UCI de nuestro país no se han comunicado resistencias ni a daptomicina, ni a tigeciclina, ni a linezolid en el caso del *S.aureus*/SARM tal y como queda reflejado en el último informe ENVIN publicado<sup>51</sup>. Como alternativa a todos ellos, se siguen sintetizando nuevas moléculas antiestafilocócicas, si bien por el momento la mayoría corresponden a nuevos antibióticos de familias ya conocidas sin llegar a obtener nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción y dianas. Ante el problema evidente de la falta de nuevos antimicrobianos, la propia FDA ha emitido un documento esencialmente dirigido a las compañías farmacéuticas, por el que intenta facilitar la investigación y comercialización de nuevos antimicrobianos, valorando la posibilidad de aprobar fármacos para

el tratamiento de bacterias específicas, en vez de basarse en patologías específicas<sup>62,63</sup>. Entre las nuevas moléculas que se encuentran en fases avanzadas de investigación, e incluso ya comercializadas, para el tratamiento específico del SARM destacan:

#### **NUEVOS BETALACTÁMICOS (CEFTOBIPROLE Y CEFTAROLINE).**

Nuevas cefalosporinas con afinidad para la PBP2. Cefetobiprole es una cefalosporina con actividad frente a SARM y *Pseudomonas*. LA FDA y la EMA por el momento no han aprobado su uso, aunque se plantea para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria, excluyendo la asociada a ventilación mecánica, y la extrahospitalaria del adulto<sup>62</sup>. Cefetarolina, cefalosporina de quinta generación que conserva cierta actividad para gramnegativos, sólo ha sido aprobada por la EMEA y la FDA para infecciones de piel y partes blandas y neumonía de la comunidad<sup>62</sup>, aunque no está específicamente aprobada para la neumonía de la comunidad por SARM, ya que los estudios sobre los que se basa dicha aprobación, excluyeron pacientes con SARM<sup>21</sup>. Está siendo estudiada (fase IV) en pacientes con bacteriemia persistente por SARM y parece tener alta eficacia frente a infecciones asociadas a dispositivos<sup>64</sup>.

#### **NUEVOS GLICOPÉPTIDOS (TELAVANCINA, DALBAVANCINA Y ORITAVANCINA)**

Telavancina es un lipoglicopéptido bactericida para SARM, VISA y VRSA orientado para tratar infecciones de tejidos blandos y neumonía de la comunidad. Durante tiempo el fármaco no había sido aprobado por la FDA ni por la EMEA debido a la mayor nefrotoxicidad y menor efectividad en pacientes con insuficiencia renal cuando se le compara con vancomicina. Además se desconoce su capacidad frente a la bacteriemia por SARM, si es o no teratógena (obligando a realizar test de embarazo en mujeres fértiles) y debe usarse con precaución en mayores de 65 años<sup>65</sup>. Sin embargo, primero la FDA y recientemente la EMEA (el 31 de Marzo del 2014), conscientes del escaso arsenal terapéutico que se dispone para el SARM y en consonancia con las nuevas políticas de mayor celeridad en la disponibilidad de los antibióticos, han aprobado su uso que se reserva, según la FDA, al tratamiento de infección de piel y tejidos blandos y neumonía intrahospitalaria por gram-positivos, siempre que no exista otra alternativa<sup>21</sup>. La EMEA lo ha aprobado para la neumonía nosocomial del adulto, en tratamiento dirigido para el SARM, siempre que otras alternativas no sean óptimas (generalmente cepas de SARM con CMI para vancomicina  $\geq 1$   $\mu\text{gr/ml}$ , por hVISA, SARM que no responde a vancomicina o en aquellos pacientes que no toleren otros antimicrobianos). Justifican su aprobación basándose en criterios de riesgo-beneficio.

Oritavancina es otro lipogluco péptido derivado de la vancomicina que parece actuar por dos mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared celular y desestabilización de la membrana. Su vida larga vida media de hasta 16 días y su capacidad bactericida incluso con grandes inóculos y cepas de hVISA son algunas de sus características más significativas, y le hacen especialmente interesante para el tratamiento de infecciones en las que el biofilm juegue un papel importante, como en endocarditis u osteomielitis<sup>62</sup>. La introducción de oritavancina para el tratamiento de infecciones en piel y tejidos blandos fue desestimada inicialmente por la FDA y por la EMEA hasta su aprobación por la primera en Agosto de 2014 para infecciones de piel y partes blandas. La agencia europea sigue pendiente de aprobarlo tras haber emitido un informe favorable.

Dalbavancina se trata de otro lipogluco péptido que estaba pendiente de evaluación para su aprobación<sup>15</sup> (se encontraba en ensayos clínicos fase III) y que, tras el compromiso de la FDA para revisar su aprobación para el 26 de Mayo del 2014, está se produjo finalmente el día 23 para infecciones de piel y partes blandas<sup>66</sup>. Es un derivado de teicoplanina con una vida media de 8.5 días, habiendo demostrado no inferioridad frente a linezolid en infecciones de piel y partes blandas. Además de su larga vida media, otra de las grandes ventajas es su buena tolerancia, no necesitando ajuste de dosis en insuficiencia hepática, sólo en pacientes con insuficiencia renal grave que no sean tratados con depuración extrarrenal<sup>62</sup>. La EMEA sigue pendiente de aprobarlo tras haber emitido un informe favorable.

#### **NUEVAS OXAZOLINDIONAS (TEDIZOLID)**

Antes denominado torezolid, es una oxazolindiona de segunda generación que ha demostrado no inferioridad frente a linezolid para infecciones de piel y partes blandas en estudios fase III y fue aprobada por la FDA en Junio de 2014 para infección de piel y partes blandas<sup>67</sup>, mientras que la EMEA espera la aprobación tras emitir un informe favorable para la primera mitad del año 2015<sup>68</sup>. Entre sus ventajas destaca el poseer actividad bactericida "in vivo" y actividad frente a cepas resistentes a linezolid asociadas al gen *cfr*<sup>21</sup>. Además parece presentar mejor perfil en cuanto a los efectos secundarios, con menor riesgo de trombocitopenia que linezolid en estudios fase I, aunque quizá se necesite más evidencia<sup>62</sup>.

#### **NUEVAS TETRACICLINAS (OMADACICLINA)**

Derivado de la minociclina, está siendo estudiado para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, pendientes de reclutar pacientes en un estudio fase III<sup>62</sup>.

## **ACIDO FUSIDICO**

Tradicionalmente usado como tratamiento tópico, ha demostrado no inferioridad frente a linezolid en ensayos fase II para el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas e incluso se ha utilizado con éxito en osteomielitis refractaria a tratamientos antimicrobianos<sup>62</sup>.

## **DERIVADOS DE DIAMINOPRIMIDINA (ICLAPRIM)**

La diana de Iclaprim es la dihidrofolato reductasa, que supone el principal mecanismo de resistencia frente a trimetoprim del SARM (la compañía que lo desarrolla ha retirado la solicitud de autorización para la comercialización por el momento)<sup>69</sup>.

## **QUINOLONAS NO FLUORADAS**

TG-873870 (nemonoxacin) es un inhibidor selectivo de la topoisomerasa. Parece tener una potente actividad frente a Gram-positivos, especialmente frente al SARM, y Gram-negativos. Se encuentra en desarrollo<sup>70</sup>.

## *TRATAMIENTO COMBINADO*

Ante las pocas alternativas terapéuticas actuales frente a patógenos multirresistentes, especialmente en el caso de SARM, la combinación de antibióticos con distintas dianas y características PK/PD se estudia con interés. Burke et al.<sup>62</sup> realizan una amplia revisión de las nuevas opciones terapéuticas frente al SARM, y en ella se hace especial hincapié al tratamiento combinado. Vancomicina se ha usado ampliamente con gentamicina y rifampicina, si bien la primera está siendo desestimada por el dudoso perfil riesgo-beneficio, sobre todo por la repercusión sobre la función renal. Rifampicina por el contrario, ha demostrado ampliamente que su uso combinado con vancomicina o daptomicina incrementa la erradicación bacteriana, disminuye la resistencia bacteriana en comparación con la monoterapia y aumenta la duración de los dispositivos, en infecciones por SARM asociadas a infecciones de válvula protésica u otro dispositivo. También la combinación de anti-SARM convencionales como vancomicina o daptomicina con Betalactámicos está siendo estudiada, como es el caso de la nafcilina o ceftarolina. Aunque la fosfomicina se ha asociado con rápida progresión en la aparición de resistencias, dada la alta concentración que alcanza en orina (muy por encima de la CMI de la mayoría de los estafilococos) puede ser de ayuda en las infecciones urinarias.

## RESISTENCIAS A ANTISÉPTICOS Y OTROS FÁRMACOS PARA EL CONTROL EPIDEMIOLÓGICO

Dos fármacos son los más usados para el tratamiento descolonizador en el caso del SARM y también frente a ellos ha desarrollado mecanismos de resistencia.

La mupirocina, inhibidor de la síntesis proteica, se usa ampliamente de forma tópica para la erradicación nasal de portadores. En general se distinguen dos tipos de resistencia: de de bajo y la de alto nivel. Las cepas de SARM con resistencia de bajo nivel a mupirocina se caracterizan por presentar CMI entre 8 y 256  $\mu\text{gr/ml}$  y mutaciones en la ARNt sintetasa nativa<sup>71</sup>. Las cepas con resistencia de alto nivel (CMI  $\geq$  512  $\mu\text{gr/ml}$ ) portan el gen *mupA* codificado por plásmido, que puede explicar por qué se relacionan frecuentemente con SARM multirresistente<sup>72</sup>. A pesar de que a nivel hospitalario las cepas resistentes son todavía anecdóticas, McDanel et al.<sup>72</sup> documentaron cepas resistentes hasta en un tercio de los aislamientos por SARM en centros de larga estancia.

La resistencia a clorhexidina se ha asociado con los genes *qacA* y *qacB* de origen plasmídico, que codifican para bombas de eflujo multi-farmacológicas, resultando en un incremento de entre 2 y 4 veces de la CMI para clorhexidina<sup>71</sup>. Se ha asociado a fracasos en intentos de descolonización en UCI basados en su uso tópico<sup>72</sup> especialmente cuando se combina con resistencia de bajo nivel a mupirocina<sup>71</sup>. El uso sistemático de clorhexidina puede producir una ventaja selectiva para cepas epidémicas, como se ha visto en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente<sup>73</sup> lo que puede suponer una limitación para los programas de control epidemiológico para SARM basados exclusivamente en el uso de clorhexidina.

## OTRAS TERAPÉUTICAS

No existe, en mi conocimiento, ninguna vacuna ni anticuerpo en experimentación que haya demostrado ser efectiva frente al SARM. En estudio se encuentran fármacos inhibidores del quorum sensing o del biofilm como chitosan o hamamelitannin que pueden ser de gran ayuda frente a las infecciones de los dispositivos<sup>74</sup>.



## SÍNDROMES CLÍNICOS ASOCIADOS A *S.aureus*

La complejidad de *S.aureus* no acaba en los mecanismos patogénicos y de resistencia ya descritos. También se pone en evidencia ante el amplio espectro clínico que el patógeno puede dar lugar. Aunque frecuentemente se trata de infecciones de piel y partes blandas, las infecciones estafilocócicas y en especial las de *S.aureus* incluyen cuadros extremadamente graves, bien conocidos en las UCI. De hecho, las infecciones por *S.aureus* son la causa más frecuente de neumonía asociada a la ventilación mecánica y de infección de herida quirúrgica y la segunda causa más frecuente de bacteriemia asociado a catéter central en EEUU<sup>75</sup>. Estas infecciones pueden presentarse incluso en personas inmunocompetentes sin factores de riesgo, aunque es mucho más frecuente en aquellos pacientes inmunodeprimidos, bien de forma adquirida o congénita. En este sentido, son sobre todo los defectos de quimiotaxis (como los síndromes de Job -con infecciones cutáneas repetidas-, Chédiak-Higashi -albinismo e infecciones recurrentes por *S.aureus*, con gránulos gigantes en las células fagocitarias-, Wiskott Aldrich o Down), defectos en la opsonización-fagocitosis o en el complemento los que se asocian frecuentemente con las infecciones por *S.aureus*<sup>3</sup>.

A continuación se detallan los principales síndromes clínicos y los aspectos más singulares de su manejo. Una medida común a todos ellos es que el desbridar o drenar, es decir, incidir en el foco infeccioso siempre que sea posible es una medida que disminuye la carga bacteriana, acelerando la resolución de la infección y disminuyendo el riesgo de resistencias<sup>13</sup>.

### *INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS*

Agrupadas bajo el término de infecciones agudas bacterianas de piel y estructura dérmica (en inglés ABSSSI), son usualmente definidas como infecciones de la piel con un tamaño de al menos 75 cm<sup>2</sup> y que asocia una de las siguientes: celulitis/erisipela, infección de herida o absceso cutáneo<sup>62</sup>. Dentro de las infecciones producidas por *S.aureus* destacan el impétigo (a nivel de la epidermis), la foliculitis (a nivel de dermis superficial), los forúnculos, forúnculos complicados y la hidradenitis supurativa (a nivel de la dermis profunda) y la erisipela celulitis, fascitis y piomiositis (a nivel del tejido celular subcutáneo). Un caso particular es el la infección de herida quirúrgica y la patología producida por toxinas exfoliativas y el síndrome de la piel escaldada.

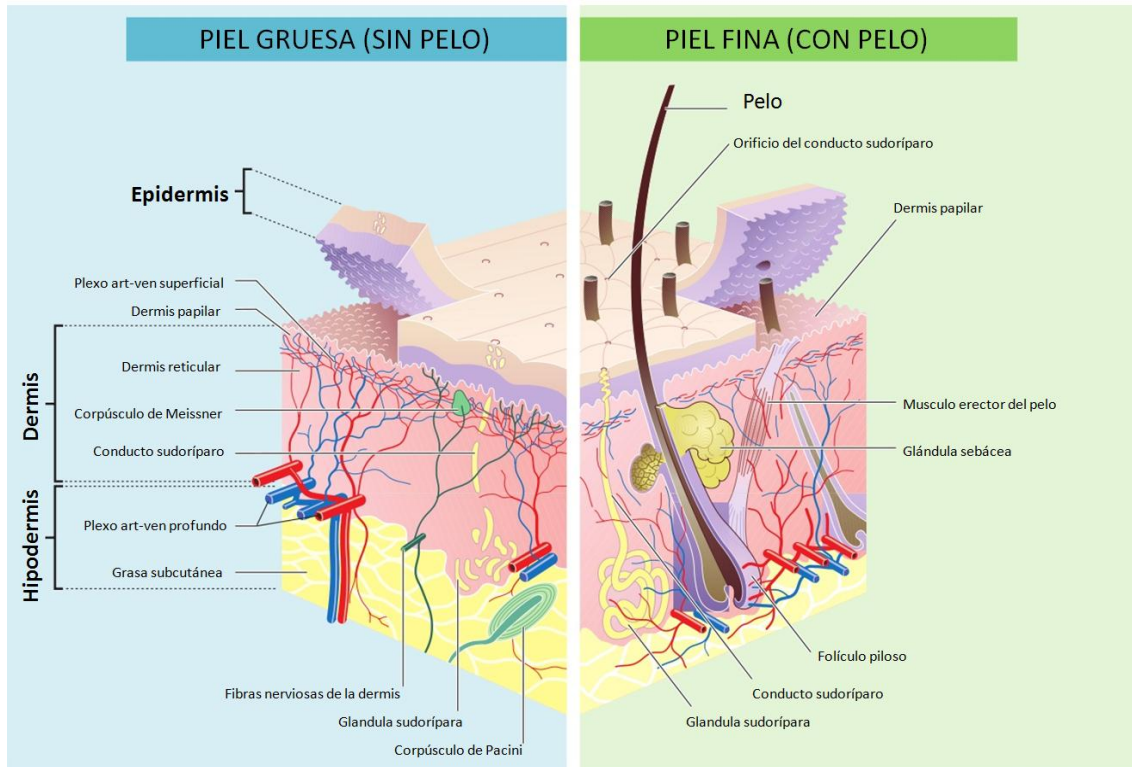


Figura 20: Estructura de la piel humana

**Impétigo:** afecta a la epidermis, aparece generalmente en niños y se caracteriza por la aparición de lesiones eritematosas que se transforma en vesículas con contenido amarillento que, tras su rotura dejan una costra típica. Por su evolución se le distingue de otras patologías de debut similar como el herpes simple o la varicela. No suele precisar otro tratamiento más allá de la higiene con antiséptico y aislar al niño de otros infantes.

**Foliculitis:** afecta al folículo piloso observándose una lesión dura e inflamada entorno a él. También suele responder a los antisépticos. Un caso especial es la foliculitis o sicosis de la barba.

**Furúnculos y furúnculos complicados:** lesión rojiza inflamada, de mayor tamaño que el anterior, que evoluciona liberando tras su rotura abundante material purulento. No suelen precisar tratamiento salvo medidas locales, excepto cuando evolucionan hacia abscesos y celulitis o cuando asocian fascitis necrosante o neumonía hemorrágica. Además hay que tener especial atención a las infecciones que se producen entre la nariz y el labio superior, por el riesgo de infección en sistema

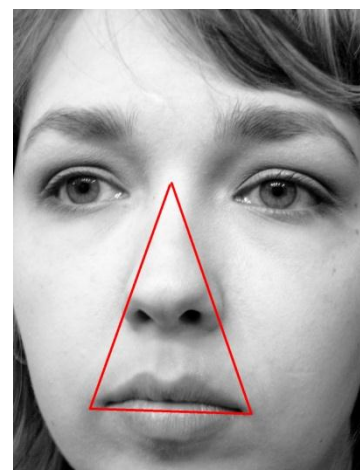


Figura 21: Zona desde donde infecciones dérmicas pueden propagarse hacia SNC

nervioso central, a través de la comunicación, vía vena oftálmica entre la vena facial y el seno cavernoso ("triángulo de la muerte").

*Hidradenitis supurativa*: afecta a las glándulas sudoríparas de axila y periné y también suele curar con tratamientos tópicos.

*Mastitis*: muy frecuente en el puerperio, en raras ocasiones se complica en forma de abscesos. Suele mejorar optimizando la lactancia materna (que no debe ser suspendida salvo excepciones) y analgésicos.

*Infección de herida quirúrgica* - Infección de tejido celular subcutáneo (erisipela, celulitis y fascitis): Es su gran mayoría son cuadros de gravedad moderada que precisa de antibioterapia sistémica y en ocasiones desbridamiento y drenaje. El intenso dolor es una característica común. El caso de la fascitis necrosante es el cuadro más grave, especialmente si asocia osteomielitis, y potencialmente mortal si no se trata rápidamente siendo preciso casi siempre el drenaje y la antibioterapia sistémica. Este tipo de infecciones suelen ser las primeras en cuanto a la evaluación clínica de los nuevos antibióticos, de ahí que la mayoría de ellos estén ya aprobados para su uso en este tipo de infecciones.

*Toxinas exfoliativas y síndrome de la piel escaldada estafilocócico*: desde el punto de vista clínico se puede presentar desde una afectación local con ampollas hasta una escaldadura global grave (Figura 22). Descrita por Ritter en 1878, suele acontecer tras la colonización de piel o mucosas por cepas productoras de toxina exfoliativa A o B. A veces se presenta en brotes en colegios, en cuyo caso es necesario el estudio del personal en busca de reservorios nasales. Las toxinas atacan el estrato granuloso de la epidermis, en concreto a las glicoproteínas que mantienen la adhesión entre queratinocitos. Característicamente respetan las mucosas, a diferencia del síndrome de Lyell (necrolisis epidérmica tóxica) sobre la que se debe establecer el diagnóstico diferencial, muchas veces a través de la confirmación por biopsia. Se desconoce el por qué afecta fundamentalmente a los niños.

Se diferencian dos formas según se conserve cierta inmunidad frente a la toxina. En la forma generalizada, la toxina se distribuye por todo el cuerpo dando lugar a una afectación extensa en la que la piel se separa con facilidad (signo de Nikolsky) y en la que el líquido de las ampollas suele ser claro y sin bacterias, sólo



**Figura 22: Fascitis Necrosante en extremidad inferior izquierda**

contiene toxinas. En la forma local, que se produce en lactantes de leche materna o en ancianos, la presencia de cierta inmunidad frente a la toxina evita la generalización. El *S.aureus* distribuye localmente la toxina, por lo que en el líquido se suele detectar la bacteria. En los poco frecuentes casos que afectan a los adultos, generalmente se producen en el contexto de una enfermedad subyacente, por lo que el pronóstico es grave, mientras que en los niños la mortalidad no sobrepasa el 5%. El tratamiento antibiótico específico se debe acompañar de una intensa protección de heridas y aporte energético de volumen, siendo preciso en ocasiones el ingreso en UCI.

En cuanto al manejo terapéutico de estas infecciones, las recomendaciones que recogen las guías internacionales<sup>47</sup> incluyen la práctica obligatoriedad del drenaje de los abscesos cutáneos. La terapia antibiótica está indicada ante la afectación extensa local o sistémica, inmunodepresión, edades extremas, zonas difícilmente drenables, existencia de tromboflebitis séptica, y mala evolución tras el drenaje. En las guías americanas, ante el aumento de la incidencia de SARM comunitario recomiendan cubrirlo en el empírico si existe importante celulitis purulenta con clindamicina, linezolid (ambos con efecto frente a la toxina Pantón-Valentine), tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol. Cuando una de las posibilidades a cubrir es el MRSA hospitalario las opciones son muy variadas: vancomicina, linezolid, daptomicina y en menor medida clindamicina o telavancina (no en Europa por el momento) entre 7 y 14 días.

En casos recurrentes se deben optimizar las medidas de higiene, incluso plantearse el tratamiento descolonizador si con dichas medidas la infección persiste o si se evidencia transmisión entre convivientes. Generalmente se acepta la descolonización nasal con mupirocina con o sin lavados corporales con antiséptico asociados. Si todas estas medidas fallan se puede plantear el tratamiento antibiótico sistémico de forma excepcional con fin descolonizador, según opinión de expertos.

### *SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO*

Aunque ya descrito desde principios del siglo XX, es en las últimas décadas cuando este síndrome toma relevancia al observar cuadros de shock séptico en mujeres portadoras de tampones, hasta el punto de definir un shock tóxico menstrual y uno no menstrual. Se trata de un síndrome mediado por un superantígeno-toxina, frente a la cual el paciente generalmente carece de anticuerpos (menos de un 10% de los adultos). Se desconoce el por qué de esta anergia intrínseca frente a la toxina.

En cuanto al shock tóxico menstrual, con el antecedente del uso del tampón y en periodo menstrual, aparece un cuadro de shock séptico con erupción cutánea y descamación a los pocos

días. Al ser mediado por toxinas (TSST-1), el hemocultivo suele ser negativo. Desde el punto de vista local, además de la existencia de cepas capaces de producir la toxina, parece que el tampón aporta el oxígeno suficiente para generar la liberación de la toxina que además precisa de pH neutro y una alta concentración de proteínas y de CO<sub>2</sub> (aportado todo ello por la sangre durante la menstruación). En cuanto a la forma no menstrual, suelen aparecer relacionados con heridas quirúrgicas, pulmón (síndrome de shock tóxico asociado a la gripe) o dispositivos como catéteres de diálisis. La clínica es similar al anteriormente descrito.

La agencia estadounidense Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha establecido unos criterios diagnósticos, cuya última revisión es del año 2011, con los que se establece un caso como confirmado si comparte los criterios de laboratorio y cinco de los clínicos, especialmente si entre ellos se encuentra la descamación. Si sólo presenta cuatro o menos de los clínicos, se da como probable<sup>76</sup>.

#### CRITERIOS CLÍNICOS

- Fiebre de  $\geq 38.9$  °C (102.0 °F)
- Descamación 1-2 semanas tras la aparición del rash
- Hipotensión de  $\leq 90$  mmHg sistólica o de  $< 5$  percentil para de la edad en menores de 16 años
- Fallo multiorgánico (con 3 o más de los siguientes):
  - Gastrointestinal: vómito o diarrea
  - Rash cutáneo macular eritematoso
  - Mialgia severa o un nivel de creatina quinasa (CPK) más del doble del límite superior de la normalidad
  - Hiperemia de las membranas mucosas (vaginal, orofaríngea, conjuntiva)
  - Insuficiencia renal, con un nivel de nitrógeno ureico en sangre (Blood Urea Nitrogen - BUN) o creatinina elevado o piuria
  - Transaminasas hepáticas o bilirrubina elevadas
  - Trombocitopenia de  $< 100000/mm^3$
  - Cambios neurológicos, incluyendo desorientación y deterioro del nivel de conciencia en ausencia de fiebre e hipotensión

#### CRITERIOS DE LABORATORIO

- Hemocultivos o cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos para *S.aureus*
- Serología negativa para rickettsias, leptospirosis y sarampión.

En cuanto al tratamiento, además de las medidas de soporte, la antibioterapia específica y el drenaje de los focos sépticos, se ha propuesto el uso de inmunoglobulinas como inmunoterapia pasiva, aunque por ahora no se recomienda su uso.

### *ENTEROTOXINAS E INTOXICACIÓN ALIMENTARIA*

Producidas por toxinas termoestables, liberadas en bebidas o en alimentos, incluso cocinados (con la cocción se elimina al *S.aureus* pero no a las toxinas, por eso el cultivo de los alimentos cocidos es negativo), originan un cuadro típico de náuseas, diarrea y vómitos entre 2-6 horas tras la ingestión. Salvo en pacientes a riesgo de deshidratación, el cuadro no suele ser mortal en los países desarrollados, mejorando espontáneamente a las 12 horas aproximadamente. Existen hasta 7 serotipos diferentes.

### *INFECCIONES RESPIRATORIAS*

La neumonía por *S.aureus* es una entidad clínica generalmente grave que cursa con destrucción y cavitación (neumonía necrosante) y que en ocasiones se complica localmente, con abscesos y empiema, y de forma sistémica, en forma de shock séptico. La mortalidad, especialmente si está causada por cepas intrahospitalarias, es alta. Desde el punto de vista epidemiológico, se relaciona frecuentemente con epidemias de gripe y en algunos países como EEUU es especialmente preocupante el aumento de casos de neumonía por SARM de la comunidad en pacientes jóvenes sin factores de riesgo. Para el tratamiento de la neumonía en la que se sospecha SARM tanto hospitalario como de la comunidad, las opciones terapéuticas que se plantean son linezolid, vancomicina o clindamicina (ésta última sólo si es sensible en antibiograma y con menos nivel de evidencia que los otros dos) entre 1 y 3 semanas<sup>47</sup>.

### *MENINGITIS*

Frecuentemente asociada a intervenciones neuroquirúrgicas y a la colocación de dispositivos como drenajes ventriculares, presenta una mortalidad elevada. Una forma menos frecuente es la meningitis secundaria a endocarditis u osteomielitis, en la que el patógeno llega al sistema nervioso central (SNC) por vía hematológica. El pronóstico de ésta última es aún peor, ya que suele afectar a personas de mayor edad y comorbilidad.

Tanto para las meningitis, asociadas o no a drenaje de líquido cefalorraquídeo, abscesos cerebrales o epidurales espinales y para la trombosis séptica venosa se recomienda vancomicina asociada, según algunos expertos, a rifampicina, o bien linezolid por un plazo de dos semanas.

*OSTEOMIELITIS, ARTRITIS, BURSITIS Y PIOMIOSITIS*

*S.aureus* sigue siendo la casusa más importante de osteomielitis, aislándose en el 50-70% de los casos<sup>3</sup>. Bien por contigüidad o por vía hematógica, desde la optimización de los tratamientos antibióticos ha sido una patología con una mortalidad muy baja. Sin embargo, en los últimos años estamos siendo testigo del incremento, por un lado, de la osteomielitis en niños y, por otro, de la incidencia de SARM en este tipo de infecciones. Tanto la forma aguda como la crónica (con necrosis, secuestro, fístula y recidivas) precisan de tratamiento antibiótico intravenoso para su resolución. En el caso de las infecciones de prótesis auriculares, estos tratamientos se prolongan hasta los 3-6 meses según la articulación afecta y suele ser necesario el intercambio del material protésico.

La artritis séptica se pueden producir por vía hematógica, por traumatismos locales o relacionada con procedimientos sobre las articulaciones. Se trata igual que la osteomielitis y no suele ser necesario drenar la articulación.

La bursitis séptica suele aparecer en las zonas de presión y frecuentemente responde a tratamiento antibiótico convencional. No afecta al hueso ni a la articulación subyacente y en raras ocasiones se precisa el ingreso hospitalario ni el drenaje, por aspiración, de la bursa. En casos recidivantes, se puede reseca ésta última.

La piomiositis: rara en el hemisferio norte, se caracteriza por la infección y posterior abscesificación a nivel muscular que, de no ser tratado, termina con diseminación local en forma de osteomielitis o de forma sistémica con cuadros sépticos. Tratada a tiempo, no suele revestir gravedad en inmunocompetentes.

A pesar de las dudas sobre la capacidad de penetrar en hueso de la vancomicina, todavía se considera, junto a la daptomicina, como tratamiento de elección en la osteomielitis por SARM, durante unas 8 semanas. Se han propuesto, con niveles de evidencia similares, linezolid, clindamicina o Trimetoprim - sulfametoxazol (TMP-SFX), bajo antibiograma. Algunos expertos recomiendan la asociación vancomicina + rifampicina por la capacidad de penetrar en hueso y en biofilm. Para la artritis séptica, la duración será de 4 semanas<sup>47</sup>. En el caso de las infecciones de material protésico articular, el tratamiento es similar al de la osteomielitis, pero añadiendo siempre la rifampicina. Si el implante es inestable, la infección aparece más de dos meses tras la cirugía o los síntomas se extienden más allá de las tres semanas, se recomienda además del desbridamiento, la retirada del material protésico.

### *ENDOCARDITIS INFECCIOSA*

La existencia de alguna lesión endocárdica, utilizada por el *S.aureus* para adherirse a las proteínas de la matriz expuestas y producir la infección, es el mecanismo más frecuente de endocarditis infecciosa por este patógeno. También es capaz de internalizarse a través del endotelio íntegro en condiciones de inflamación local subyacente. Por lo general cursa con sintomatología general, en forma de cuadro séptico, sintomatología cardíaca (insuficiencia cardíaca, bloqueo aurículo-ventricular, especialmente en caso de aneurisma micótico en seno de Valsalva) y sintomatología secundaria a los embolismos sépticos como las clásicas manchas de Janeway o los infartos pulmonares. Las complicaciones neurológicas secundarias en forma de émbolos sépticos o aneurismas micóticos son muy frecuentes. Además del tratamiento antibiótico, puede ser necesario el quirúrgico en forma de sustitución valvular, en el caso de infección o embolismos recurrentes, especialmente cuando aparece sobre válvula protésica.

En cuanto al manejo terapéutico para la endocarditis por SARM, incluida la válvula nativa, al igual que la bacteriemia, es de elección la daptomicina a altas dosis durante 6 semanas, pudiéndose usar como alternativa, con menos nivel de evidencia, la vancomicina<sup>47</sup>. Para la endocarditis sobre válvula protésica, además de la sustitución valvular, puede valorarse el tratamiento combinado con vancomicina y rifampicina o con vancomicina y gentamicina. Para la primera combinación, se debe extender el tratamiento a las 6 semanas. En el segundo caso, durante 2 semanas. El tratamiento empírico con vancomicina debe seleccionarse con precaución, ya que en la endocarditis por SARM las tasas de fracaso clínico y mortalidad son mayores en pacientes tratados con vancomicina que en los tratados con betalactámicos, permaneciendo elevada dicha mortalidad incluso tras sustituir la vancomicina con un tiempo medio de demora de 3 días<sup>13</sup>.

### *PERICARDITIS PURULENTA*

Esta entidad puede aparecer relacionada con procesos quirúrgicos, embolismo séptico sobre arterias coronarias o extensión local de una infección paravalvular. Casi siempre requiere, al menos, pericardiocentesis y posterior tratamiento de la causa.

### *BACTERIEMIA PRIMARIA Y ASOCIADA A CATÉTER*

En el manejo de la bacteriemia primaria que figura en las guías de práctica clínica se suelen distinguir dos escenarios que condicionan el tratamiento antibiótico: si es una bacteriemia complicada o no. Se entiende por bacteriemia complicada aquella que aparece en el contexto de endocarditis o en un portador de prótesis, embolismos sépticos, persistencia de cultivos positivos



o de clínica infecciosa tras un tratamiento antibiótico adecuado. En estos casos, para el manejo de la bacteriemia por SARM, la daptomicina a altas dosis durante 4-6 semanas parece el fármaco de elección. Para las bacteriemias no complicadas, además de daptomicina (que sigue siendo de elección) también podría ser valorada la vancomicina, aunque se acepta su sustitución por daptomicina si hay una respuesta lenta a la vancomicina o si la CMI es mayor de 1 mg/L<sup>15;47</sup>. El papel de la ecocardiografía en la bacteriemia estafilocócica siempre es cuestión de debate. Parece inevitable tener que realizarla ante un soplo de nueva aparición o lesiones cutáneas sugestivas de endocarditis, o si el paciente es portador de prótesis valvular o marcapasos. También si el paciente padece una valvulopatía, tiene el antecedente de un episodio previo de endocarditis infecciosa, la bacteriemia es de origen comunitario o existen metástasis sépticas<sup>13</sup>.

En el caso de la bacteriemia asociada a catéter, también la daptomicina a altas dosis es el fármaco de elección. Además es obligatoria la retirada del catéter, siendo la probabilidad de recidiva de la bacteriemia o de muerte atribuible a la infección 6,5 veces superior en los paciente en los que no se retira el catéter. En los casos en los que esto no sea posible, debe realizarse un sellado diario durante 7-10 días durante un mínimo de 8-12 horas al día. Con el sellado se obtiene una tasa de curación de alrededor de un 40%, muy por debajo de las tasas de curación de la infección producida por *S.epidermidis* o bacilos gramnegativos. Si se decide recambiar el catéter, la probabilidad de re-infección del catéter colocado es mayor si no se ha retirado primero el infectado<sup>13</sup>. Además, se debe realizar ecocardiografía transesofágica siempre que existan datos clínicos de endocarditis, tromboflebitis o metástasis sépticas distantes, exista una valvulopatía o de un antecedente de endocarditis previa, persista fiebre y /o hemocultivos positivos tras tres días de tratamiento antibiótico adecuado. Si no cumple ninguno de estos criterios, la bacteriemia puede etiquetarse como no complicada y limitar el tratamiento antibiótico a los 14 días.

La infección por *S.aureus* induce un estado protrombótico que precisa de tratamiento anticoagulante precoz, siendo especialmente frecuente al tromboflebitis tras la infección de un catéter. En el caso de la tromboflebitis séptica, si se debe iniciar un tratamiento anticoagulante, es aconsejable realizar una ecocardiografía para descartar la presencia de endocarditis izquierda, ya que estos pacientes presentan un mayor riesgo de hemorragia cerebral (ya que la anticoagulación puede propiciar la transformación hemorrágica de un infarto isquémico, rotura arterial en caso de arteritis o rotura de un aneurisma micótico<sup>13</sup>).

El tiempo en el que el hemocultivo tarda en positivarse puede orientar sobre el foco de la bacteriemia por *S.aureus*. Si el paciente no ha recibido antibiótico y el hemocultivo se extrae tras punción venosa, el crecimiento inferior a 14 horas orienta hacia un foco endovascular.

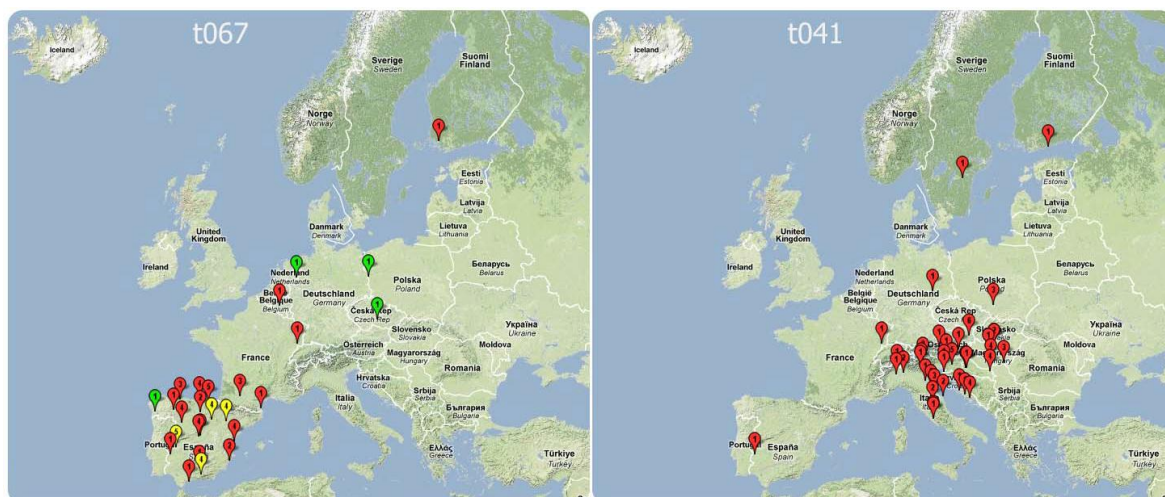
## SARM: IMPLICACIONES EPIDEMIOLÓGICAS EN UCI

El control y erradicación de los patógenos multirresistentes (término generalmente utilizado para referirse a bacterias clásicamente hospitalarias que han desarrollado resistencia a múltiples antimicrobianos y que son capaces de ocasionar brotes<sup>77</sup>, supone uno de los grandes retos de la Medicina Intensiva actual. La progresiva mayor gravedad, edad y co-morbilidad de los pacientes que ingresan en nuestras UCI, el mayor número de dispositivos invasivos y el aumento en el uso de terapéutica antimicrobiana son los motivos más importantes que explican la emergencia y permanencia de estos microorganismos.

Entre estos patógenos multirresistentes, el *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina supone una de las causas más importantes de infección intra-UCI en todo el mundo y uno de los principales problemas de control microbiológico en el paciente crítico. Parece evidente y demostrado el impacto que ejerce sobre la mortalidad, tanto bruta como atribuible a la infección<sup>78</sup>, especialmente en bacteriemias e infecciones post-quirúrgicas (como las mediastinitis post-esternotomía)<sup>79</sup>, aunque su definición no haya estado exenta de polémica, como se detalla en la discusión. También ha sido objeto de estudio el impacto económico: se calcula que cada infección por SARM genera un coste estimado de 27000 dólares USA con un aumento de estancia de 9 días<sup>80</sup>, lo que a nivel europeo se traduce en unos 380 millones de euros anuales<sup>81</sup>.

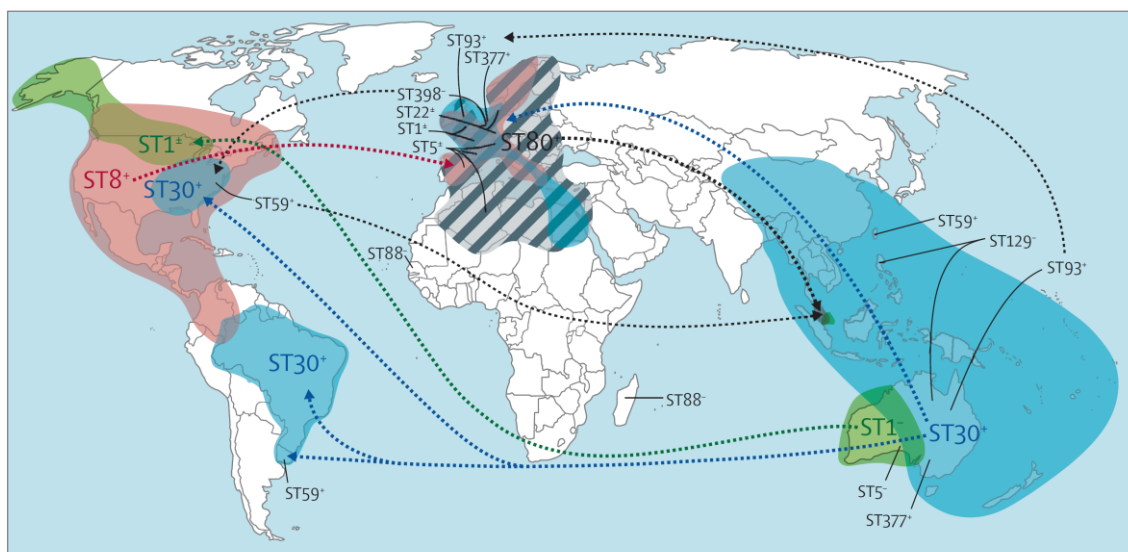
La situación de endemia en muchos hospitales, la contaminación cruzada y el ingreso en UCI de pacientes colonizados parecen los factores más importantes que favorecen su amplia distribución en nuestras unidades, sin olvidar otros como la presión antibiótica. La facilidad para la diseminación del SARM en nuestras UCI responde a varios motivos: capacidad de adaptación del patógeno, hacinamiento de pacientes, fallo en las técnicas de higiene, mayor número de técnicas invasivas y las estancias prolongadas de enfermos críticos. Además, el retraso en el inicio de técnicas de aislamiento en los portadores<sup>82</sup> contribuye a facilitar la contaminación cruzada.

Esta capacidad de extensión local es notoria también a nivel regional e incluso internacional. Cuando se han realizado estudios moleculares de los cultivos de SARM en Europa, se observa una diseminación de un número limitado de clones en el continente, y que estos clones muestran una agregación regional frente a la gran diversidad genética y geográfica del *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina (SASM)<sup>83</sup> (Figura 23 y Figura 24).



**Figura 23: Localización de laboratorios aislando distintos tipajes-spa de SASM (verde), SARM (rojo) y mezcla de ambos (amarillo). Se observa la tendencia a la agregación regional del SARM frente a la gran diversidad genética y geográfica del *S.aureus* sensible a meticilina (SASM) (reproducido de Grundmann et al. con permiso del autor)**

También en otros continentes como el americano, se observa esta característica. En un estudio reciente de Jiménez et al, en el que se analizan 810 pacientes con infecciones por *S.aureus*, encuentran que el 94.9% de las infecciones por SARM se produjeron tan sólo por dos clones, mientras que en el caso del SASM, cinco clones distintos fueron responsables del 78.5% de las infecciones por SASM<sup>84</sup>.



**Figura 24: Distribución global del SARM comunitario, en el que se señalan las posibles rutas de diseminación de las distintas cepas (reproducido de DeLeo et al. con permiso del autor)**

## *¿POR QUÉ ES IMPORTANTE DETECTAR LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM?*

La incidencia de la colonización / infección por SARM, aunque no es comparable con los EEUU, ha ido aumentando en nuestras UCI en la pasada década hasta lo que parece una estabilización reciente, habiéndose descrito no sólo brotes, sino también situaciones de endemidad en algunas unidades. El **control epidemiológico** es uno de los principales motivos por el que debemos ser capaces de predecir el estado de colonización y/o infección por SARM en el momento del ingreso en una UCI: identificando pacientes con riesgo de estar infectado y/o colonizado por SARM podemos prevenir la transmisión cruzada, decidir si realizamos vigilancia activa y evitar aislamientos innecesarios, con el consiguiente impacto en la seguridad del paciente y desde el punto de vista coste-efectivo.

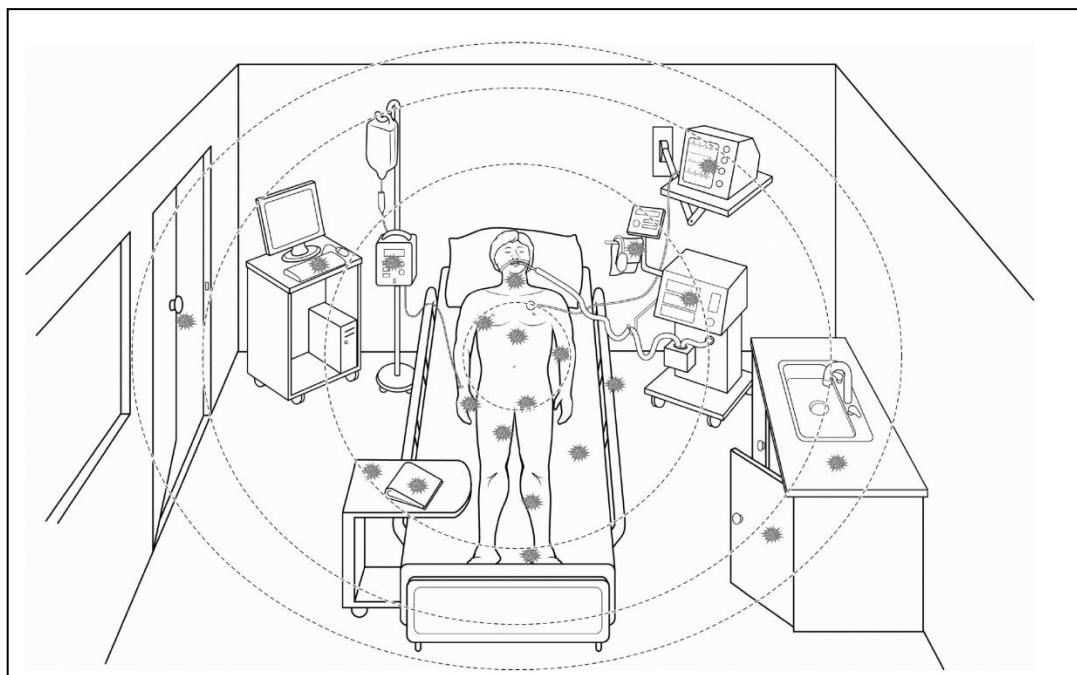
Pero además, conocer el estado de colonización / infección por SARM es fundamental para incluir cobertura para SARM en el **tratamiento empírico** de un cuadro infeccioso cuyo agente causal desconozcamos, especialmente en los previamente colonizados. Existe una demostrada relación entre el estado de portador y la infección posterior por SARM: entre un 10-30% de los colonizados acabarán desarrollando una infección<sup>71</sup>. Identificando a aquellos potencialmente colonizados, evitaremos un tratamiento antibiótico inadecuado, de gran impacto en la mortalidad atribuible a los multirresistentes del crítico (el tratamiento inadecuado es, por otra parte, más frecuente si la infección la causa un multirresistente). En un estudio publicado por Álvarez-Lerma et al.<sup>85</sup> en el que analizan los tratamientos utilizados en las infecciones por cocos grampositivos en las UCI españolas con datos del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI), encuentran que sólo una tercera parte de los tratamientos empíricos se valoraron como apropiados frente al agente causal.

Por último, conocer el estado de colonización / infección por SARM también es útil para incluir cobertura para SARM ante la detección del **patógeno pendiente de antibiograma**, especialmente en unidades con alta prevalencia de resistencias<sup>86</sup>.

## *DETECCIÓN PRECOZ DEL SARM Y CONTROL MICROBIOLÓGICO*

Por lo general, tal y como se describe con otros multirresistentes, como en el enterococo resistente a vancomicina<sup>87</sup>, la progresión del SARM y de otros patógenos en las UCI suele ser gradual: desde una **primera fase**, en la que no existe el patógeno o sólo se aísla de forma esporádica, surgen posteriormente **brotes monoclonales** que, de no instaurar medidas de control adecuadas, finaliza en un estado de **endemidad**, muchas veces **policlonal**. A alcanzar este

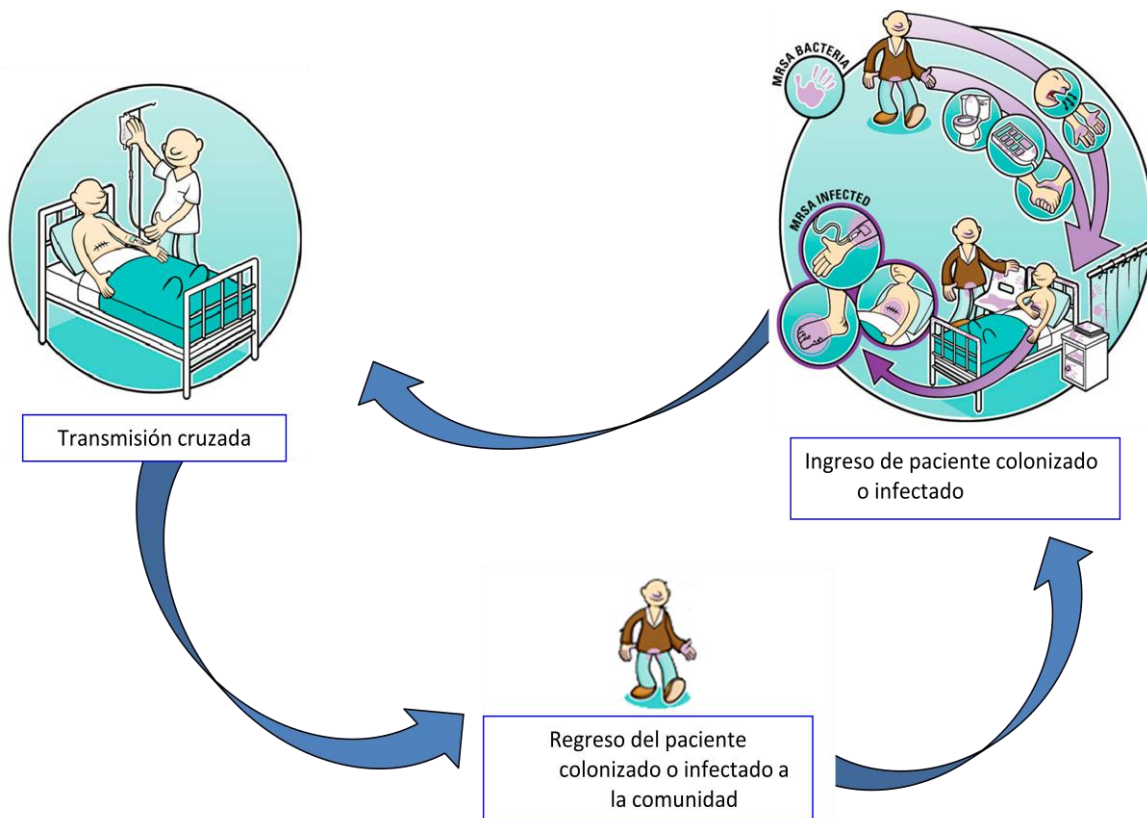
estado ayuda sobre todo la presencia de pacientes vulnerables (los críticos por ejemplo), la presión de colonización, la presión antibiótica y la falta de implantación y adherencia a las medidas de control epidemiológico por parte del personal sanitario<sup>79</sup>, así como las unidades superpobladas o con menos personal del necesario<sup>88;89</sup> (Figura 25).



**Figura 25: Principales localizaciones donde se suele detectar frecuentemente el SARM en UCI, con el paciente como principal fuente y epicentro. En la figura se señalan las fuentes y reservorios más frecuentes de SARM tanto ambientales como del propio paciente en una habitación de una UCI (reproducido de<sup>129</sup>, con permiso del autor)**

En este sentido, el estado de endemidad se alcanza cuando hay un flujo constante de multirresistentes en la unidad, proveniente de pacientes colonizados o infectados en el momento del ingreso. Fenómenos de contaminación cruzada, contribuyen a colonizar o infectar a otros pacientes que posteriormente serán dados de alta, incorporando el multirresistente a la comunidad, que retornará al ambiente hospitalario con el reingreso del paciente<sup>90</sup> (Figura 26).

En esta situación de endemidad en el que se "cierra el círculo" entre el hospital y la comunidad, que se caracteriza por las elevadas tasas de SARM en la unidad, las medidas de control deben ser máximas. De hecho, algunos autores defienden que en unidades en los que el SARM es endémico el énfasis debe estar sobre todo en el control epidemiológico, dado que la erradicación puede que ya no sea posible. Tan sólo si los niveles de SARM son bajos es posible que una política de prevención y erradicación sea efectiva<sup>91</sup>. Esta política de buscar y destruir ("search and destroy") se aplica en especial en países norte-europeos, en los que la incidencia de SARM se mantiene muy baja.

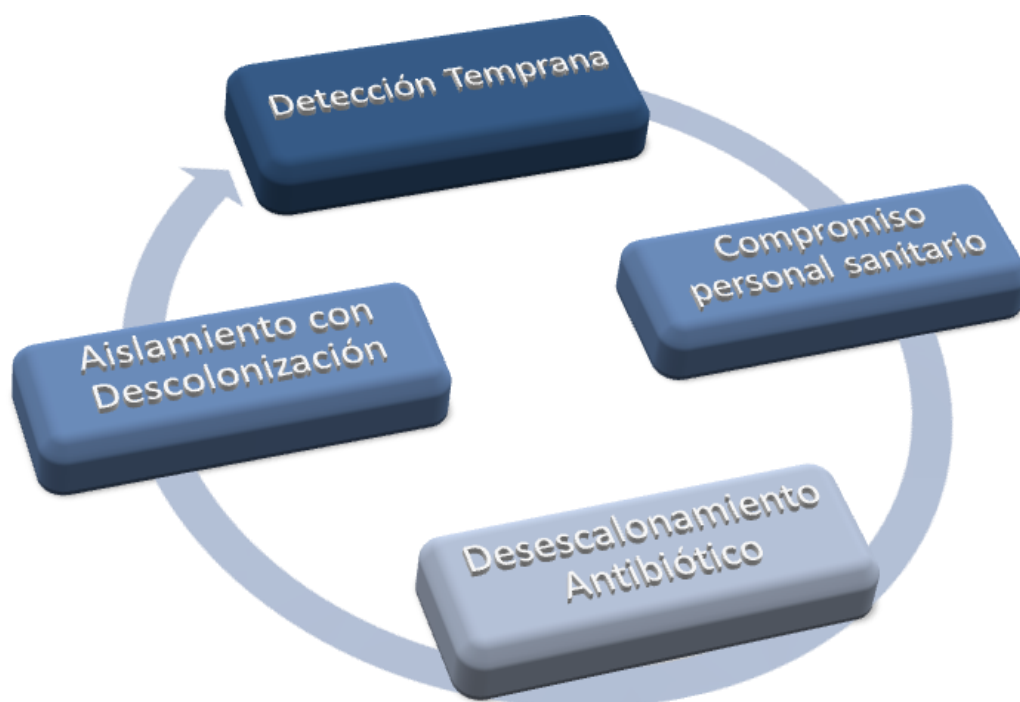


**Figura 26: Estado de endemidad: flujo constante de multirresistentes en la unidad, contaminación cruzada, incorporación del multirresistente a la comunidad y reingreso hospitalario (reproducido con permiso del autor)**

En base a estas premisas, es necesario establecer medidas en las tres fases descritas, especialmente en la de brotes y en la de endemidad. La **detección precoz**, el poder identificar a los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso en UCI, tiene una importancia capital desde el punto de vista del control epidemiológico pero se debe acompañar del resto de medidas descritas (aislamiento, descolonización, medidas de higiene, política antibiótica racional) para disminuir el impacto del SARM y del resto de multirresistentes en nuestros pacientes<sup>91;92</sup> (Figura 27).

De hecho, todas estas y otras medidas se plasman en las guías clínicas publicadas por las distintas sociedades científicas. Así, las guías de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)<sup>93</sup> recomendaron el obtener cultivos de vigilancia activa, el lavado de manos, evitar el contacto con portadores o pacientes sospechosos de estar infectados, uso apropiado de la antibioterapia y el uso de medidas sanitarias para portadores (tanto pacientes como profesionales sanitarios) como principales medidas para el control de infecciones nosocomiales por patógenos multirresistentes como el SARM. El CDC<sup>79</sup> insta a desarrollar protocolos para obtener cultivos de

vigilancia microbiológica con el fin de detectar multirresistentes en pacientes a riesgo. El desarrollar una herramienta que permita identificar a los pacientes infectados /colonizados por SARM es el primer paso para detectar a aquellos en riesgo.



**Figura 27: Principales medidas para el control epidemiológico del SARM en UCI (reproducido y traducido de<sup>91</sup>, con permiso del autor)**

La implantación y optimización de estas medidas trae consigo, además de un impacto directo desde el punto de vista epidemiológico sobre la "ecología local" de los microorganismos de nuestras UCI, una mejora en las tasas de colonización/infección de todo el hospital. Huang et al.<sup>94</sup> demostraron que tras iniciar un programa de control de SARM en UCI, descendió la densidad de incidencia de SARM en un 67% en UCI y, llamativamente en un 47% fuera de ella, lo que conllevó un descenso intrahospitalario global del 67%. De la misma forma que las medidas para prevenir alguna infección en particular asocian un descenso concomitante en la incidencia de otras, al optimizar las medidas de higiene y control microbiológico, la lucha contra el SARM conlleva un descenso paralelo de la incidencia de otros multirresistentes.

Sin embargo, aunque todos los autores coinciden en la necesidad de la detección precoz del SARM, no existe un consenso claro sobre cómo debe llevarse a cabo. ¿Debemos realizar test microbiológicos de despistaje a todos los pacientes al ingreso en UCI?. Mientras esperamos los resultados de estos test, ¿debemos aislar a estos enfermos?. ¿Es mejor aplicar "despistaje guiado" sólo a los pacientes con claros factores de riesgo?.

Todavía existe un gran debate sobre la utilidad de instaurar un programa de vigilancia activa frente a SARM a nivel hospitalario, especialmente si es universal, entendido no como un "screening" aislado sino dentro de un paquete de medidas completo. Aunque la mayoría de los expertos<sup>95</sup> aceptan su idoneidad en lugares o situaciones de alto riesgo, como en UCI o en brotes epidémicos, el coste-efectividad (sobre todo en unidades con baja prevalencia de SARM), el consumo de recursos de laboratorio, la falta de evidencia robusta en cuanto a la política de descolonización y los efectos negativos que el aislamiento tiene sobre los pacientes obliga a ser cautos en cuanto a su recomendación.

Además, existen otros factores que influyen en la discusión científica sobre el despistaje del SARM<sup>96</sup>: las diferentes situaciones epidemiológicas entre países, regiones e incluso hospitales, los cambios microbiológicos con las nuevas resistencias y el aumento del SARM comunitario, las dudas sobre cuál es la mejor estrategia para el control del microorganismo o el papel de los profesionales sanitarios en cuanto al cumplimiento de las recomendaciones y el liderazgo en los programas de control del SARM. Tal y como recomiendan algunos autores, parece deseable que en lugar de la vigilancia universal, pudiera instaurarse un "screening" selectivo basado en la prevalencia local de SARM, los factores de riesgo para la colonización/infección por SARM y la vulnerabilidad de la población al SARM, ponderando los efectos negativos del aislamiento en cada caso<sup>95</sup>.

Para ello no sólo debemos detectar los principales factores de riesgo, también debemos encontrar la manera de identificar cuáles son los pacientes de alto riesgo para estar colonizados o infectados por SARM, para proceder a su aislamiento precoz al menos mientras obtenemos los resultados de los cultivos de confirmación. Existen en la literatura algunos estudios que se han centrado en el estudio de los factores de riesgo para SARM hospitalario. Sin embargo, la mayoría hacen referencia a población hospitalaria en general y pocos a pacientes críticos en particular. Tampoco analizan al SARM de forma global, sino centrados en patologías, generalmente infecciosas, específicas. Entre los principales factores descritos en la literatura, se encuentran los detallados en la Tabla 2:



**Tabla 2: Principales Factores de Riesgo para Colonización / Infección por SARM descritos en la literatura (multivariable o caso-control). Para cada factor se describe el número de veces en los que se repite así como las referencias bibliográficas**

(SNG: sonda nasogástrica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Diabetes Mellitus, ADVP: adicto a droga por vía parenteral)

FACTORES DE RIESGO	NÚMERO DE ARTÍCULOS EN LOS QUE APARECE EL FACTOR EN LA LITERTURA										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Hospitalización previa	1	2	3	4	5	7	8	10	11	16	21
Colonización previa	1	9	10	12	13	14	15	16	17	18	
Antibióterapia previa	1	5	7	11	20						
Cirugía previa	2	6	7	9	11						
Catéter venoso central	1	5	7	8	23						
Úlcera en piel	1	4	9								
Intubación/Ventilación M	7	9	22								
Edad avanzada	2	9	10								
Heridas abiertas	2	7									
Quemados	7	11									
Presión de Colonización	5	19									
Duración estancia en UCI	5	7									
Traumatizados	7	11									
Esteroides	7	11									
SNG	4	16									
EPOC	10	16									
DM	1	16									
Ingreso previo en UCI	2										
Celulitis	1										
Centros de larga estancia	24										
ADVP	3										
Endocarditis	3										
Trasplante órganos	4										
Hemodiálisis	12										

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
1	Tacconelli et al. J Antimicrob Chemother 2004 <sup>97</sup>
2	Lucet et al. Arch Intern Med 2003 <sup>98</sup>
3	Charlebois et al. Clin Infect Dis 2002 <sup>99</sup>
4	Goetz et al. Infect Control Hosp Epidemiol 1999 <sup>100</sup>
5	Oztoprak et al. Am J Infect Control 2006 <sup>101</sup>
6	Wibbenmeyer et al. J Burn Care Res. 2009 <sup>102</sup>
7	Yamakawa et al. BMC Infect Dis 2011 <sup>103</sup>
8	Harinstein et al. J Hosp Infec 2011 <sup>104</sup>
9	Honda et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 <sup>105</sup>
10	Creamer E et al. Am J Infect Control 2012 <sup>106</sup>
11	Graffunder et al. J Antimicrob Chemother 2002 <sup>107</sup>
12	Lee et al. Infect Dis Clin N Am 2011 <sup>95</sup>
13	Olchanski et al. Inf Cont Hosp Epidemiol 2011 <sup>80</sup>
14	Harinstein et al. Journal of Hospital Infection 2011 <sup>104</sup>
15	David et al. Clin Microbiol Rev. 2010 <sup>108</sup>
16	Warren et al. Inf Cont Hosp Epidemiol 2006 <sup>109</sup>
17	Milstone et al. Clin Infect Dis. 2011 <sup>110</sup>
18	Rodríguez-Baño et al. Enf Inf Microbiol Clin 2008 <sup>111</sup>
19	Ajao et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011 <sup>112</sup>
20	Tacconelli et al. J Antimicrob Chemother. 2008 <sup>113</sup>
21	Furuno et al. Am J Infect Control 2004 <sup>114</sup>
22	Wang et al. J Crit Care 2011 <sup>115</sup>
23	Millan et al. Enf Inf Microbiol Clin 2010 <sup>116</sup>
24	García-García et al. Enf Inf Microbiol Clin 2011 <sup>117</sup>

## ¿CÓMO IDENTIFICAR A LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA ESTAR COLONIZADOS O INFECTADOS POR SARM?

Existen en la actualidad diversos métodos microbiológicos para la detección de SARM, algunos de ellos, como las técnicas de PCR en tiempo real, pueden detectar la presencia del patógeno en pocas horas. Sin embargo, problemas inherentes a la propia técnica, la posibilidad de que la cantidad de ADN conseguido sea inferior al umbral de detección o la elección del lugar de dónde obtener la muestra <sup>118</sup>, además del alto coste de la misma, invitan a restringir su uso lo máximo posible. Por ello, se siguen buscando herramientas sencillas y de bajo coste para tratar de identificar a los pacientes de alto riesgo y proceder a su aislamiento, confirmando la presencia de SARM con técnicas más complejas y costosas.

Uno de los métodos más utilizados para intentar conocer el estado de colonización / infección por SARM es el estudio de los factores de riesgo y, más recientemente, la construcción de modelos probabilísticos basados en dichos factores. En cuanto respecta al SARM en las UCI, no existe hasta la fecha ningún modelo predictivo plenamente eficaz basado en factores de riesgo efectivo para pacientes críticos. Se describen con más detalle en el apartado de la discusión, relacionándolos con nuestros resultados, los estudios en la literatura que intentan predecir la presencia de SARM. Sin embargo, o bien no se realizan en pacientes críticos, o se estudian subpoblaciones demasiado concretas, o el tamaño muestral es pequeño, o el modelo predictivo no es validado posteriormente. Además, se consiguen valores de sensibilidad que, aunque óptimas en las plantas de hospitalización, puede que sean insuficientes en nuestros pacientes críticos. Las connotaciones particulares de las UCI, hacen que la sensibilidad necesaria de estas pruebas de “*screening*” deba ser mucho mayor que en las plantas, ante la grave repercusión de los falsos negativos y el amplio número de portadores asintomáticos.

Por todo ello, es necesario intentar encontrar un modelo predictivo basado en factores de riesgo obtenidos de una población de enfermos críticos, con un amplio tamaño muestral. Además, si pretendemos que el modelo pueda traspasar la barrera de lo teórico y aplicarse en la realidad diaria de las UCI de forma universal, se debe utilizar una población de críticos sin seleccionar, con factores de riesgo que sean fácilmente identificables (sin tener que recurrir a la consulta de archivos que puede no estén disponibles en el momento del ingreso), con una sensibilidad y especificidad suficientes (al menos la primera) y que pueda ser validado en una población real de pacientes críticos. La presente tesis doctoral intenta aplicar todos estos criterios para encontrar el mejor modelo predictivo posible tanto para el SARM como para cualquier multirresistente en general, ya que la coexistencia de varios patógenos en un mismo paciente como el que compartan múltiples factores de riesgo comunes, son fenómenos demostrados.

# OBJETIVOS

---



**OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Encontrar un modelo predictivo tanto para la colonización y/o infección por MRSA de forma exclusiva como para la producida por cualquier patógeno multirresistente (PMR), al ingreso en UCI y basado exclusivamente en factores de riesgo clínicos y demográficos fáciles de obtener por el clínico

**OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Realizar un estudio descriptivo de la prevalencia, incidencia, índices de gravedad, estancia y otros datos clínicos y demográficos, de los pacientes infectados y/o colonizados por SARM ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas durante los años 2006-2010.

- Estudiar el grado de multicolonización en los enfermos críticos, tanto de forma independiente como en su relación con el SARM.

- Identificar los factores de riesgo independientes para la colonización/infección por SARM en el paciente crítico independientemente si se ya encuentra presente al ingreso o se desarrolla durante la estancia en UCI.

- Identificar los factores de riesgo independientes para la colonización/infección por SARM o por cualquier PMR en el momento del ingreso en UCI para el desarrollo los modelos predictivos.

- Validar los modelos predictivos con una población real de pacientes críticos y establecer la potencia del mismo, especialmente a su interés como prueba de despistaje.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---





Se analizan datos obtenidos a través de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, en el que se ha incluido a los pacientes ingresados en las UCI participantes en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN-HELICS) durante los meses de Abril, Mayo y Junio de los años 2006, 2007, 2008, 2009 y 2010.

### ESTUDIO NACIONAL DE VIGILANCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN UCI

El Registro ENVIN-UCI (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI) nace en el seno del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) en 1994 con unos objetivos entre los que figuran<sup>119</sup>:

- 1 - Conocer las tasas de infecciones más relevantes en las UCI, como las relacionadas con instrumentación, que puedan ser comparables entre diferentes unidades y tipos de pacientes.
- 2 - Conocer las tendencias de la microbiota infectante y de sus patrones de sensibilidad/resistencia en cada unidad.
- 3 - Comparar la evolución del consumo de antibióticos en UCI.
- 4 - Proporcionar una herramienta a cada unidad para mantener su propio sistema de vigilancia en el tiempo de acuerdo con sus necesidades o sus pretensiones.

En el año 2004 el registro se modificó para converger con el proyecto europeo HELICS (Hospital In Europe Link for Infection Control through Surveillance), pasándose a denominar desde entonces a todo el programa ENVIN-HELICS (a partir de esta línea, se denominará simplemente ENVIN).

Martes, 4 de Septiembre de 2012

**Usuario**  
0461  
**Centro**  
Hospital General Yagüe

**PAGINA INICIAL ENVIN-HELICS**

**ENVIN-HELICS**

- Datos del Usuario
- Descargas
- Tabla Mensual Factores
- Ingresos Pacientes
- Validación de Datos
- Importar Datos Unidad
- Informes
- BACTERIEMIA ZERO**
- Check-List
- Programa de Seguridad
- Informes
- NEUMONÍA ZERO**
- Programa de Seguridad
- Informes
- Desconectar

**MENSAJES (3)**

**Web optimizada para el navegador Internet Explorer**  
Pueden producirse alteraciones si se utilizan otros navegadores

Ya se pueden emitir diplomas de los cursos de formación en NZ y BZ.  
[Se accede desde la página 'Datos del usuario'](#)

En la página de descargas se puede obtener una relación de los títulos y autores de las comunicaciones presentadas a los congresos de SEIMC y SEMICYUC

**Año seleccionado:** 2010

[Ayuda](#)

**Buscar fichas de ingresos ya introducidos**

Periodo Estudio:  Año completo:  Nº de Historia exacto:

NHC:

Fecha Ingreso UCI:  Fecha Final Ingreso UCI:

Fecha Ingreso Hospital:  Fecha Final Ingreso Hospital:

Tipos de ingresos: Ambos Tipo de Envin: Todos

**Resultados de la búsqueda** Total Nº de Ingresos por pagina: 25 Pagina: 2/13 Ingresos: 302

Ficha completa	Tipo Envin	F. Ingreso UCI	Nº Habitación	Fecha Alta UCI	NHC	Iniciales	Fecha Nacimiento	Edad	Sexo	Diagnóstico	Borrar
✓	C	28/06/2010	AH	01/07/2010	231624	VMM	17/09/1932	77	H	Arritmias (inc. bloqueo auriculo ventricular)	
✓	C	28/06/2010		29/06/2010	303160	DCG	28/09/1995	14	H	Postoperados neurológicos	
✓	C	28/06/2010	APACHE	01/07/2010	308080	LHR	01/01/1932	78	M	Infarto agudo de miocardio complicado	
✓	C	28/06/2010	APACHE-FR	04/07/2010	113349	VAA	15/11/1934	75	M	Infarto agudo de miocardio complicado	
✓	C	27/06/2010	APACHE-FR	29/06/2010	151697	EGA	15/02/1931	79	H	Infarto de miocardio (I. ARRIT)	
✓	C	27/06/2010	AH	02/07/2010	153381	GAL	23/04/1932	78	M	Accidente vascular cerebral	
✓	C	27/06/2010		29/06/2010	301538	JIDA	24/11/1954	55	H	Otros postoperados	
✓	C	27/06/2010	AH	29/06/2010	457985	PCD	18/09/1976	33	M	Diselectroliternias	
✓	C	27/06/2010		29/06/2010	358791	NIQ	26/03/1948	62	H	Shock séptico	
✓	C	25/06/2010		29/06/2010	404009	AMA	09/12/1963	46	H	Accidente vascular cerebral	
✓	C	25/06/2010	APACHE	26/06/2010	310716	MRS	08/08/1952	57	H	Infarto de miocardio (I. ARRIT)	
✓	C	25/06/2010		28/06/2010	289038	SGD	18/08/1931	78	H	Otros postoperados	
✓	C	24/06/2010		26/06/2010	205449	CEI	01/11/1957	52	H	Infarto agudo de miocardio complicado	
✓	C	24/06/2010		03/07/2010	457925	CAM	13/03/1988	22	H	Lesión medular	
✓	C	24/06/2010	APACHE-FR	25/06/2010	457660	AAM	06/06/1992	18	H	Postoperados neurológicos	
✓	C	23/06/2010		25/06/2010	301538	JIDA	24/11/1954	55	H	Otros postoperados	
✓	C	22/06/2010	AH	25/06/2010	27627	VPB	26/02/1922	88	M	Arritmias (inc. bloqueo auriculo ventricular)	
✓	C	22/06/2010		25/06/2010	26029	TVS	04/08/1948	61	M	Arritmias (inc. bloqueo auriculo ventricular)	
✓	C	21/06/2010	AH-ABS	23/06/2010	37266	JASS	01/11/1939	70	H	Otros postoperados	
✓	C	21/06/2010	HC-AB	26/06/2010	306345	IPM	14/12/1927	82	M	Shock séptico	
✓	C	21/06/2010	AH	22/06/2010	457624	HPG	15/10/1963	46	H	Arritmias (inc. bloqueo auriculo ventricular)	
✓	C	21/06/2010	HC - AB	01/07/2010	337306	PIA	02/06/1942	68	H	Insuficiencia respiratoria de otras causas	
✓	C	21/06/2010		23/06/2010	6671	TGC	26/11/1948	61	M	Angor inestable	
✓	C	20/06/2010	HC-ITU?	24/06/2010	457804	DHG	04/08/1944	65	M	Edema agudo de pulmón cardiogeno	
✓	C	20/06/2010	HC - APACH	30/06/2010	181975	JLP	25/03/1924	86	H	Infarto agudo de miocardio complicado	

Soporte: [envin-helics@vhebron.net](mailto:envin-helics@vhebron.net) V 6.0 Desconectar

Figura 28: Página inicial del Registro ENVIN-HELICS. Disponible en

URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>

El ENVIN consiste en un registro on-line continuo, de participación voluntaria y multicéntrico de recolección de datos que se proporcionan de forma prospectiva orientado hacia la vigilancia de las infecciones nosocomiales en pacientes críticos ingresados en UCI, especialmente las relacionadas con dispositivos invasivos. El registro incluye información recogida desde el ingreso hasta el alta de los pacientes ingresados en las UCI españolas participantes (147, que suponen alrededor del 55% de todas las UCI del país -ver Tabla 3- ) durante más de 24 horas entre Abril y Junio. Todas las UCI participan en el estudio de forma voluntaria y se distribuyen uniformemente en el país, siendo entorno al 87% unidades mixtas médico-quirúrgicas<sup>120</sup>.

Los datos son recogidos usando una aplicación informática localizada en un servidor web corporativo (disponible en la página <http://hws.vhebron.net/envin-helics>). La base de datos que se genera (conjunto de tablas relacionadas entre sí, en structured query language -SQL- Server) contiene las tablas de datos y funciona en el mismo servidor. El programa dispone de sistemas de seguridad que obligan a cumplimentar las variables definidas como básicas e imposibilitan la introducción de valores ilógicos.

Las infecciones vigiladas incluyen la neumonía asociada a la ventilación mecánica, infección urinaria asociada a sonda vesical, bacteriemia asociada a catéter, bacteriemia primaria y bacteriemia secundaria a otro foco. Las definiciones de las infecciones recogidas en el ENVIN son aquellas establecidas por el registro europeo HELICS ([http://helics.univ-lyon1.fr/protocols/icu\\_protocol.pdf](http://helics.univ-lyon1.fr/protocols/icu_protocol.pdf)) e incluidas en el manual del registro ENVIN-HELICS, disponible en <http://hws.vhebron.net/ENVINhelics/Help/Manual.pdf>.

De acuerdo a los datos almacenados en la base, se publica un informe anual nacional y cada UCI participante tiene los datos propios de su unidad disponibles y actualizados permanentemente, tanto para su propia vigilancia microbiológica como para poder establecer comparativas con los valores medios nacionales.

Todos los datos incluidos en el registro son introducidos y validados por médicos intensivistas encargados de la vigilancia de la infección nosocomial en sus respectivas unidades. Aunque estos especialistas en Medicina Intensiva, con especial interés y formación en las enfermedades infecciosas, registran de forma prospectiva las infecciones, no intervienen, en la mayoría de los casos, de forma directa en su diagnóstico, ya que la documentación del diagnóstico lo efectúa el intensivista responsable del paciente. Sin embargo sí que validan dichos diagnósticos antes de introducirlos en la base de datos.

Martes, 4 de Septiembre de 2012

**Usuario**  
0461  
**Centro**  
Hospital General Yagüe  
**Tipo ENVIN**  
COMPLETO  
[FICHA DEL INGRESO](#)

---

INFECCIONES   ANTIBIOTICOS   FACTORES DE RIESGO   FICHA COMPLETA:  SI  NO

Salir   Nuevo ingreso   Guardar cambios   Imprimir Ficha   Ayuda

**NHC:**    **FECHA INGRESO HOSPITAL:**    
**INICIALES:**    **FECHA INGRESO UCI:**    
**FECHA NACIMIENTO:**    **FECHA ALTA UCI:**    
**EDAD:**    **FECHA ALTA HOSPITAL:**    
**SEXO:**  Hombre  Mujer   **EXITUS:**  No  Si   **FECHA:**    
**Nº HABITACIÓN:**

**DIAGNOSTICO**

Accidente vascular cerebral

**SAPS II y APACHE II**

SAPS II:  (Cálculo)   APACHE:  (Cálculo)

**GLASGOW**

Estimado:  (Previo a la administración de sedantes)

**ORIGEN DEL PACIENTE**

Unidad de hospitalización (mismo hospital u otro)   
 Otra UCI   
 Comunidad (de su propia casa, de urgencias o no)   
 Asilo, centro geriátrico, centro de larga estancia

**TIPO DE INGRESO**

Paciente médico   
 Cirugía programada   
 Cirugía urgente

**OTRAS CARACTERISTICAS**

Trauma  Si  No  
 Coronario  Si  No  
 ATB 48h previos al ingreso en UCI  Si  No

**CIRUGÍA PREVIA**

Cirugía en los 30 días previos al ingreso (Incluyendo la que motiva el ingreso en UCI)

**FACTORES DE RIESGO**

Cirugía urgente (durante la estancia en UCI)  Si  No  
 Inmunosupresión  Si  No  
 Neutropenia  Si  No  
 Inmunodeficiencia  Si  No  
 Derivación ventricular  Si  No  
 Depuración extrarenal  Si  No  
 Nutrición parenteral  Si  No  
 Trasplante de órgano sólido  Si  No

**COLONIZACIÓN / INFECCIÓN**

SARM (MRSA)  Previo  Durante  No  
 Enterococo resistente Vancomicina  Previo  Durante  No  
 Pseudomonas multirresistente.  Previo  Durante  No  
 Acinetobacter  Previo  Durante  No  
 Betalactamasa espectro extendido  Previo  Durante  No  
 Metalobetalactamasas (VIM,KPC, etc)  Previo  Durante  No  
 BGN multirresistente  Previo  Durante  No  
 Clostridium difficile  Previo  Durante  No  
 Tuberculosis  Previo  Durante  No

Soporte: [envin-helics@vhebron.net](mailto:envin-helics@vhebron.net)   [Abandonar sesión](#)

Figura 29 : Página para la Ficha de Ingreso del Registro ENVIN-HELICS. Disponible en URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>

Además, una vez finalizado el propio registro y de forma bianual, se realiza una **auditoría de calidad** por un grupo independiente de auditores, expertos en infecciones en el paciente crítico y con experiencia en el ENVIN, que asegura la veracidad los datos obtenidos. Estos auditores se desplazan a los hospitales auditados, escogidos al azar, y analizan las historias clínicas, resultados microbiológicos, tratamientos antibióticos... contrastando los hallazgos con los

datos que el responsable de la unidad introdujo en el registro ENVIN. Existe una buena correlación entre los datos registrados en el ENVIN y los validados por los auditores, con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo para la identificación de pacientes con alguna infección relacionada con dispositivo adquirida durante su estancia en UCI de 86.0%, 98.7%, 87.9% y 98.5% respectivamente y con un índice kappa de 0.85, lo que confirma la fiabilidad del registro ENVIN-HELICS<sup>120</sup>.

**Tabla 3: UCI participantes en el ENVIN-Helics**

LISTADO DE UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PARTICIPANTES EN EL REGISTRO ENVIN-HELICS	
1	Hospital de Traumatología Virgen del Rocío. Sevilla
2	Clínica Santa Isabel. Sevilla
3	Hospital de Valme. Sevilla
4	Hospital Virgen de la Macarena. Sevilla
5	Hospital General Carlos Haya. Málaga
6	Hospital Comarcal de la Axarquía. Vélez-Málaga. (Málaga)
7	Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
8	Hospital Universitario Médico Quirúrgico de Jaén (Compl. Hosp. de Jaén)
9	Hospital San Juan de la Cruz. Ubeda. (Jaén)
10	Hospital San Agustín. Linares. Jaén
11	Hospital Neurotraumatológico de Jaén
12	Hospital Universitario San Cecilio. Granada
13	Hospital Médico Quirúrgico Virgen de las Nieves (UCI). (Granada)
14	Centro Rehab. y Traumatología Virgen de las Nieves. Granada
15	Hospital General Básico de Baza. Granada
16	Hospital General Básico Santa Ana de Motril. (Granada)
17	Hospital Médico Quirúrgico Virgen de las Nieves (UC-UCC). (Granada)
18	Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
19	Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz
20	Hospital de Antequera. (Málaga)
21	Hospital Reina Sofía. Córdoba
22	Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. (Córdoba)
23	Hospital Infanta Margarita. Cabra. (Córdoba)
24	Hospital General Juan Ramón Jiménez. Huelva
25	Hospital de Riotinto. Huelva
26	Hospital Torrecárdenas. Almería
27	Hospital de Poniente. Almería
28	Hospital La Inmaculada. Huercal-Overa. (Almería)

29	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (U. Quirúrgica y U. Central)
30	Hospital Royo Villanova. Zaragoza
31	Hospital General San Jorge. Huesca
32	Hospital Obispo Polanco. Teruel
33	Hospital Central de Asturias (UCI 1)
34	Hospital Central de Asturias (HGA) (H.General)
35	Hospital Central de Asturias (INS)
36	Hospital de Cabueñes. Gijón. (Asturias)
37	Hospital de San Agustín. Avilés. (Asturias)
38	Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca
39	Hospital Son Llätzer. Palma de Mallorca
40	Fundación Hospital de Manacor. Mallorca
41	Clínica Rotger. Palma de Mallorca
42	Hospital Can Misses. Eivissa
43	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (U. Coronaria)
44	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (U. Neurotrauma)
45	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (U. Polivalente)
46	Hospital General Lanzarote (Hospital Dr. José Molina Orosa)
47	Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife
48	Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. Sta. Cruz de Tenerife
49	Virgen de la Salud. Toledo
50	Hospital Provincial de la Misericordia de Toledo
51	Hospital Ntra. Sra. del Prado. Talavera. (Toledo)
52	Hospital General de Albacete
53	Hospital Santa Bárbara. Puertollano. (Ciudad Real)
54	Hospital General de Ciudad Real (UCI-UC) 1
55	Hospital General Universitario de Guadalajara
56	Hospital Virgen de la Luz. Cuenca
57	Hospital Clínico Universitario. Valladolid
58	Hospital Clínico Universitario (UCI coronaria). Valladolid
59	Hospital Virgen de la Vega. Salamanca
60	Hospital Clínico de Salamanca
61	Hospital General Santa Bárbara de Soria
62	Hospital General de Segovia
63	Hospital General Yagüe. Burgos
64	Hospital de León (UCI, UCC y U. Reanimación)
65	Complejo Hospitalario de Palencia (H.G. Río Carrión)
66	Hospital Virgen de la Concha. Zamora
67	Hospital General d'Hospitalet (Creu Roja) (Unitat Semis). (Barcelona)
68	Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallés. (Barcelona)
69	Hospital General Vall d'Hebron (UCI). Barcelona

70	Hospital de Traumatología Vall d'Hebron (UCI y U. Quemados). Barcelona
71	Hospital General Vall d'Hebron (UPCC). Barcelona
72	Hospital Clínic (UCI Quirúrgica). Barcelona
73	Hospital Asepeyo. Sant Cugat del Vallés. (Barcelona)
74	Hospital Santa Creu i Sant Pau (U. Polivalente). Barcelona
75	Hospital del Mar. Barcelona
76	Hospital del Sagrat Cor. Barcelona
77	Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. (Barcelona)
78	Hospital de Bellvitge (UCC). L'Hospitalet de Llobregat. (Barcelona)
79	Hospital de Barcelona (SCIAS). Barcelona
80	Hospital General d'Hospitalet (Creu Roja). (Barcelona)
81	Hospital Mutua de Terrassa. (Barcelona)
82	Hospital de Terrassa. (Barcelona)
83	Consorti Sanitari de Mataró. (Barcelona)
84	Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi. Sant Joan Despí. (Barcelona)
85	Hospital Sant Joan de Deu (Fundació Althaia). Manresa. (Barcelona)
86	Hospital Comarcal de Igualada. (Barcelona)
87	Hospital General de Granollers. (Barcelona)
88	Clínica Girona
89	Hospital Universitari Josep Trueta. Girona
90	Hospital Arnau de Vilanova. Lleida
91	Hospital Universitari de Sant Joan. Reus. (Tarragona)
92	Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. (Tarragona)
93	Hospital de Meritxell. Escaldes-Engordany. Andorra
94	Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres
95	Complejo Hospitalario San Millán San Pedro. Logroño
96	Hospital Clínico Universitario de Santiago (UCI). (A Coruña)
97	Hospital Arquitecto Marcide. El Ferrol. (A Coruña)
98	Complejo Hospitalario de Ourense (Hospital Sta. M <sup>a</sup> Nai)
99	Hospital Montecelo. Pontevedra
100	Hospital Xeral Cies. Vigo. (Pontevedra)
101	Hospital Povisa. Vigo. (Pontevedra)
102	Hospital Meixoeiro. Vigo. (Pontevedra)
103	Hospital Meixoeiro (UCC). Vigo. (Pontevedra)
104	Hospital Clínico Universitario San Carlos (U. Médico-Quirúrgica). Madrid
105	Fundación Jiménez Díaz. Madrid
106	Clínica Puerta de Hierro. Madrid
107	Hospital Clínico Universitario San Carlos (U. Cardiovascular). Madrid
108	Hospital Moncloa. Madrid
109	Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
110	Hospital General. Móstoles. (Madrid)

111	Hospital del Henares. (Madrid)
112	Hospital de Getafe (Polivalente). (Madrid)
113	Hospital Infanta Cristina de Parla. (Madrid)
114	Hospital de la Princesa (UCI Quirúrgica). Madrid.
115	Hospital de la Princesa. Madrid.
116	Hospital Fuenlabrada. Madrid
117	Hospital de Sureste. Arganda del Rey. (Madrid)
118	Hospital del Tajo. Aranjuez. (Madrid)
119	Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. (Madrid)
120	Hospital Infanta Leonor. (Madrid)
121	Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia
122	Hospital Morales Meseguer. Murcia
123	Hospital Santa María del Rosell. Cartagena. (Murcia)
124	Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia
125	Hospital Rafael Méndez. Lorca. (Murcia)
126	Hospital de Navarra. Pamplona
127	Hospital García Orcoyen. Estella / Lizarra. (Navarra)
128	Hospital General La Fe. Valencia
129	Hospital Arnau de Vilanova. Valencia
130	Hospital Doctor Peset. Valencia
131	Hospital de Sagunto. Valencia
132	Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia
133	Hospital de Torrevieja Salud. Alicante
134	Hospital General Universitario de Alicante (UCI)
135	Hospital de Sant Joan. Alicante
136	Hospital General de Castellón
137	Hospital Comarcal de Vinaròs. (Castellón)
138	Hospital de Txagorritxu. Vitoria
139	Hospital Donostia (Ntra. Sra. de Aránzazu). Donostia. (Gipuzkoa)
140	Hospital de Basurto. Bilbao. (Bizkaia)
141	Hospital de Galdakao. Galdácano. (Bizkaia)
142	Hospital de Cruces. Baracaldo. (Bizkaia)
143	Santa María de la Asunción (UMI). Tolosa. (Gipuzkoa)
144	Hospital de Galdakao. Galdácano (U. Reanimación). (Bizkaia)
145	Hospital Marqués de Valdecilla (UCI 1). Santander
146	Hospital Marqués de Valdecilla (UCI 2 Politrauma). Santander
147	Hospital Marqués de Valdecilla (UCI 3). Santander
<b>TOTAL: 151 unidades (4 UCI agregadas)</b>	



## **DIAGNÓSTICO DE INGRESO EN UCI**

El Registro ENVIN-HELICS incluye todo tipo de UCI desde las polivalentes a las más específicas. Por lo tanto los diagnósticos de los pacientes ingresados en UCI abarcan todo el espectro de patologías del enfermo crítico. En concreto se codifican los siguientes diagnósticos al ingreso:

**Tabla 4: Patologías codificadas en el estudio ENVIN-HELICS**

**(SNC: sistema nervioso central, SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo, TCE: traumatismo craneoencefálico)**

CARDIOCIRCULATORIO	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infarto de miocardio</li> <li>- Angor estable</li> <li>- Angor inestable</li> <li>- Infarto agudo de miocardio complicado</li> <li>- Arritmias (inc. bloqueo atrio-ventricular)</li> <li>- Insuficiencia cardiaca congestiva</li> <li>- Edema agudo de pulmón cardiogénico</li> <li>- Parada cardiorrespiratoria</li> <li>- Crisis hipertensivas (incluida eclampsia)</li> <li>- Shock hipovolémico</li> <li>- Shock cardiogénico sin infarto</li> <li>- Shock séptico</li> <li>- Postoperatorio cirugía cardiaca</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Politraumatismo sin trauma craneal</li> <li>- Shock anafiláctico</li> <li>- Otros (pericarditis...etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accidente vascular cerebral</li> <li>- Coma estructural no tóxico</li> <li>- Traumatismo craneoencefálico</li> <li>- TCE y otros traumas asociados</li> <li>- Postoperados neurológicos</li> <li>- Intoxicaciones farmacológicas</li> <li>- Tétanos</li> <li>- Guillain-Barré y otros síndromes neuromusculares</li> <li>- Convulsiones</li> <li>- Meningitis, encefalitis y abscesos en SNC</li> <li>- Otros sistema nervioso central</li> <li>- Sobredosis</li> </ul>
	RENAL
RESPIRATORIO	DIGESTIVO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuf. resp. crónica reagudizada - EPOC</li> <li>- Insuficiencia respiratoria aguda y S.D.R.A.</li> <li>- Asma</li> <li>- Insuficiencia ventilatoria post-anestésica</li> <li>- Tromboembolia pulmonar</li> <li>- Neoplasias operadas o no</li> <li>- Neumonía, bronconeumonía o infección</li> <li>- Postoperados tórax</li> <li>- Insuficiencia respiratoria de otras causas</li> <li>- Traumatismo torácico</li> <li>- Otros (laringuectomías...etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatopatía crónica descompensada</li> <li>- Pancreatitis</li> <li>- Peritonitis</li> <li>- Fístulas digestivas</li> <li>- Hemorragia digestiva alta</li> <li>- Hepatitis</li> <li>- Postoperados neoplasias esofágicas</li> <li>- Postoperados resección intestinal</li> <li>- Otros postoperados</li> <li>- Traumas abdominales</li> <li>- Otros digestivo</li> </ul>
TRANSPLANTES	METABÓLICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trasplante de pulmón</li> <li>- Trasplante de riñón</li> <li>- Trasplante de hígado</li> <li>- Trasplante de corazón</li> <li>- Trasplante de órganos hematopoyéticos</li> <li>- Otros trasplantes</li> <li>- Otro diagnóstico o desconocido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descompensación diabética</li> <li>- Deshidratación</li> <li>- Diselectrolitemias</li> <li>- Nutrición parenteral</li> <li>- Otros (incluye endocrinopatías)</li> </ul>
HEMATOLÓGICO	TRAUMATOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coagulación intravascular</li> <li>- Otros hematológico</li> <li>- SIDA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lesión medular</li> <li>- Traumatismo facial</li> </ul>

## PRINCIPALES ASPECTOS METODOLÓGICOS

### *ÁMBITO DEL ESTUDIO*

Como se ha comentado anteriormente, el ENVIN es un programa de ámbito nacional, al igual que el presente trabajo, habiendo incluido en el estudio pacientes críticos adultos de cualquier UCI española que quisiera participar de forma voluntaria.

### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES*

En el registro se han analizado de forma continua todos los pacientes adultos ingresados en UCI más de 1 día (cuando la diferencia entre la fecha de alta menos la de ingreso es superior a 24 horas) desde el 1 de Abril al 30 de Junio de los años 2006, 2007, 2008, 2009 y 2010.

### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES*

Pacientes ingresados menos de 24 horas, o que hayan ingresado antes de la fecha de inicio del registro y se encuentren en UCI durante el mismo. Aunque desde el año 2012-2013 diversas UCI pediátricas se han incorporado al registro, en este trabajo sólo se incluyen pacientes adultos.

### *SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES*

El seguimiento se realiza hasta el alta de UCI o hasta un máximo de 30 días de estancia en la misma.

## VARIABLES OBJETO DE ESTUDIO

### *- VARIABLES INDEPENDIENTES*

- 1) **Fecha de ingreso, fecha de alta y días de estancia en UCI**
- 2) **Edad**
- 3) **Sexo**
- 4) **Comunidad Autónoma:** en la que se encuentra la UCI en la que ingresa el paciente
- 5) **Enfermedad de base o tipo de admisión.**

- **Paciente médico:** sin cirugía previa al ingreso.

- **Paciente quirúrgico:** se considera paciente quirúrgico a la suma de los asignados a cirugía programada y cirugía urgente.

- **Cirugía programada:** Cuando la cirugía fue programada por lo menos con 24 horas antes de antelación en los 7 días previos al ingreso en UCI.

- **Cirugía urgente:** cuando la cirugía se realizó dentro de las primeras 24 horas de su indicación. Incluye los pacientes que requiriendo cirugía urgente, ingresan en UCI para su estabilización pre-operatoria y/o control postoperatorio.

- **Paciente traumatológico:** como consecuencia de un traumatismo abierto o cerrado en un paciente con o sin intervención quirúrgica.

- **Paciente coronario:** Incluye todas las enfermedades coronarias agudas no quirúrgicas.

**6) APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II):** Se trata de un sistema de clasificación de gravedad de pacientes críticos, que además permite calcular una tasa de muerte predicha para un determinado paciente<sup>121;122</sup>. A partir de los peores valores obtenidos en las primeras 24 horas de su ingreso en UCI, en 12 mediciones fisiológicas de rutina, se obtiene un número entero de 0 a 71.

**7) Cirugía urgente (durante la estancia en UCI):** Se considera cirugía urgente la realizada en las 24 horas desde su indicación. No se incluyen en este apartado las técnicas de implantación de marcapasos o de catéteres de control de presión intracraneal.

**8) Origen del paciente:** en función de dónde provenga el paciente, se agrupan en cuatro grupos:

- Pacientes que provienen de una **unidad de hospitalización** del propio hospital o de otro centro (planta de hospitalización).

- Pacientes que provienen de **otra UCI**.

- Pacientes que provienen de la **comunidad** (de su propio domicilio, bien sea a través de Urgencias o no).

- Pacientes que provienen de un **asilo**, centro geriátrico o centro de larga estancia.

**9) Ventilación mecánica invasiva:** pacientes tratados con un respirador a través de una vía aérea artificial (tubo oro-nasotraqueal o traqueotomía).

**10) Pacientes con CVC (catéter venoso central):** Se considera catéter central cualquier catéter localizado en grandes venas con independencia de su uso. Quedan incluidos los tipo "drum o PICC" canalizados por vía basilica o cefálica (llamados catéteres centrales de inserción periférica), así como las sondas de marcapaso transitorio canalizadas de forma

independiente. Se define catéter venoso central al catéter intravascular que llega o está cerca de la cavidad cardiaca o está dentro de uno de los grandes vasos que se usan para infusión, extracción de sangre o monitorización hemodinámica. Se consideran grandes vasos para el propósito de notificar infecciones por CVC: vena cava superior, vena cava inferior, venas braquiocefálicas, vena yugular interna, vena ilíaca externa, y la vena femoral común.

- 11) Pacientes con SU (sonda urinaria):** se considerará sonda urinaria tanto las insertadas por vía transuretral como por talla vesical o nefrostomía.
- 12) Pacientes con inmunosupresión:** Cuando el paciente ha recibido tratamiento que disminuye la resistencia a la infección, p. ej. inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides durante un período largo de tiempo y esteroides a altas dosis o tiene una enfermedad suficientemente avanzada como para suprimir las defensas contra la infección, p. ej. leucemia o linfoma.
- 13) Pacientes con neutropenia:** Recuento de neutrófilos  $\leq 500$  por ml.
- 14) Pacientes con inmunodeficiencia:** Cuando el paciente ha sido diagnosticado de infección por VIH u otra inmunodeficiencia congénita u adquirida.
- 15) Pacientes con antibiótico previo:** Cuando el tratamiento antibiótico se administró en las 48 horas previas al ingreso en UCI y/o durante los primeros dos días de estancia en UCI para el tratamiento de un proceso infeccioso presente en el ingreso en UCI. Se excluyen los antimicrobianos administrados de forma profiláctica, decontaminación digestiva selectiva (DDS) o tratamientos locales.
- 16) Pacientes con nutrición parenteral:** todos los casos en los que el enfermo haya recibido nutrición parenteral durante más de 5 días consecutivos. Se entiende por nutrición parenteral a la administración de al menos dos de los tres elementos de perfusión endovenosa (proteínas, grasas o azúcares).
- 17) Pacientes con derivación ventricular:** pacientes portadores de derivaciones ventriculares no permanentes
- 18) Pacientes con depuración extrarrenal:** Pacientes en los que se emplee sistemas de depuración renal sanguínea (no peritoneal) sea intermitente o continua (diálisis convencional, hemodiafiltración, etc.) y por cualquier acceso venoso u arterial (veno-venoso o arteriovenoso).
- 19) Pacientes con ventilación mecánica NO invasiva:** pacientes tratados con un respirador sin el uso de una vía aérea artificial.
- 20) Pacientes con vía aérea artificial:** pacientes intubados oro/nasotraquealmente o con traqueostomía en el momento de recogida de datos, independientemente si están siendo ventilados artificialmente o no.

- 21) Pacientes con catéter arterial:** portadores de catéter intra-arterial invasivo.
- 22) Pacientes con nutrición enteral**
- 23) Pacientes con sonda nasogástrica (SNG)**
- 24) Pacientes con infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ):** según criterios CDC<sup>123</sup>
- 25) Pacientes con infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ):** según criterios CDC<sup>123</sup>
- 26) Pacientes con infección cutánea - tejidos blandos (ICTB):** según criterios de CDC<sup>123</sup>
- 27) Definición de la multirresistencia:** la sensibilidad de los patógenos identificados como causantes de las infecciones a los distintos antibióticos se realizó siguiendo las recomendaciones (método y valores) del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1995), que se especifican en las respectivas fichas técnicas.
- 28) Pacientes colonizados/infectados por *Acinetobacter*:** Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado colonización o infección por *Acinetobacter spp.* resistente a carbapenem durante su estancia en la UCI. En el año 2010 se diferencia que esta colonización o infección sea previa al ingreso o durante la estancia en UCI. La C/I previa al ingreso se define como la identificada forma previa o en las primeras 48 horas de ingreso en UCI.
- 29) Pacientes colonizados/infectados por BLEES - Betalactamasa de espectro extendido.** Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado colonización o infección por microorganismos productores de betalactamasa de espectro extendido durante su estancia en la UCI. En el año 2010 se diferencia que esta colonización o infección sea previa al ingreso o durante la estancia en UCI. La C/I previa al ingreso se define como la identificada forma previa o en las primeras 48 horas de ingreso en UCI.
- 30) Pacientes colonizados /infectados por *Pseudomonas* multirresistente:** Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado colonización o infección por *Pseudomonas* con resistencia a 3 o más familias de antibióticos antipseudomona. En el año 2010 se diferencia que esta colonización o infección sea previa al ingreso o durante la estancia en UCI. La C/I previa al ingreso se define como la identificada forma previa o en las primeras 48 horas de ingreso en UCI.
- 31) Pacientes colonizados /infectados por ERV - Enterococo resistente a Vancomicina:** Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado colonización o infección por enterococo resistente a vancomicina durante su estancia en UCI. En el año 2010 se diferencia que esta colonización o infección sea previa al ingreso o durante la estancia en UCI. La C/I previa al ingreso se define como la identificada forma previa o en las primeras 48 horas de ingreso en UCI.

## - VARIABLES DE RESULTADO

- 1) **Pacientes colonizados/infectados por SARM:** Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado colonización o infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina durante su estancia en UCI. En el año 2010 se diferencia si ésta colonización o infección está presente al ingreso (patógeno aislado previamente o antes de pasadas 48 horas de ingreso en UCI) o se ha producido durante la estancia en UCI.
- 2) **Pacientes colonizados /infectados por cualquier multirresistente:** cuando el paciente haya presentado colonización o infección por cualquier multirresistente de los anteriormente descritos. En el año 2010 se diferencia si ésta colonización o infección está presente al ingreso (patógeno aislado previamente o antes de pasadas 48 horas de ingreso en UCI) o se ha producido durante la estancia en UCI.
- 3) **Exitus:** mortalidad bruta. La que se produce durante la estancia en UCI por cualquier motivo.

Martes, 4 de Septiembre de 2012

**Usuario**  
0461  
**Centro**  
Hospital General Yagüe

**ANTIBIOGRAMA**

Volver   Guardar cambios   Eliminar antibiograma   Imprimir

NHC: 386109   Fecha Ingreso UCI: 22/06/2011   Fecha Ingreso Hospital: 22/06/2011

Infección: Traqueobronquitis  
Fecha Infección: 07/07/2011  
MicroOrganismo: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente  
Grupo Germen: Estafilococos

	Sensible	Resistente	No realizado
* Oxacilina-Meticilina	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
* Vancomicina	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Teicoplanina	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cotrimoxazol	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gentamicina	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rifampicina	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Levofloxacino	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Linezolid	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tigeciclina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Mupirocina	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Daptomicina	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* Obligatorio			

Figura 30: Página de registro de resistencia antibiótica para *S.aureus*. Disponible en URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>

## LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN

Aunque el estudio ENVIN-HELICS se centra en las infecciones relacionadas de forma directa con dispositivos y que se asocian con mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes críticos (neumonía relacionadas con ventilación mecánica, infecciones urinarias relacionadas con sonda uretral, bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares y bacteriemias secundarias), también se recogen todas las infecciones que afectan a los pacientes ingresados en las UCI participantes en el registro. Los criterios utilizados para el diagnóstico etiológico de estas infecciones son los publicados por los CDC, y se codifican según los siguientes diagnósticos:

- 1) Neumonía relacionada con ventilación mecánica o intubación
- 2) Infección urinaria relacionada con sonda uretral
- 3) Bacteriemia primaria
- 4) Bacteriemia secundaria a infección de catéter
- 5) Bacteriemia secundaria a infección respiratoria
- 6) Bacteriemia secundaria a infección urinaria
- 7) Bacteriemia secundaria a infección abdominal
- 8) Bacteriemia secundaria a infección del SNC
- 9) Bacteriemia secundaria a otros focos
- 10) Bacteriemia secundaria a infección de partes blandas
- 11) Infección de catéter vascular
- 12) Neumonía NO relacionada con ventilación mecánica o intubación
- 13) Infección urinaria NO relacionada con sonda uretral
- 14) Infección superficial de incisión quirúrgica
- 15) Infección profunda de incisión quirúrgica
- 16) Infección quirúrgica de órgano o espacio
- 17) Infección no quirúrgica del aparato digestivo
- 18) Peritonitis sin herida quirúrgica
- 19) Infección del aparato genital
- 20) Infección cutánea y de tejidos blandos
- 21) Infección ósea y de articulaciones
- 22) Infección ocular
- 23) Infección de oído
- 24) Infección de nariz y senos
- 25) Infección de faringe

- 26) Infección de boca
- 27) Flebitis o arteritis
- 28) Infección del sistema nervioso central
- 29) Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin criterios SIDA
- 30) Infección VIH con criterios SIDA
- 31) Tuberculosis pulmonar activa
- 32) Tuberculosis extrapulmonar activa
- 33) Síndrome febril tratado con antibióticos
- 34) Traqueobronquitis
- 35) Otra infección

Martes, 4 de Septiembre de 2012

**ENVIN HELICS**

Usuario: 0461  
Centro: Hospital General Yagüe

**INFECCIONES**

FICHA INGRESO    ANTIBIOTICOS    FACTORES DE RIESGO

Salir    Listado de infecciones    Nueva infección    Guardar cambios    Imprimir    Ayuda

NHC: 386109    Fecha Ingreso UCI: 22/06/2011    Fecha Ingreso Hospital: 22/06/2011

**Registro de Infecciones**

Seleccionar	Origen	Fecha infección	Localización de la infección	Muestra	Borrar
<input checked="" type="checkbox"/>	Intra UCI	07/07/2011	Traqueobronquitis	Si	<input type="checkbox"/>
			Pseudomonas aeruginosa	UFC 10 <sup>0</sup>	
			Staphylococcus aureus meticilín resistente	UFC 10 <sup>0</sup>	

Fecha de la infección:

**Origen de la Infección**

Comunitario     Intra UCI     Extra UCI     Otro hospital

**Respuesta Inflamatoria**

No     Sepsis     Sepsis grave     Shock séptico

Localización:

Bacteriemia:  Si     No

Muestra:

Dx. Clínico:

Exposición al factor de riesgo específico en las 48h. previas a la infección (NVM, IU-SU, BP-PC):  Si     No

¿Ha recibido tratamiento antibiótico para esta infección?  Si     No

¿El tratamiento es apropiado según el antibiograma?  Si     No     No aplicable

¿Se realizó ajuste del tratamiento antibiótico?  Si     No     No aplicable

Soporte: envin-helics@vhebron.net    Abandonar sesión

Figura 31: Página de registro de Infecciones en ENVIN-HELICS. Disponible en URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>



## METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

El presente trabajo tiene tres apartados claramente definidos desde el punto de vista estadístico para los cuales, a través de una base de datos prospectiva como es el registro ENVIN, se analizan las distintas variables como una cohorte retrospectiva (cohorte multipropósito) (Figura 32). El primer apartado lo constituye el estudio descriptivo de la colonización/infección por SARM en las UCI de nuestro país y la multicolonización por otros PMR. El segundo, la identificación de factores de riesgo independientes para la C/I por SARM en UCI tanto en el ingreso como durante la estancia en la unidad. Por último, el tercer apartado supone la creación de dos modelos predictivos: uno para detectar la presencia de SARM y otro para la de cualquier PMR, ambos al ingreso en UCI.

En el **estudio descriptivo** para la valoración de la situación del SARM en las UCI españolas tanto en conjunto como por Comunidades Autónomas, se analiza toda la población incluida en el estudio (n=69894) y se utilizan los indicadores recomendados en el documento de consenso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la de Medicina Preventiva, Salud pública e Higiene (SEMPSPH)<sup>101</sup>: El **porcentaje de infecciones por SARM** con respecto al total de infecciones por *S.aureus* ( $\text{N}^\circ$  de pacientes infectados por SARM  $\times$  100 /  $\text{N}^\circ$  infectados por *S.aureus*), la **Densidad de Incidencia** (Colonizados/Infectados por SARM  $\times$  1000 /  $\text{N}^\circ$  de Estancias) y la **Incidenia Acumulada** (Colonizados/Infectados por SARM  $\times$  100 /  $\text{N}^\circ$  de Ingresos).

Se expone la distribución de las distintas variables tanto en el global del estudio como por año. Las variables continuas se describen como media desviación estándar o como media y rango intercuartil si muestran una distribución asimétrica. Las variables categóricas se describen como frecuencias absolutas y porcentajes. La comparación de las características clínico-demográficas entre los colonizados o infectados y lo que no lo están se realiza a través de la t-Student (para variables continuas con distribución normal) y la  $\chi^2$  de Pearson para las variables categóricas.

Para la **identificación de factores de riesgo independientes para la C/I por SARM en UCI de forma conjunta tanto en el ingreso como durante la estancia en la unidad**, también se analiza toda la población incluida en el estudio (n=69894). Tras el análisis univariable se utiliza el modelo de regresión de Poisson que al igual que el resto de modelos de regresión, puede ser utilizado para realizar predicciones de riesgos (tasas en este caso, ya que trabajamos con densidad de incidencia al disponer de las estancias de los pacientes en UCI).

Finalmente, **para la creación de los modelos predictivos para el SARM y resto de PMR al ingreso en UCI**, se utilizan sólo los pacientes del año 2010 (n=16950), ya que es a partir de ese año cuando se empieza a diferenciar en la recogida de datos si la colonización o infección por el multirresistente fue previa al ingreso o adquirida durante la estancia en UCI. El proceso incluye en

primer lugar la creación de dos subpoblaciones al azar de similares características, por muestreo aleatorio simple, de tal forma que 2/3 de los pacientes del año 2010 (n=11998) se utilizan para el análisis y creación del modelo el tercio restante (n=4952) para la validación.

Posteriormente se realiza un análisis univariable que incluye a todas las variables de fácil obtención al ingreso del paciente en UCI para identificar variables pronóstico potenciales (conscientes de la existencia de múltiples estudios que no encuentran diferencias en lo que respecta a la capacidad predictiva si se eliminan factores de riesgo complejos, para hacer más sencilla la aplicación de los modelos en la práctica clínica<sup>124;125;126</sup>) excluyendo aquellas que no alcanzan la significación estadística ( $p < 0.05$ ). Estas variables de fácil obtención con plausibilidad clínica y clara asociación estadística en el univariable, se incluyen en el análisis multivariable. El modelo de regresión logística se ajusta excluyendo las variables para las que el estadístico  $\chi^2$  o el test de razón de verosimilitud indican la no significación estadística ( $P < 0.05$ ) sin que exista un impacto sustancial en la estimación de la odds ratio. Tras la identificación de aquellos factores de riesgo asociados independientemente con la colonización/infección por SARM previo a UCI, los resultados del multivariable se expresan como "odds ratio" (OR) con un intervalo de confianza del 95%. Se comprueba la capacidad predictiva con el área bajo la curva-ROC (ABC-ROC), la sensibilidad y la especificidad. Para la validación se utiliza el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para la calibración y el ABC-COR para la discriminación, como medida del poder predictivo de los modelos.

Para el análisis se utilizaron los programas STATA 9.2 (StataCorp, College Station, TX) y SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL,USA).

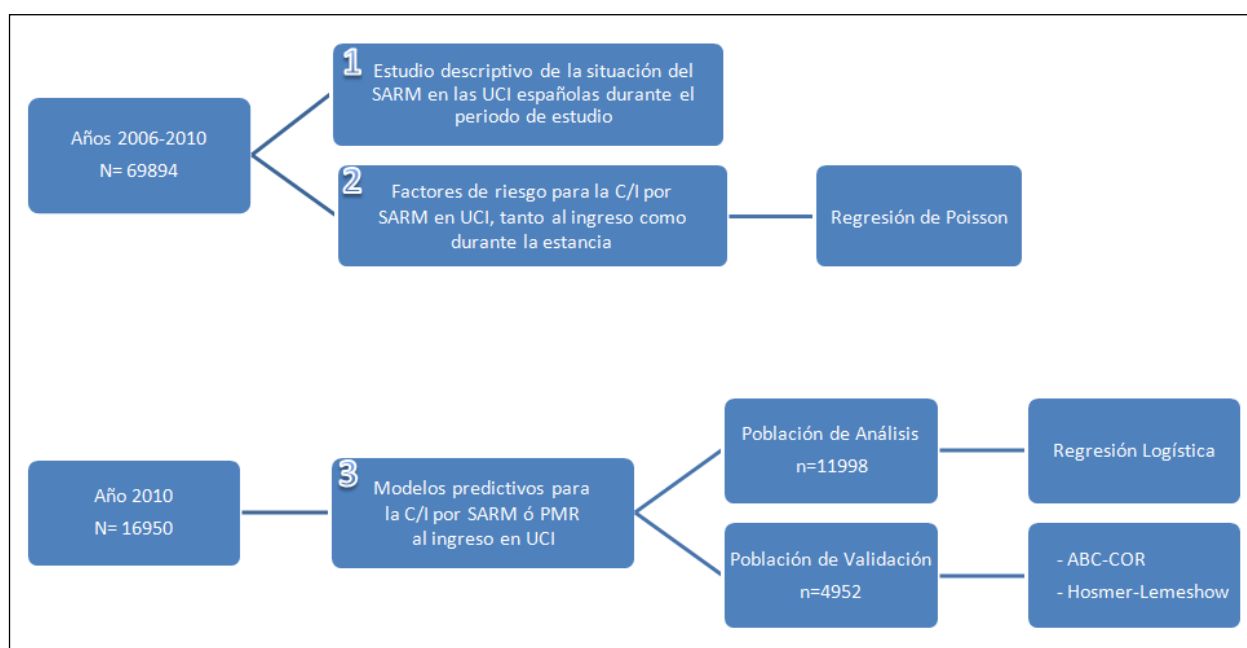


Figura 32: Resumen de la metodología estadística utilizada

## ASPECTOS ÉTICOS

La aplicación informática ENVIN-HELICS que está ubicada en un servidor web y a la cual se accede mediante Internet, con acceso restringido con claves de seguridad y con distintos niveles. La base de datos (en SQL Server) está en el mismo servidor. Los datos de identificación de los pacientes (número de historia, hospital) fueron encriptados de forma automática para preservar la confidencialidad de la información. Como estudio observacional, el estudio ENVIN cuenta con la aprobación ética propia de los distintos comités. Para el presente trabajo se solicitó también la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Burgos y Soria, con sede en el Hospital Universitario de Burgos, siendo aceptado el 27 de Noviembre de 2012 (Figura 33).

**Hospital Universitario de Burgos**  
 Avda. Islas Baleares, 3 - 09006 BURGOS  
 Teléfono 947 28 18 00



**Conforme del Comité Ético de Investigación Clínica**

Don Martín de Frutos Herranz  
 Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Burgos y Soria,

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el Estudio, titulado: "MODELO PROBABILÍSTICO PARA DETECCIÓN DE INFECCIÓN / COLONIZACIÓN POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA(SARM) Y OTROS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTE CRÍTICO AL INGRESO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS" (Ref.CEIC 1100) y considera que:

Este Comité constata que dicho Estudio, no le es de aplicación el Real Decreto 223/2004 de Ensayos Clínicos con Medicamentos.

El Comité se da por enterado, no formula objeciones y acepta que el citado Estudio sea realizado en el Complejo Asistencial Universitario de Burgos por el Dr. Fernando Callejo Torre del Servicio de Medicina Intensiva.

Lo que firmo en Burgos, a 27 de noviembre de 2012

Firmado:



Don MARTÍN DE FRUTOS HERRANZ



**Figura 33: Copia de la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Burgos y Soria**

## FINANCIACIÓN

El estudio ENVIN-HELICS ha recibido diferentes apoyos financieros para su consecución. Durante los años 2006 y 2007 fue financiado parcialmente por Sanofi-Aventis. Los años 2008-2009 fue financiado parcialmente por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Política Social e Igualdad y el año 2010 ha sido financiado parcialmente por Novartis Farmacéutica S.A.

Para la presente tesis doctoral se solicitó y fue concedida una ayuda de la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud (Figura 34), que se destinó íntegramente al consejo estadístico para la construcción del modelo probabilístico (se adjunta copia de la concesión). El autor de la tesis doctoral no presenta conflictos de interés.



**Figura 34: Copia de la concesión de la ayuda a la investigación de la Fundación Burgos por la Investigación de la Salud**

# RESULTADOS

---



## RESULTADOS

Debido a los múltiples objetivos y a la complejidad de la exposición de los resultados, se ha optado por dividir este capítulo en varios apartados.

En el primero de ellos, (1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA), se realiza un estudio descriptivo de la población completa a estudiar (años 2006-2010) valorando edad, índices de gravedad, distribución territorial, estancias y otros datos clínicos y demográficos. En el sub-apartado 1.1.1 se describe la distribución en la población a estudio de los principales factores de riesgo para SARM y otros PMR, factores sobre los que se trabajará en los apartados posteriores.

El segundo apartado (2 ESTUDIO DE LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM EN EL PACIENTE INGRESADO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS), una vez descritas las principales características generales de la población, se centra en el estudio de la colonización e infección por SARM en la UCI. A través de un estudio descriptivo inicialmente y un análisis univariable después, se sientan las bases para, en el multivariable, identificar aquellos factores independientemente asociados con la C/I por SARM en los pacientes en UCI, independientemente si ésta C/I está presente al ingreso o se desarrolla durante la estancia en UCI. Finalmente, en el sub-apartado 2.4 se estudia la coexistencia del SARM con otros multirresistentes, analizando el incremento del riesgo para estar C/I por SARM si se detecta o se conoce la presencia de algún otro PMR durante el ingreso en UCI.

El apartado 3 sigue centrado en el SARM, procediendo al desarrollo del modelo predictivo. Como paso previo, se divide la población en dos grupos, de análisis y validación (sub-apartado 3.1 DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES DE ANÁLISIS Y VALIDACIÓN). Esta división también será válida para el desarrollo del modelo para la C/I de cualquier multirresistente. Se muestran dos modelos finales: uno partiendo de factores de riesgo de fácil obtención al ingreso y otro, completo, en el que se incluyen todas las variables del estudio. Finalmente, en el sub-apartado 3.3.2 se expone la validación para el primer modelo.


Finalmente los apartados 4 y 5 se ocupan del descriptivo y del desarrollo de los modelos para predecir la C/I por cualquier multirresistente, de forma análoga a lo expuesto en el apartado 3 para el SARM. Se desarrollan dos modelos finales: uno partiendo de factores de riesgo de fácil obtención al ingreso (sobre el que se realiza una validación posterior) y otro, completo, en el que se incluyen todas las variables del estudio.

## 1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

### 1.1 GRUPO DE ESTUDIO: DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN TOTAL AÑOS 2006-2010.

Se estudiaron un total de 69894 pacientes críticos a lo largo de cinco años consecutivos. 11684 pacientes se incluyeron en el año 2006, 12453 en el 2007 y 13824, 14983 y 16950 en el 2008, 2009 y 2010, respectivamente. En las siguientes tablas se exponen estos datos y se correlacionan con el número de Unidades de Cuidados Intensivos y hospitales participantes en cada año.

Tabla 5: Nº de UCI y hospitales participantes en el estudio ENVIN-HELICS

ENVIN  HELICS	2006	2007	2008	2009	2010
Nº de UCI participantes	105	112	121	147	147
Nº de Hospitales	97	103	112	129	130
<b>Total</b>	<b>11684</b>	<b>12453</b>	<b>13824</b>	<b>14983</b>	<b>16950</b>

En las siguientes tablas (Tablas 6-10) y figuras (Figuras 35-38) se describe el número de pacientes incluidos por año y Comunidad Autónoma, así como los resultados descriptivos globales de la muestra: edad, sexo, enfermedad de base, gravedad por escala APACHE II y días de estancia en UCI .

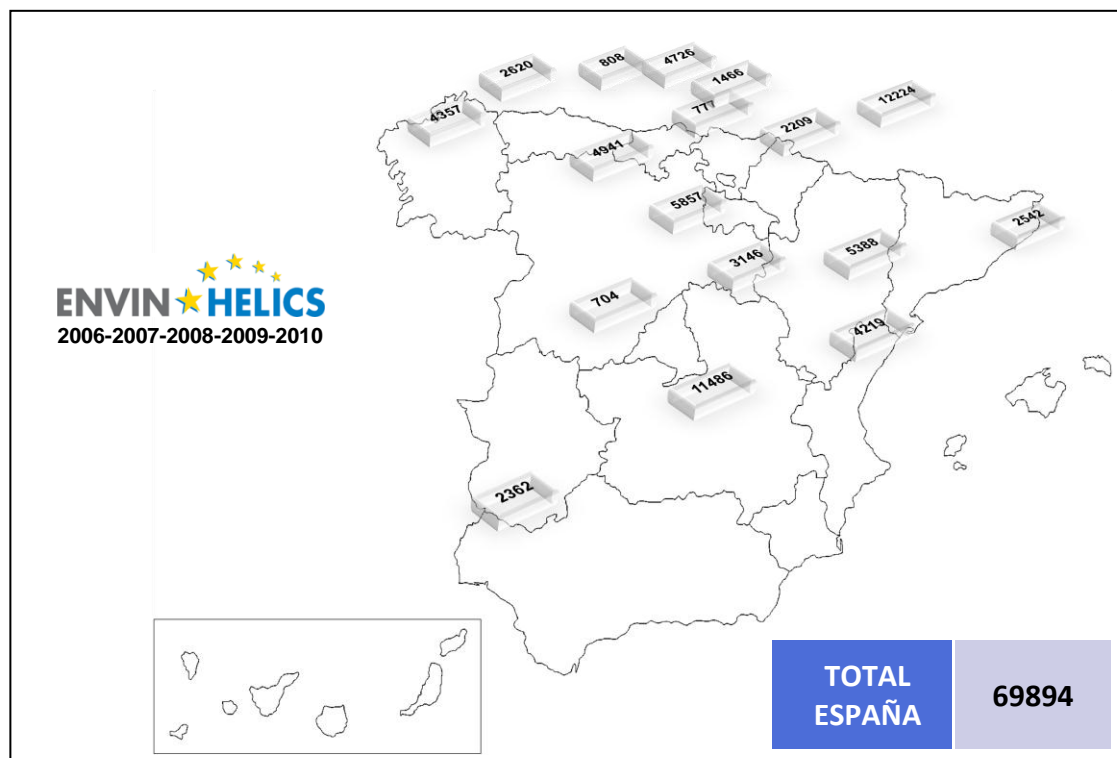



Figura 35: Número de pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS durante el periodo 2006-2010 y su distribución autonómica global



Tabla 6: Nº de pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS y su distribución autonómica por años

	2006 2010	2006	2007	2008	2009	2010
Andalucía	11486 16.4%	1854 15.9%	1633 13.1%	1903 13.8%	2545 17.0%	3551 20.9%
Aragón	2209 3.2%	410 3.5%	354 2.8%	567 4.1%	558 3.7%	320 1.9%
Asturias	2620 3.7%	509 4.4%	461 3.7%	490 3.5%	593 4.0%	567 3.3%
Islas Baleares	2542 3.6%	515 4.4%	453 3.6%	470 3.4%	368 2.5%	736 4.3%
Islas Canarias	2362 3.4%	194 1.7%	507 4.1%	578 4.2%	572 3.8%	511 3.0%
Cantabria	808 1.2%	108 0.9%	137 1.1%	130 0.9%	185 1.2%	248 1.5%
Castilla-La Mancha	3146 4.5%	508 4.3%	591 4.7%	593 4.3%	619 4.1%	835 4.9%
Castilla y León	4941 7.1%	797 6.8%	936 7.5%	1037 7.5%	925 6.2%	1246 7.4%
Cataluña	12224 17.5%	2353 20.1%	2186 17.6%	2373 17.2%	2506 16.7%	2806 16.6%
Extremadura	704 1.0%	0 0.0%	152 1.2%	173 1.3%	197 1.3%	182 1.1%
La Rioja	777 1.1%	153 1.3%	148 1.2%	146 1.1%	166 1.1%	164 1.0%
Galicia	4357 6.2%	982 8.4%	946 7.6%	746 5.4%	847 5.7%	836 4.9%
Madrid	5857 8.4%	733 6.3%	851 6.8%	1259 9.1%	1354 9.0%	1660 9.8%
Murcia	4219 6.0%	764 6.5%	871 7.0%	841 6.1%	873 5.8%	870 5.1%
Navarra	1466 2.1%	312 2.7%	308 2.5%	286 2.1%	333 2.2%	227 1.3%
Valencia	5388 7.7%	918 7.9%	884 7.1%	1125 8.1%	1208 8.1%	1253 7.4%
País Vasco	4726 6.8%	574 4.9%	1035 8.3%	1107 8.0%	1072 7.2%	938 5.5%
Ceuta y Melilla	62 0.1%	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	62 0.4%	0.0%
<b>Total</b>	<b>69894 (100%)</b>	<b>11684 (16.7%)</b>	<b>12453 (17.8%)</b>	<b>13824 (19.8%)</b>	<b>14983 (21.4%)</b>	<b>16950 (24.3%)</b>

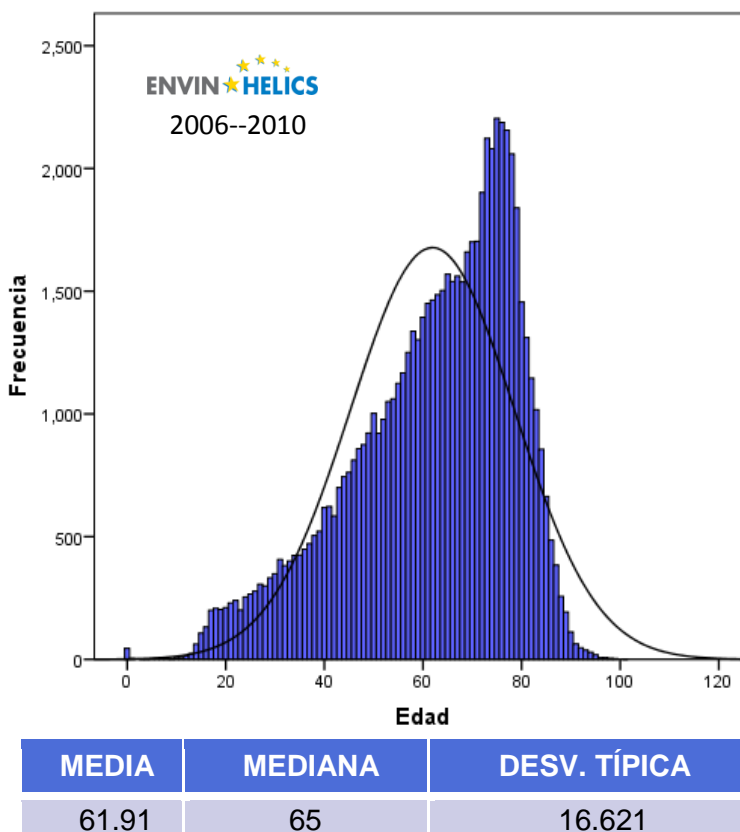


Figura 36: Descriptivo y distribución de la variable EDAD de todos los pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS

Tabla 7: Estadísticos por años para la variable EDAD

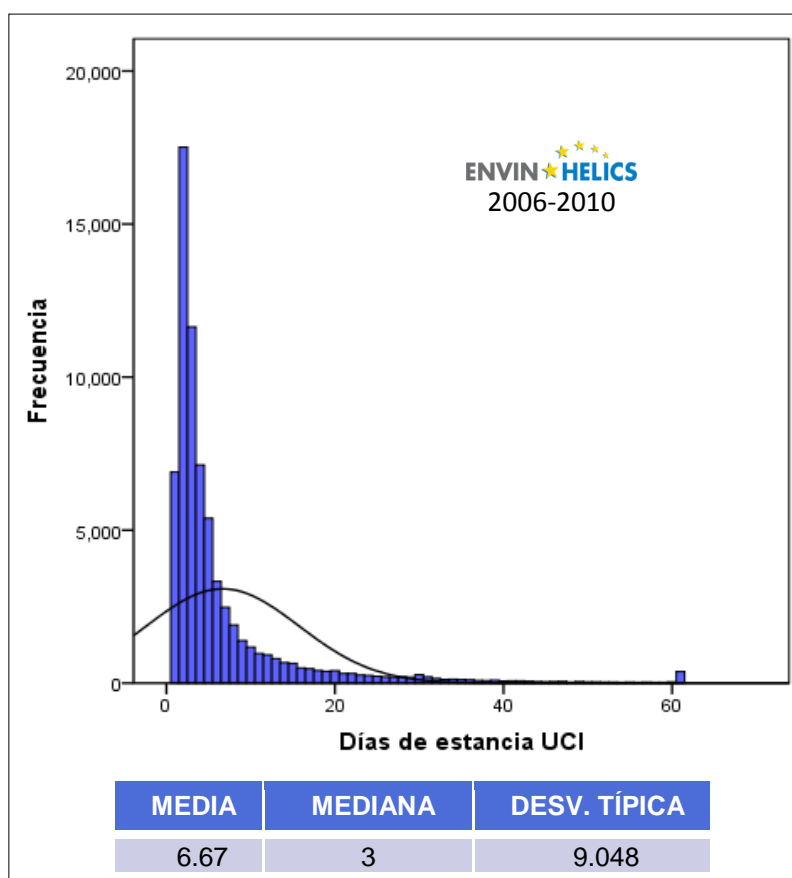
	2006	2007	2008	2009	2010
Edad					
N Válidos	11684	12453	13824	14983	16950
N Perdidos	0	0	0	0	0
<b>Media</b>	<b>61.5</b>	<b>61.7</b>	<b>61.6</b>	<b>62.3</b>	<b>62.3</b>
Desviación típica	16.9	16.8	16.7	16.5	16.3
Mínimo	0	0	0	0	0
Máximo	101	96	99	98	99
Percentil 25	51	51	51	52	52
Percentil 50	65	65	65	65	65
Percentil 75	75	75	75	75	75

**Tabla 8: Descriptivo de las variables SEXO y ENFERMEDAD DE BASE de todos los pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS**

	2006 2010	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Sexo</b>						
Hombre	45874 65.6%	7782 66.6%	8270 66.4%	9091 65.8%	9656 64.4%	11075 65.3%
Mujer	24020 34.4%	3902 33.4%	4183 33.6%	4733 34.2%	5327 35.6%	5875 34.7%
<b>Enfermedad de Base</b>						
Coronaria	16815 24.1%	3178 27.2%	3307 26.6%	3252 23.5%	3313 22.1%	3765 22.2%
Médica	28720 41.1%	4456 38.1%	4973 39.9%	5515 39.9%	6411 42.8%	7365 43.5%
Traumatológica	5417 7.8%	1157 9.9%	1083 8.7%	1041 7.5%	1036 6.9%	1100 6.5%
Quirúrgica	18942 27.1%	2893 24.8%	3090 24.8%	4016 29.1%	4223 28.2%	4720 27.8%

**Tabla 9: Distribución de las estancias medias por años**

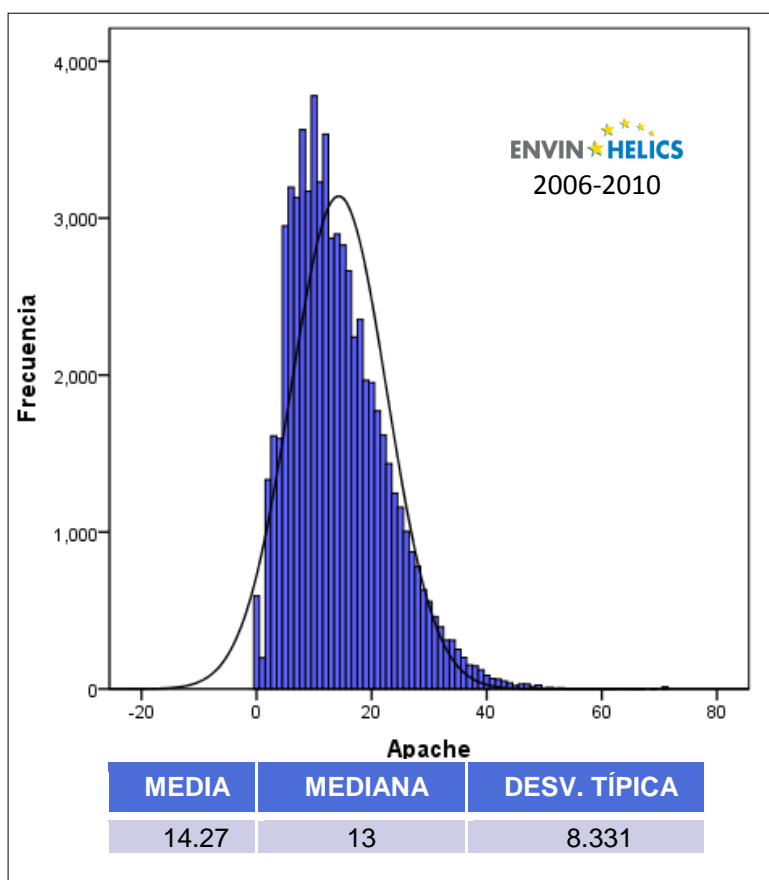
	2006	2007	2008	2009	2010
Estancia Media	6.73	6.85	6.7	6.7	6.44



**Figura 37: Descripción de la variable DÍAS DE ESTANCIA EN UCI de los pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS durante los años 2006-2010**

**Tabla 10: Descriptivo de la variable APACHE II de todos los pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS. Se describen los estadísticos por años para la variable APACHE II**

		2006	2007	2008	2009	2010
<b>APACHE II</b>						
N Válidos		10976	12055	12998	13943	15628
N Perdidos		708	398	826	1040	1322
Media		14.15	14.18	14.14	14.37	14.46
Desviación típica		8.62	8.24	8.20	8.35	8.28
Mínimo		0	0	0	0	0
Máximo		71	71	71	71	71
Percentil 25		8	8	8	8	8
Percentil 50		13	13	13	13	13
Percentil 75		19	19	19	19	19



**Figura 38: Descripción de la variable APACHE de los pacientes incluidos en el estudio 2006-2010, que sigue una distribución normal**

*1.1.1 GRUPO DE ESTUDIO: DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA SARM Y OTROS MULTIRRESISTENTES EN LA POBLACIÓN TOTAL: AÑOS 2006-2010.*

En las siguientes tablas se describe, del total de los 69,894 pacientes, el número de ellos que poseen o no algunos de los factores de riesgo más importantes descritos en la literatura y recogidos en este estudio, para la colonización o infección por SARM. Como se detalla en la discusión, gran parte de estos factores son similares a los descritos para la mayor parte de los multirresistentes. Entre ellos destacan los siguientes: Cirugía urgente, Origen, APACHE II, Ventilación Mecánica, Catéter venoso central, Sonda Urinaria, Inmunosupresión, Neutropenia, Inmunodeficiencia, Tratamiento antibiótico, Nutrición enteral, Nutrición parenteral, Sonda Nasogástrica, Derivación ventricular, Depuración extrarrenal, Ventilación mecánica no invasiva, Traqueotomía, Catéter arterial, Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ), Infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ) y la Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB). También se detallan las tablas de comparación de proporciones de columnas, sobre las que se determinan diferencias significativas.

**Tabla 11: Descriptivo de los factores de riesgo para SARM en el global del estudio (2006-2010). (1/3).**


	2006 2010	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Cirugía urgente</b>						
No tiene el factor	60,123 86.0%	9,857 84.4%	10,708 86.0%	11,792 85.3%	12,719 84.9%	15,047 88.8%
Sí tiene el factor	9,769 14.0%	1,825 15.6%	1,745 14.0%	2,032 14.7%	2,264 15.1%	1,903 11.2%
<b>Origen</b>						
Unidad de Hospitalización	31,102 45.3%	5,039 43.5%	5,379 43.7%	6,405 47.2%	6,808 46.5%	7,471 45.2%
Otra UCI	2,035 3.0%	411 3.5%	383 3.1%	364 2.7%	377 2.6%	500 3.0%
Comunidad	35,081 51.1%	6,054 52.2%	6,487 52.7%	6,708 49.5%	7,379 50.4%	8,453 51.1%
Centro de larga estancia	419 0.6%	90 0.8%	59 0.5%	82 0.6%	82 0.6%	106 0.6%
<b>APACHE II</b>						
APACHE II	14.3 8.3%	14,2* 8.6%	14,1* 8.2%	14,1* 8.2%	14.4 8.4%	14.5 8.3%
<b>Ventilación Mecánica</b>						
No tiene el factor	39,912 57.1%	6,778 58.0%	7,351 59.0%	7,744 56.0%	8,298 55.4%	9,741 57.5%
Sí tiene el factor	29,980 42.9%	4,904 42.0%	5,102 41.0%	6,080 44.0%	6,685 44.6%	7,209 42.5%

Tabla 12: Descriptivo de los factores de riesgo para SARM en el global del estudio (2006-2010). (2/3).



ENVIN 	2006 2010	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Catéter venoso central</b>						
No tiene el factor	20,913 29.9%	3,315 28.4%	3,546 28.5%	3,690 26.7%	4,507 30.1%	5,855 34.5%
Sí tiene el factor	48,979 70.1%	8,367 71.6%	8,907 71.5%	10,134 73.3%	10,476 69.9%	11,095 65.5%
<b>Sonda Urinaria</b>						
No tiene el factor	18,700 26.8%	3,245 27.8%	3,429 27.5%	3,403 24.6%	3,725 24.9%	4,898 28.9%
Sí tiene el factor	51,192 73.2%	8,437 72.2%	9,024 72.5%	10,421 75.4%	11,258 75.1%	12,052 71.1%
<b>Inmunosupresión</b>						
No tiene el factor	65,796 94.1%	11,066 94.7%	11,646 93.5%	13,019 94.2%	14,202 94.8%	15,863 93.6%
Sí tiene el factor	4,096 5.9%	616 5.3%	807 6.5%	805 5.8%	781 5.2%	1,087 6.4%
<b>Neutropenia</b>						
No tiene el factor	68,992 98.7%	11,543 98.8%	12,318 98.9%	13,606 98.4%	14,811 98.9%	16,714 98.6%
Sí tiene el factor	900 1.3%	139 1.2%	135 1.1%	218 1.6%	172 1.1%	236 1.4%
<b>Inmunodeficiencia</b>						
No tiene el factor	68,705 98.3%	11,463 98.1%	12,224 98.2%	13,572 98.2%	14,782 98.7%	16,664 98.3%
Sí tiene el factor	1,187 1.7%	219 1.9%	229 1.8%	252 1.8%	201 1.3%	286 1.7%
<b>Tratamiento antibiótico</b>						
No tiene el factor	40,662 58.2%	5,543 47.4%	5,840 46.9%	5,934 42.9%	6,447 43.0%	16,898 99.7%
Sí tiene el factor	- -	6,139 52.6%	6,613 53.1%	7,890 57.1%	8,536 57.0%	- -
<b>Nutrición enteral</b>						
No tiene el factor	57,381 82.1%	9,734 83.3%	10,158 81.6%	11,236 81.3%	12,288 82.0%	13,965 82.4%
Sí tiene el factor	12,513 17.9%	1,950 16.7%	2,295 18.4%	2,588 18.7%	2,695 18.0%	2,985 17.6%
<b>Nutrición parenteral</b>						
No tiene el factor	61,325 87.7%	10,188 87.2%	10,909 87.6%	12,094 87.5%	13,150 87.8%	14,984 88.4%
Sí tiene el factor	8,565 12.3%	1,492 12.8%	1,544 12.4%	1,730 12.5%	1,833 12.2%	1,966 11.6%

Tabla 13: Descriptivo de los factores de riesgo para SARM en el global del estudio (2006-2010). (3/3).

ENVIN 	2006 2010	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Sonda Nasogástrica</b>						
No tiene el factor	41,281 59.1%	6,835 58.5%	7,213 57.9%	7,997 57.8%	8,819 58.9%	10,417 61.5%
Sí tiene el factor	28,613 40.9%	4,849 41.5%	5,240 42.1%	5,827 42.2%	6,164 41.1%	6,533 38.5%
<b>Derivación ventricular</b>						
No tiene el factor	68,550 98.2%	11,388 98.1%	12,244 98.3%	13,541 98.0%	14,718 98.2%	16,659 98.3%
Sí tiene el factor	1,263 1.8%	215 1.9%	209 1.7%	283 2.0%	265 1.8%	291 1.7%
<b>Depuración extrarrenal</b>						
No tiene el factor	66,561 95.3%	11,196 96.5%	11,913 95.7%	13,156 95.2%	14,214 94.9%	16,082 94.9%
Sí tiene el factor	3,252 4.7%	407 3.5%	540 4.3%	668 4.8%	769 5.1%	868 5.1%
<b>Ventilación mecánica no invasiva</b>						
No tiene el factor	64,636 92.5%	10,913 93.4%	11,591 93.1%	12,791 92.5%	13,781 92.0%	15,560 91.8%
Sí tiene el factor	5,258 7.5%	771 6.6%	862 6.9%	1,033 7.5%	1,202 8.0%	1,390 8.2%
<b>Traqueotomía</b>						
No tiene el factor	65,244 93.3%	10,944 93.7%	11,592 93.1%	12,877 93.1%	13,984 93.3%	15,847 93.5%
Sí tiene el factor	4,650 6.7%	740 6.3%	861 6.9%	947 6.9%	999 6.7%	1,103 6.5%
<b>Catéter arterial</b>						
No tiene el factor	39,906 57.1%	6,858 58.7%	7,205 57.9%	7,648 55.3%	8,692 58.0%	9,503 56.1%
Sí tiene el factor	29,988 42.9%	4,826 41.3%	5,248 42.1%	6,176 44.7%	6,291 42.0%	7,447 43.9%
<b>Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ)</b>						
No tiene el factor	69,549 99.5%	11,636 99.6%	12,383 99.4%	13,752 99.5%	14,906 99.5%	16,872 99.5%
Sí tiene el factor	345 0.5%	48 0.4%	70 0.6%	72 0.5%	77 0.5%	78 0.5%
<b>Infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ)</b>						
No tiene el factor	69,527 99.5%	11,634 99.6%	12,372 99.3%	13,746 99.4%	14,905 99.5%	16,870 99.5%
Sí tiene el factor	367 0.5%	50 0.4%	81 0.7%	78 0.6%	78 0.5%	80 0.5%
<b>Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)</b>						
No tiene el factor	69,610 99.6%	11,648 99.7%	12,412 99.7%	13,753 99.5%	14,910 99.5%	16,887 99.6%
Sí tiene el factor	284 0.4%	36 0.3%	41 0.3%	71 0.5%	73 0.5%	63 0.4%

## 2. ESTUDIO DE LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM EN EL PACIENTE INGRESADO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Una vez descritas las principales características generales de la población global estudiada, este apartado se centra en el SARM. Se describen las principales características de los pacientes colonizados y/o infectados por SARM de forma global y por Comunidades Autónomas, así como su asociación con las variables estudiadas como factores de riesgo.

Así, en primer lugar se describe la proporción de C/I por SARM para todo el periodo y de forma individualizada por años. Posteriormente se utiliza el año 2010 para realizar un análisis más profundo en cuanto a la proporción de colonizados e infectados por separado y la distribución de las infecciones por SARM frente a las producidas por SARM en nuestro país, para poder establecer comparativas con otros registros, tal y como se detalla en la discusión. También se utilizan medidas de frecuencia, en concreto la incidencia acumulada y, sobre todo, la densidad de incidencia para los colonizados y/o infectados por SARM (siendo los indicadores recomendados en el documento de consenso para la vigilancia del SARM en los hospitales españoles), para poder establecer la evolución de la misma y también establecer comparativas tanto a nivel autonómico como con otros estudios.

Se describen diferencias demográficas entre los portadores de SARM y el resto de enfermos críticos y por último, al disponer de las estancias de los pacientes (en la cohorte se ha contabilizado un total de 466249 persona- días), se calcula el riesgo en base a la densidad de incidencia. El número de pacientes pasa a considerarse como persona-día y el Riesgo Relativo (si el cálculo del riesgo se basara en Incidencia acumulada) pasa a llamarse Relación de Incidencia o Razón de Densidades de Incidencia (en inglés Rate Ratio, que tiene una interpretación similar a la del riesgo relativo) o, en el caso del análisis multivariable, razón de probabilidades Poisson. Al ser una cohorte prospectiva interesa saber de cada factor cuántos enfermos con SARM existen, en vez de considerar de cada paciente colonizado o infectado por SARM qué factor posee.

Se expone por tanto la relación entre el SARM y las variables en función del riesgo que cada una induce para presentar el patógeno a través de un análisis univariable inicialmente y multivariable después (sólo con factores de fácil obtención al ingreso). Con este último conseguimos identificar aquellas variables que se asocian de forma independiente a la C/I por SARM en UCI.

Hay que tener en cuenta que en este apartado se trabaja con datos de todos los años del estudio (2006 al 2010, ambos incluidos) y que no se discrimina si la colonización o infección es previo al ingreso en UCI o adquirido durante la estancia en la unidad. En los apartados siguientes, en los que se establecen los modelos predictivos, sí se tiene en cuenta el momento de la colonización/infección por SARM.



2.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM EN UCI

En la Figura 39 se expone la proporción de pacientes colonizados/infectados por SARM con respecto al resto de pacientes incluidos en el registro ENVIN, para todo el periodo de estudio 2006-2010 y de forma individualizada por años.

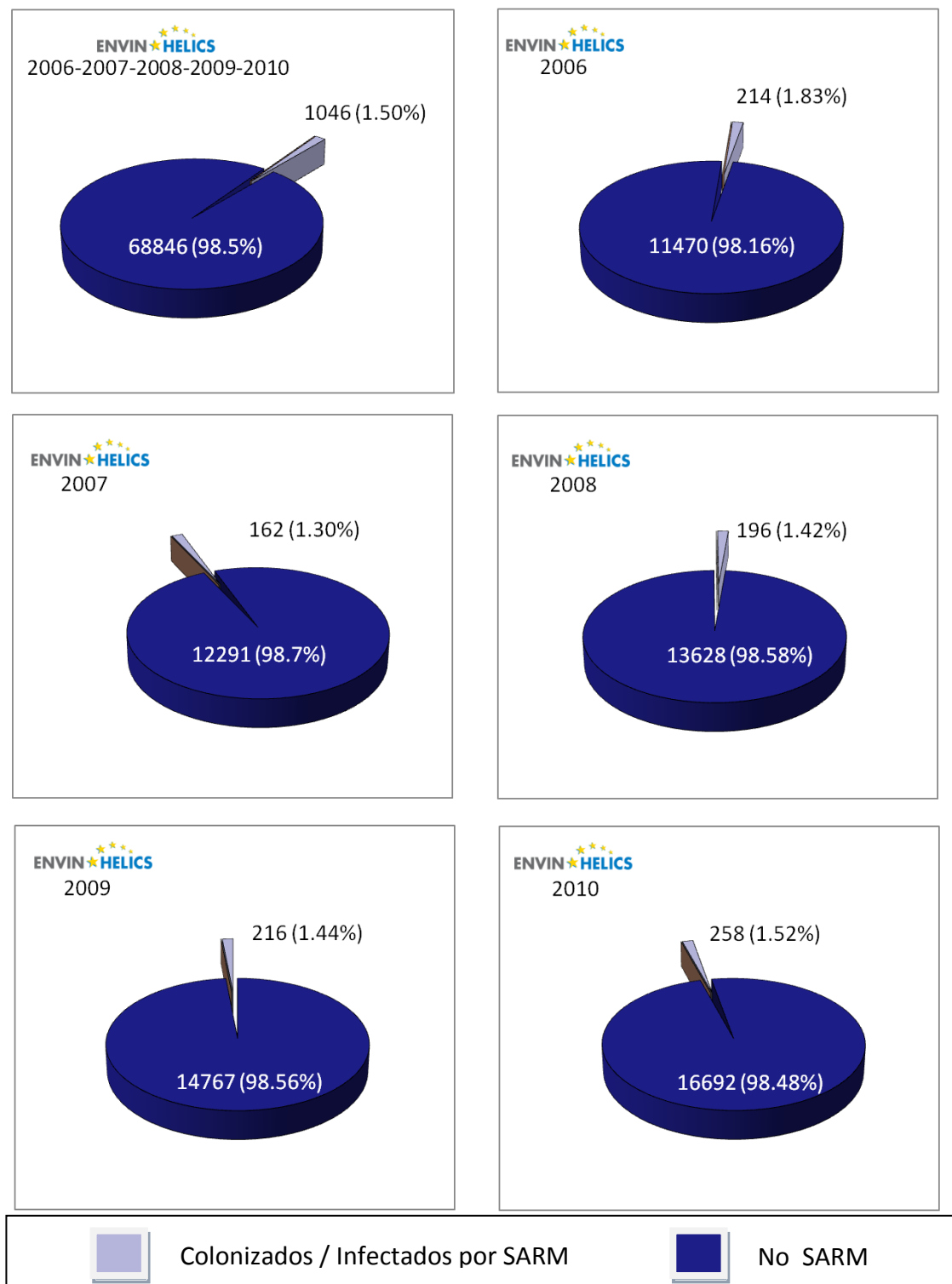


Figura 39: Proporción de pacientes colonizados o infectados por SARM en el estudio de forma global y pormenorizado por años

### Análisis por Comunidades Autónomas de las Infecciones por SARM frente a las producidas por SASM y al total de infecciones por *S.aureus* en el año 2010

Tomando en cuenta todas las infecciones por *S.aureus* durante el último año del estudio (sobre el que se desarrollan los modelos predictivos), se muestra la distribución regional de la resistencia a meticilina en el *S.aureus*. El porcentaje hace referencia a las infecciones por SARM con respecto al total de infecciones producidas por *S.aureus*, observando una mayor proporción de SARM en la zona centro del país.

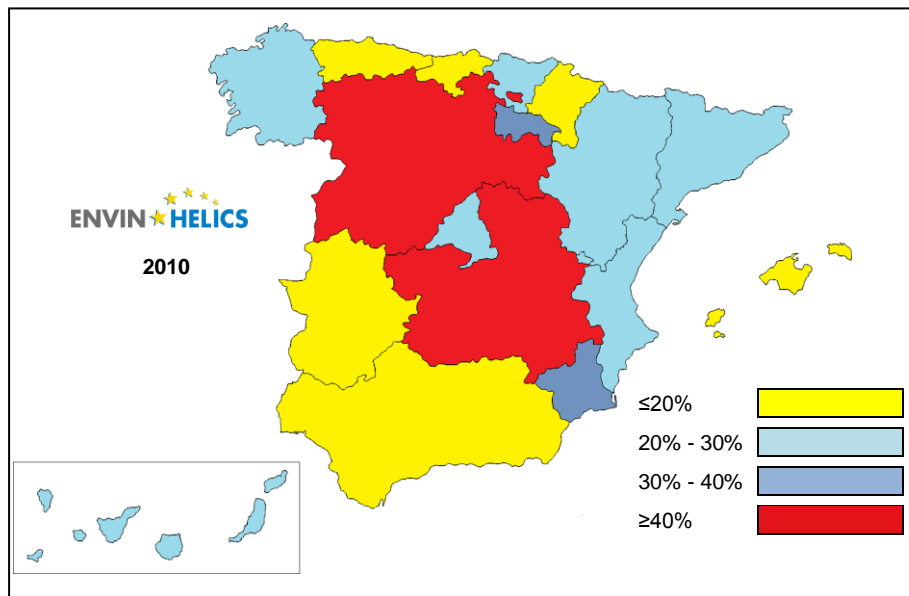


Figura 40: Infecciones por SARM frente al total de infecciones por *S.aureus* año 2010


Tabla 14: Distribución autonómica de las Infecciones por SARM frente al total de infecciones por *S.aureus* año 2010

Comunidad	Infectados por SASM		Infectados por SARM		Total infectados por <i>S.aureus</i>		% SARM / <i>S.aureus</i>	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Castilla-La Mancha	7	3	4	3	11	6	36.36 %	50 %
Castilla y León	5	7	5	5	10	12	50 %	41.67 %
Murcia	7	5	1	3	8	8	12.50 %	37.50 %
La Rioja	0	2	0	1	0	3	0 %	33.33 %
Cataluña	37	34	13	14	50	48	26 %	29.17 %
Islas Canarias	7	8	6	3	13	11	46.15 %	27.27 %
Aragón	9	3	3	1	12	4	25 %	25 %
Madrid	11	18	10	6	21	24	47.62 %	25 %
País Vasco	8	3	0	1	8	4	0 %	25 %
Galicia	17	23	3	7	20	30	15 %	23.33 %
Valencia	7	18	6	5	13	23	46.15 %	21.74 %
Asturias	6	10	1	2	7	12	14.29 %	16.67 %
Andalucía	25	46	14	7	39	53	35.90 %	13.21 %
Islas Baleares	0	10	1	0	1	10	100 %	0 %
Cantabria	3	15	0	0	3	15	0 %	0 %
Extremadura	1	2	2	0	3	2	66.67 %	0 %
Navarra	5	1	0	0	5	1	0 %	0 %
<b>TOTAL</b>	<b>155</b>	<b>208</b>	<b>69</b> <b>(30.8%)</b>	<b>58</b> <b>(21.80%)</b>	<b>224</b>	<b>266</b>		

### Análisis por Comunidades Autónomas del riesgo de estar Colonizado o Infechado por SARM en el año 2010

Cuando se tienen en cuenta no sólo la infección por SARM sino también la colonización, la distribución regional cambia. En la Tabla 15 se muestra la densidad de incidencia para cada comunidad autónoma y el riesgo de estar colonizado y/o infectado por SARM, expresado en Relación de Incidencia (*Rate Ratio*) con sus respectivos intervalos de confianza.

**Tabla 15: Análisis Univariante - Comunidades Autónomas año 2010.**

 ENVIN HELICS	Persona x día	Nº de casos	D.I. 1000 pac.x día	RR*	IC 95%	p
Andalucía	70,428	128	1.82	Referencia		
Aragón	15,161	33	2.18	1.20	0.82 - 1.76	0.356
Asturias	20,901	57	2.73	1.50	1.10 -2.05	0.011
Islas Baleares	13,711	20	1.46	0.80	0.50 -1.29	0.360
Islas Canarias	20,347	45	2.21	1.22	0.87 -1.71	0.258
Cantabria	5,703	6	1.05	0.58	0.26 -1.31	0.191
Castilla-La Mancha	22,221	41	1.85	1.02	0.71 -1.44	0.933
Castilla y León	30,349	126	4.15	2.28	1.79 -2.92	<0,001
Cataluña	92,763	226	2.44	1.34	1.08 -1.67	0.008
Extremadura	2,813	10	3.55	1.96	1.03 -3.72	0.041
La Rioja	3,821	9	2.36	1.30	0.66 -2.55	0.452
Galicia	31,259	50	1.60	0.88	0.63 -1.22	0.444
Madrid	42,800	117	2.73	1.50	1.17 -1.93	0.001
Murcia	26,036	34	1.31	0.72	0.49 -1.05	0.087
Navarra	9,516	12	1.26	0.70	0.38 -1.25	0.226
Valencia	30,524	85	2.78	1.53	1.16 -2.02	0.002
País Vasco	27,594	44	1.59	0.88	0.62 -1.24	0.454
Ceuta y Melilla	302	3	9.93	5.47	1.74 -1.72	0.004

\*Dado que se trata de densidad de incidencia y no incidencia acumulada, en vez de riesgo relativo, hablamos de Relación de Incidencia (en inglés Rate Ratio)

## Mapa de Riesgo de la Colonización y/o Infección por SARM

A diferencia de lo expuesto en la Figura 40 en la que sólo se expresa el número de C/I por SARM en términos absolutos y fundamentada en los resultados del análisis univariable expuesto en la Tabla 15, se ofrece la distribución del riesgo de sufrir C/I por SARM por Comunidades Autónomas.

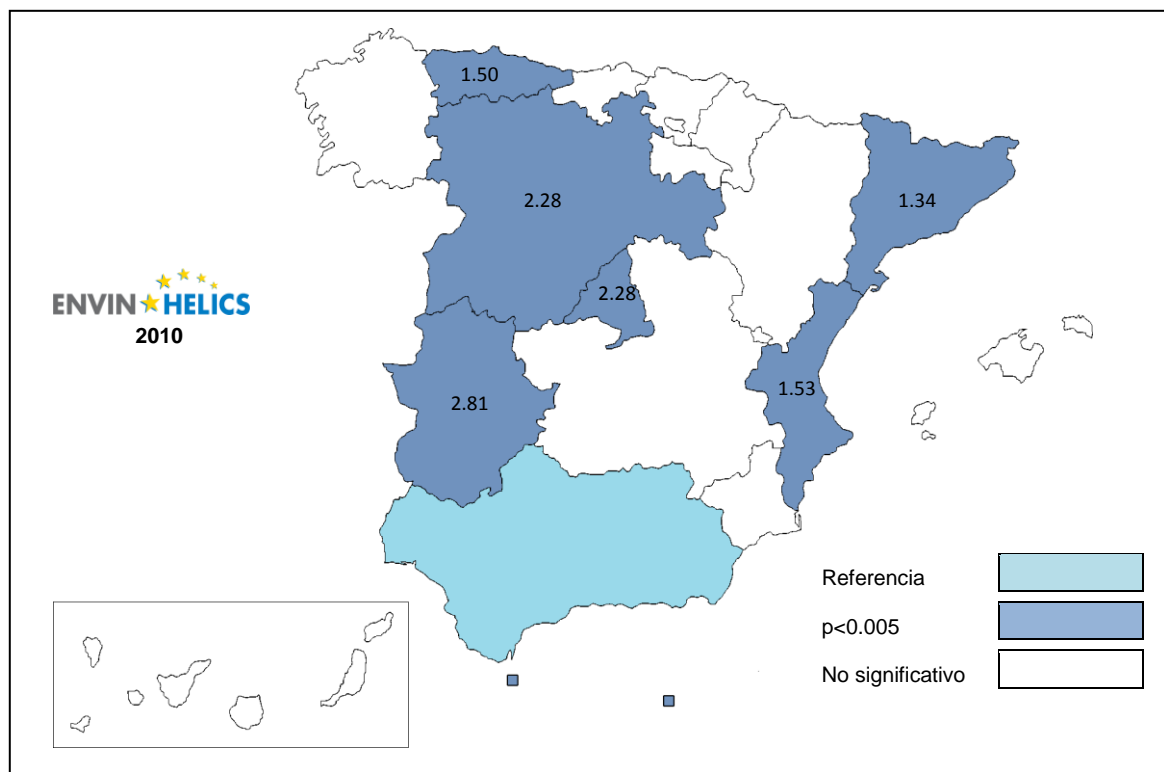


Figura 41: Mapa de Riesgo de la Colonización y/o Infección por SARM

### ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD DE LA C/I POR SARM

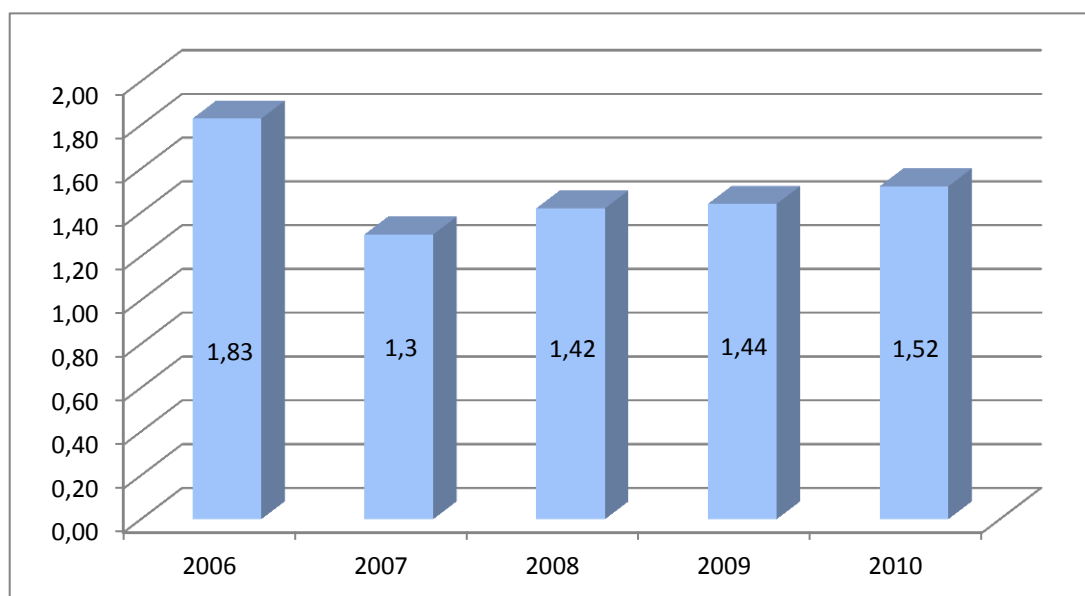
Se analiza la relación entre la colonización/infección por SARM y otros Multirresistentes con la Mortalidad Bruta (no se disponen de datos suficientes como para establecer mortalidad atribuible ni para SARM ni para ningún otro Multirresistente). Es decir, sólo podemos estimar que la mortalidad es mayor en los C/I por SARM, pero no si es debida al patógeno.

Tabla 16: Análisis univariable de la mortalidad en los C/I por SARM en los dos últimos años del estudio

ENVIN HELICS 2009-2010	NO C/I por SARM	SI C/I por SARM	R.R. I.C. 95%	Sig.
Mortalidad	3338 (10.6%)	123 (25.9%)	2.952 (2.397 – 3.636)	< 0.001

## Análisis Global y por Comunidades Autónomas de la Incidencia Acumulada de la Colonización / Infección por SARM en los años 2006-2010

Se analiza la Incidencia Acumulada como uno de los indicadores recomendados en el documento de consenso para la vigilancia del SARM en los hospitales españoles<sup>111</sup>



**Figura 42: Incidencia Acumulada de Colonización / Infección por SARM durante los años del estudio. (C ó I por SARM x 100 / Nº de Ingresos)**

**Tabla 17: Distribución anual y autonómica de la Incidencia Acumulada de Colonización/Infección por SARM (ver mapas en la página siguiente).**

Comunidad	2006	2007	2008	2009	2010	2006-2010
Andalucía	1.83	0.73	1.31	1.10	0.82	1.11
Aragón	1.46	1.13	2.47	0.90	1.25	1.49
Asturias	3.73	3.04	1.84	0.67	1.94	2.18
Cantabria	0.93	0.73	1.54	0.54	0.40	0.74
Castilla y León	3.01	2.78	1.83	2.70	2.57	2.55
Castilla-La Mancha	0.59	1.86	1.52	1.78	0.84	1.30
Cataluña	2.00	1.78	1.85	1.84	1.78	1.85
País Vasco	0.35	0.29	1.08	1.21	1.49	0.93
Extremadura	0	1.32	1.16	2.54	0.55	1.42
Galicia	1.63	1.27	0.67	1.06	0.96	1.15
Islas Baleares	0.97	0.00	0.85	0.54	1.22	0.79
Islas Canarias	2.06	2.37	1.56	1.40	2.35	1.91
La Rioja	0.65	0.00	0.68	1.81	2.44	1.16
Madrid	2.73	1.41	1.59	2.36	1.99	2.00
Murcia	1.05	0.46	0.48	0.57	1.49	0.81
Navarra	1.28	0.00	1.40	0.30	1.32	0.82
Valencia	2.18	1.13	1.16	1.24	2.15	1.58
Total	1.83	1.30	1.42	1.44	1.52	1.50

### Análisis por Comunidades Autónomas de la Incidencia Acumulada de la Colonización / Infección por SARM en los años 2006-2007-2008-2009-2010

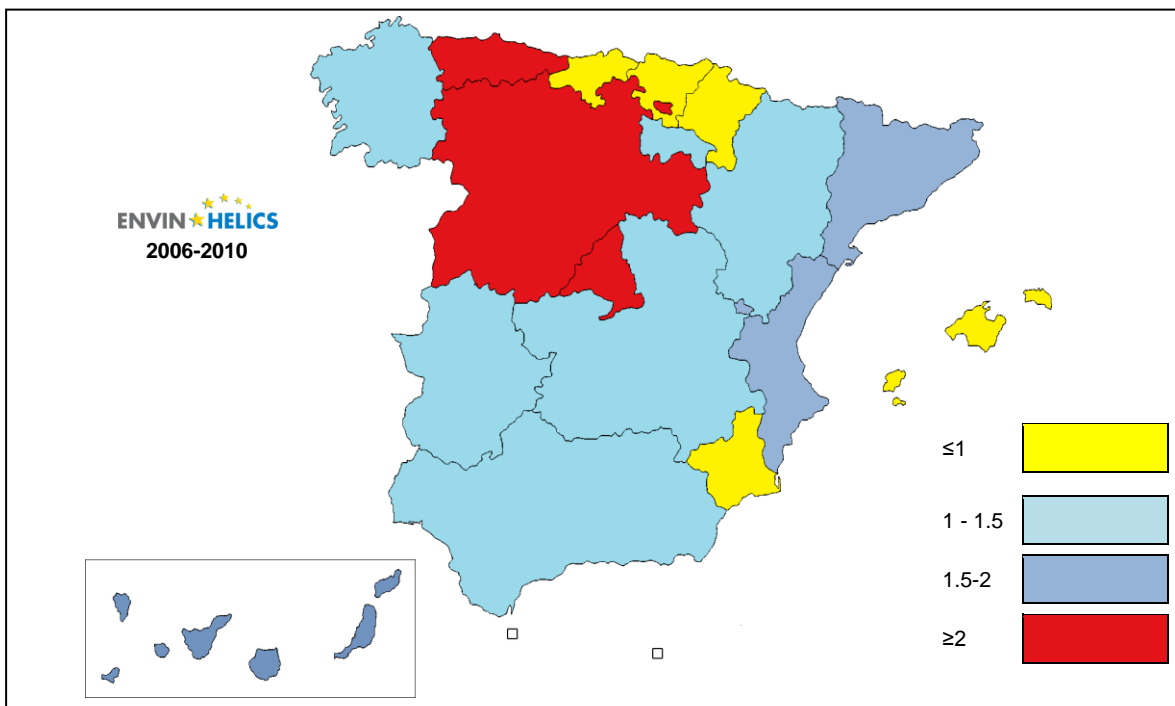


Figura 43: Incidencia Acumulada de Colonización / Infección por SARM durante los años del estudio. (C / I por SARM x 100 / Nº de Ingresos)

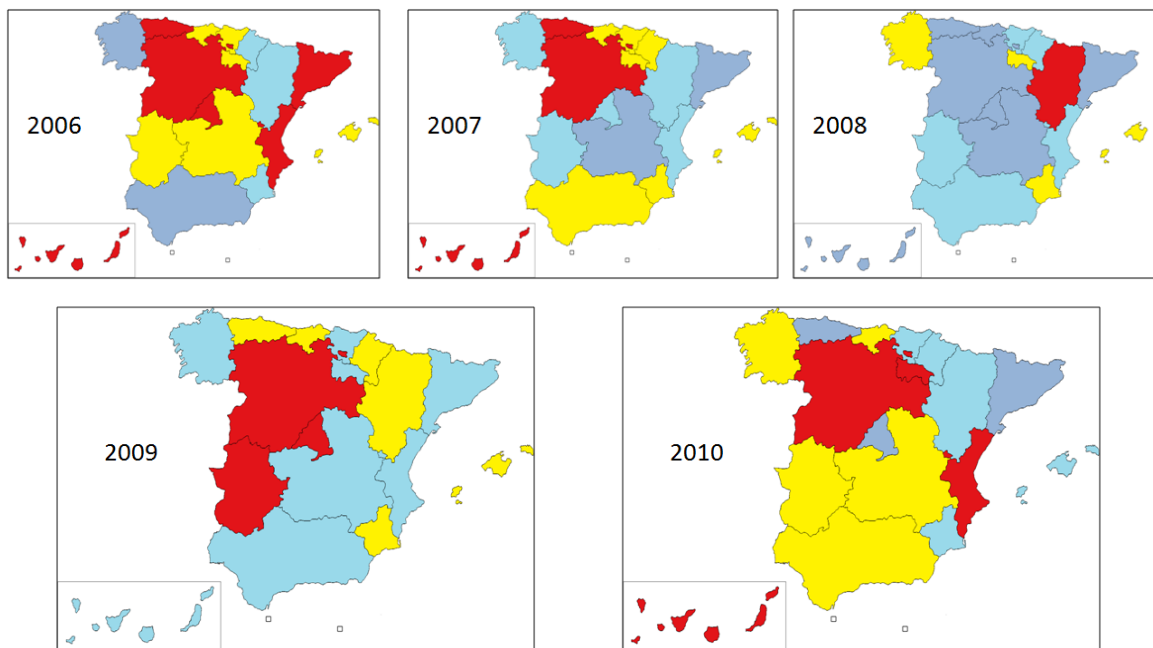
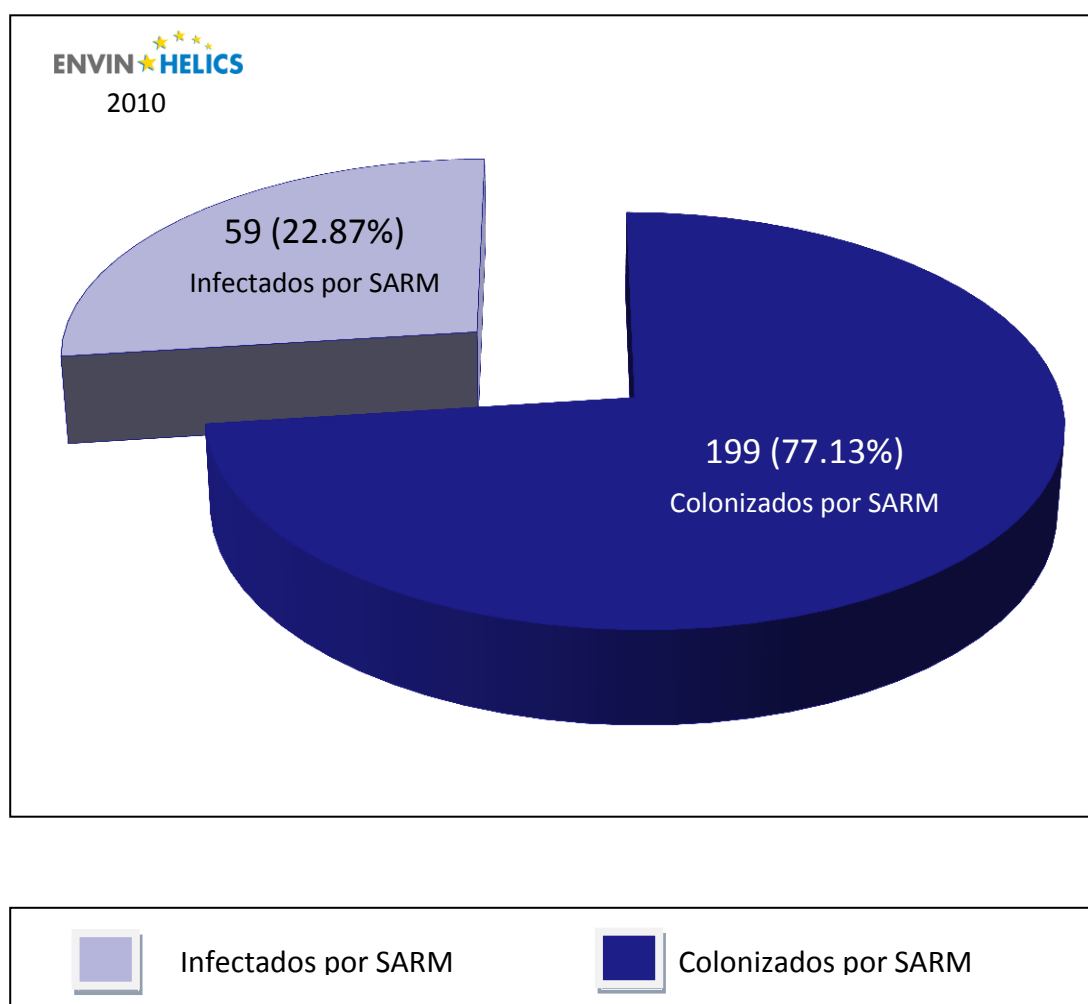


Figura 44: Distribución de la Incidencia Acumulada de Colonización / Infección por SARM por años y autonomía.

### Análisis del número de pacientes Infeccionados por SARM frente al total de pacientes Colonizados por SARM

Además de conocer la proporción de pacientes con SARM en los años del estudio, de forma específica durante el año 2010 se ha estudiado cuántos en particular han sido colonizados y cuántos infectados por SARM.



**Figura 45: Proporción de pacientes Colonizados frente a los infectados por SARM durante el año 2010**

## Análisis de la evolución durante los años del estudio de la Densidad de Incidencia de la Colonización/Infección por SARM

Se analiza la Densidad de Incidencia como uno de los indicadores recomendados en el documento de consenso para la vigilancia del SARM en los hospitales españoles<sup>111</sup>.

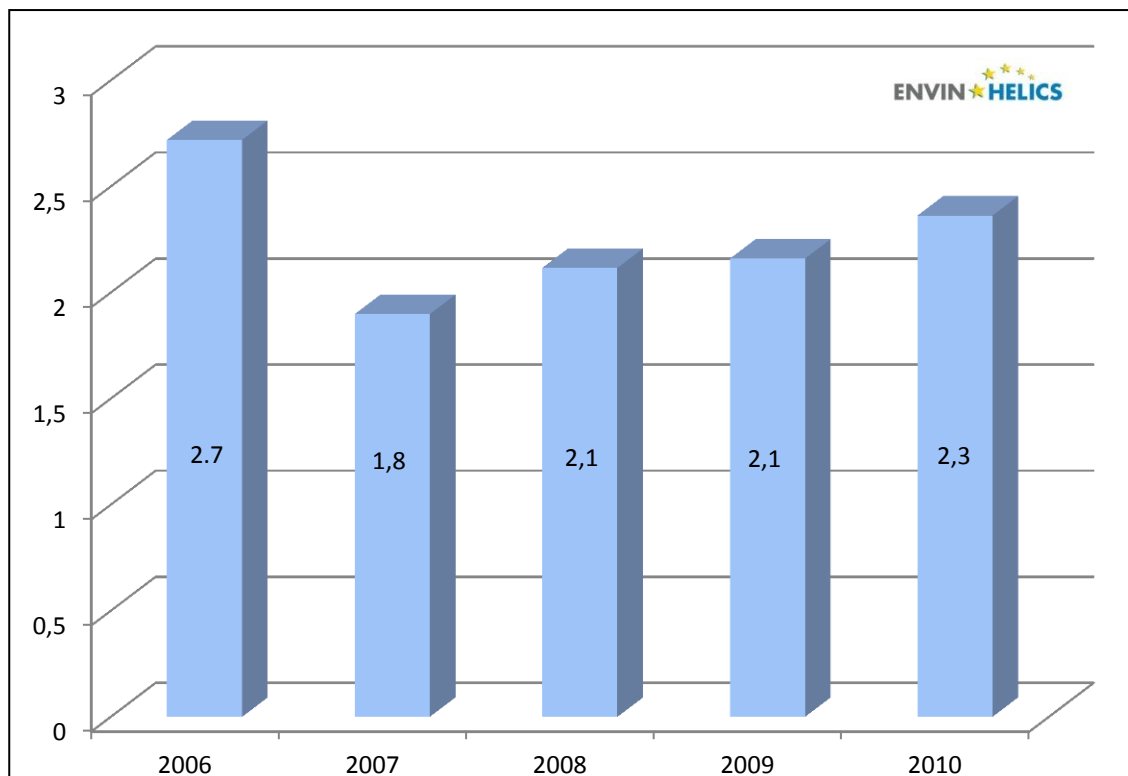


Figura 46: Densidad de Incidencia de la Infección/Colonización por SARM, en los años del estudio. (Colonizados/Infectados por SARM x 1000 / N° de Estancias)

ENVIN HELICS 2006-2010	Media NO C/I por SARM	Media SI C/I por SARM	Sig.
Edad	61,88	63,44	0.008
Sexo	V: 45120 (65.5%) M: 23725 (34.4%)	V: 752 (71.89%) M: 294 (28.1%)	< 0.001
APACHE	14,19	20.04	< 0.001
Días estancia UCI	6,49	18.38	< 0.001


Tabla 18: Diferencias entre los colonizados e infectados por SARM y aquellos pacientes que no lo está con respecto a las variables edad, sexo, estancia y APACHE. Años 2006-2010



*2.2 ANÁLISIS UNIVARIABLE: VALORACIÓN DEL RIESGO DE ESTAR COLONIZADO O INFECTADO POR SARM EN UCI*


Como se detalla al comienzo del apartado, a continuación se expone la relación entre el SARM y todas las variables estudiadas en función del riesgo que cada una induce para la C/I por el patógeno. (Análisis univariable inicialmente y multivariable después).

**Tabla 19: Análisis Univariable de las variables a estudio (1/4).**



	Persona x día	Nº de casos	D.I. 1000 pac.x día	RR	IC 95%	p
<b>Año</b>						
2006	78,682	214	2.72	Referencia		
2007	85,331	162	1.90	0.70	0.57 - 0.86	0.001
2008	92,603	196	2.12	0.78	0.64 - 0.94	0.011
2009	100,452	216	2.15	0.79	0.65 - 0.95	0.015
2010	109,181	258	2.36	0.87	0.72 - 1.04	0.127
<b>Sexo</b>						
Hombre	308,308	752	2.44	Referencia		
Mujer	157,941	294	1.86	0.76	0.67 - 0.87	<0,001
<b>Edad (años) en cuartiles</b>						
<52	122,500	218	1.78	Referencia		
52-64	122,423	273	2.23	1.25	1.05 - 1.50	0.013
65-74	109,007	267	2.45	1.38	1.15 - 1.65	<0,001
=>75	112,319	288	2.56	1.44	1.21 - 1.72	<0,001

Tabla 20: Análisis Univariable de las variables a estudio (2/4)



	Persona x día	Nº de casos	D.I. 1000 pac.x día	RR	IC 95%	p
Enfermedad de base						
Coronaria	63,568	52	0.8	Referencia		
Médica	229,392	629	2.7	3.35	2.53 - 4.45	<0,001
Traumatológica	54,020	111	2.1	2.51	1.81 - 3.49	<0,001
Quirúrgica	119,269	254	2.1	2.60	1.93 - 3.51	<0,001
Origen						
Hospitalización	221,360	584	2.64	Referencia		
Otra UCI	20,453	65	3.18	1.20	0.93 - 1.56	0.155
Comunidad	215,292	363	1.69	0.64	0.56 - 0.73	<0.001
Larga estancia	2,660	25	9.40	3.56	2.39 - 5.32	<0.001
Cuartiles de Apache						
<8	68,709	59	0.86	Referencia		
8-12	69,643	123	1.77	2.06	1.51 - 2.81	<0.001
13-18	136,186	293	2.15	2.51	1.89 - 3.31	<0.001
>18	165,868	500	3.01	3.51	2.68 - 4.6	<0.001

Tabla 21: Análisis Univariable de las variables a estudio (3/4).

		Persona x día	Nº de casos	D.I. 1000 pac.x día	RR	IC 95%	p
Cirugía Urgente	No	357,098	775	2.17	Referencia		
	Sí	109,141	271	2.48	1.40	1.00 - 1.31	0.056
Ventilación Mecánica	No	147,893	232	1.57	Referencia		
	Sí	318,346	814	2.56	1.63	1.41 - 1.89	<0.001
Catéter venoso central	No	66,675	66	0.99	Referencia		
	Sí	399,564	980	2.45	2.48	1.93 - 3.18	<0.001
Sonda vesical	No	58,701	39	0.66	Referencia		
	Sí	407,538	1007	2.47	3.72	2.70 - 5.12	<0.001
Inmunosupresión	No	425,186	940	2.21	Referencia		
	Sí	41,053	106	2.58	1.17	0.96 - 1.43	0.128
Neutropenia	No	455,678	1022	2.24	Referencia		
	Sí	10,561	24	2.27	1.01	0.68 - 1.52	0.949
Inmunodeficiencia	No	454,270	1029	2.27	Referencia		
	Sí	11,969	17	1.42	0.63	0.39 - 1.01	0.057
Tratamiento antibiótico	No	197,125	339	1.72	Referencia		
	Sí	269,114	707	2.63	1.53	1.34 - 1.74	0.001
Nutrición enteral	No	254,942	501	1.97	Referencia		
	Sí	211,307	545	2.58	1.31	1.16 - 1.48	<0.001
Nutrición parenteral	No	344,837	715	2.07	Referencia		
	Sí	121,392	330	2.72	1.31	1.15 - 1.50	<0.001

Tabla 22: Análisis Univariable de las variables a estudio (4/4).

		Persona x día	Nº de casos	D.I. 1000 pac.x día	RR	IC 95%	p
Sonda nasogástrica	No	163,192	253	1.55	Referencia		
	Sí	303,057	793	2.62	1.69	1.47 - 1.94	<0.001
Derivación ventricular	No	445,967	999	2.24	Referencia		
	Sí	19,893	43	2.16	0.96	0.71 - 1.31	0.819
Depuración extrarrenal	No	415,057	898	2.16	Referencia		
	Sí	50,803	144	2.83	1.31	1.1 - 1.56	0.003
Ventilación mecánica no invasiva	No	413,174	891	2.16	Referencia		
	Sí	53,075	155	2.92	1.35	1.14 - 1.61	<0.001
Traqueotomía	No	335,585	721	2.15	Referencia		
	Sí	130,664	325	2.49	1.16	1.02 - 1.32	0.028
Catéter arterial	No	176,599	345	1.95	Referencia		
	Sí	289,650	701	2.42	1.24	1.09 - 1.41	0.001
Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ)	No	458,109	1011	2.21	Referencia		
	Sí	8,140	35	4.30	1.95	1.39 - 2.73	<0.001
Infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ)	No	456,035	1022	2.24	Referencia		
	Sí	10,214	24	2.35	1.05	0.7 - 1.57	0.819
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)	No	457,710	1013	2.21	Referencia		
	Sí	8,539	33	3.86	1.75	1.23 - 2.47	<0.002

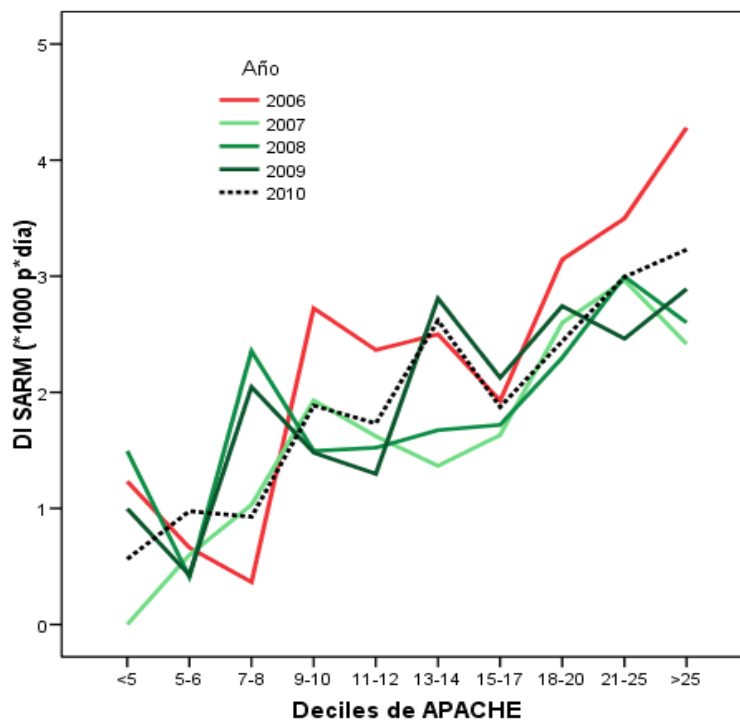


Figura 47: Relación entre gravedad por APACHE II y riesgo de C/I por SARM según los años del estudio. A mayor gravedad del paciente en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, mayor probabilidad de estar infectado o colonizado por SARM tanto al ingreso como durante la estancia en UCI.

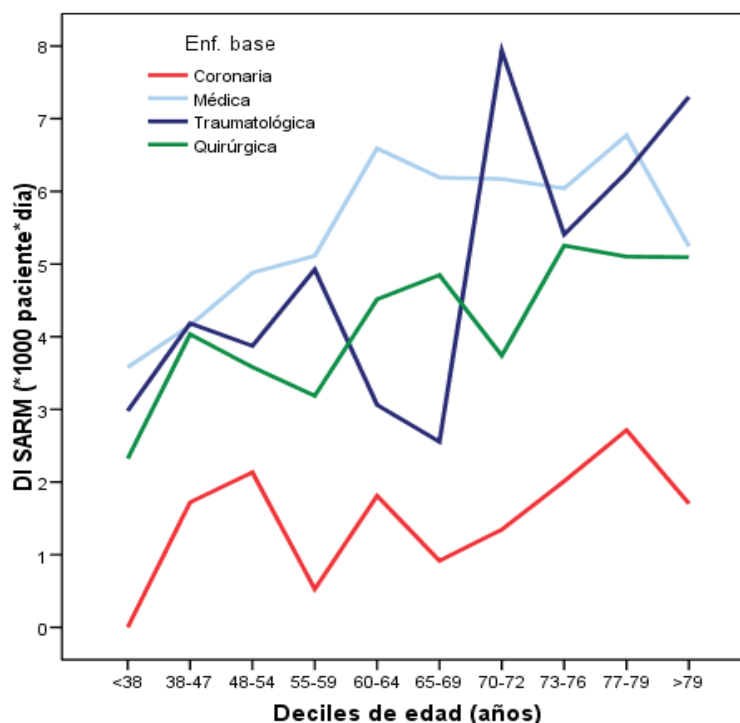


Figura 48: Relación entre la edad y el riesgo de C/I por SARM según la enfermedad de base. Se confirma el enfermo coronario como el de menor riesgo para SARM, a diferencia del médico y el traumatológico.

**2.3 ANÁLISIS MULTIVARIABLE: IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS DE FORMA INDEPENDIENTE CON LA C/I POR SARM EN EL PACIENTE INGRESADO EN UCI.**

Como ya se ha expuesto previamente, uno de los objetivos de esta tesis es el de crear un modelo predictivo utilizando variables de fácil obtención al ingreso del paciente, para lo cual se utilizan los pacientes del año 2010. De forma previa, y para explorar la potencia de estas variables, se realiza una regresión multivariable de Poisson sobre toda la población del estudio (2006-2010). Como se ha comentado, hay que tener en cuenta que en este apartado se trabaja con datos de todos los años del estudio (2006 al 2010, ambos incluidos) y que no se discrimina si la colonización o infección es previa al ingreso en UCI o adquirida durante la estancia en la unidad. En los apartados siguientes, en los que se establecen los modelos predictivos al ingreso, sí se tiene en cuenta el momento de la colonización/infección por SARM.

**Tabla 23: Análisis Multivariable sobre los factores de riesgo de fácil obtención al ingreso en UCI. Años 2006-2010 (1/2).**




		Razón de D.I. adj	IC 95%	p
Año	2006	Referencia		
	2007	0.70	0.57 - 0.86	0.001
	2008	0.72	0.56 - 0.88	0.001
	2009	0.76	0.63 - 0.93	0.006
	2010	1.34	1 - 1.79	0.051
Cuartiles de edad	≤52	Referencia		
	52-64	1.18	0.98 - 1.43	0.088
	65-74	1.26	1.04 - 1.53	0.019
	≥74	1.3	1.07 - 1.58	0.009
Cuartiles de APACHE II	<8	Referencia		
	8-12	1.51	1.1 - 2.07	0.01
	13-18	1.58	1.18 - 2.11	0.002
	>18	2.02	1.52 - 2.68	<0.001
Sexo	Varón	Referencia		
	Mujer	0.75	0.65 - 0.86	<0.001

Tabla 24 : Análisis Multivariable sobre los factores de riesgo de fácil obtención al ingreso en UCI. Años 2006-2010 (2/2).

		Razón de D.I. adj	IC 95%	p
Enfermedad de base	Coronario	Referencia		
	Médico	2.02	1.48 - 2.77	<0.001
	Traumatológico	1.74	1.21 - 2.5	0.003
	Quirúrgico	1.38	0.99 - 1.92	0.058
Sonda vesical	No	Referencia		
	Si	1.73	1.2 - 2.48	0.003
Inmunodeficiencia	No	Referencia		
	Si	0.54	0.33 - 0.89	0.016
Tratamiento antibiótico	No	Referencia		
	Si	1.75	1.37 - 2.26	<0.001
Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ)	No	Referencia		
	Si	1.56	1.09 - 2.24	0.016
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)	No	Referencia		
	Si	1.5	1.05 - 2.14	0.025
Origen	Hospitalización	Referencia		
	Otra UCI	1.16	0.88 - 1.52	0.292
	Comunidad	0.7	0.61 - 0.82	<0.001
	Larga estancia	3.13	2.02 - 4.84	<0.001

**Tabla 25 : Análisis Multivariable sobre los factores de riesgo de fácil obtención al ingreso en UCI. Años 2006-2010: Variables significativas que finalmente permanecen en el modelo.**

ENVIN  HELICS		Razón de D.I. adj	IC 95%	p
Año	2007	0.70	0.57 - 0.86	0.001
	2008	0.72	0.56 - 0.88	0.001
	2009	0.76	0.63 - 0.93	0.006
Edad	65-74	1.26	1.04 - 1.53	0.019
	≥74	1.3	1.07 - 1.58	0.009
Cuartiles de APACHE II	8-12	1.51	1.1 - 2.07	0.01
	13-18	1.58	1.18 - 2.11	0.002
	>18	2.02	1.52 - 2.68	<0.001
Sexo	Mujer	0.75	0.65 - 0.86	<0.001
Enfermedad de base	Médico	2.02	1.48 - 2.77	<0.001
	Traumatológico	1.74	1.21 - 2.5	0.003
Sonda vesical	Si	1.73	1.2 - 2.48	0.003
Inmunodeficiencia	Si	0.54	0.33 - 0.89	0.016
Tratamiento antibiótico	Si	1.75	1.37 - 2.26	<0.001
Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ)	Si	1.56	1.09 - 2.24	0.016
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)	Si	1.5	1.05 - 2.14	0.025
Origen	Comunidad	0.7	0.61 - 0.82	<0.001
	Larga estancia	3.13	2.02 - 4.84	<0.001



#### 2.4 ANÁLISIS DE LA COEXISTENCIA DEL SARM CON OTROS MULTIRRESISTENTES

Como se comenta en otras partes del manuscrito no es infrecuente que algunos de los pacientes que ingresan en UCI estén colonizados o infectados, además de por el SARM, por otros patógenos multirresistentes. Aunque más adelante se estudia con detalle la colonización/infección por otros multirresistentes, este apartado se centra en estudiar la coexistencia del SARM con otros patógenos y valorar el riesgo de, portando uno de ellos, estar colonizado o infectado por SARM.

Se describe en primer lugar la magnitud de esta coexistencia del SARM con otros multirresistentes durante los años del estudio (2006-2010), para posteriormente establecer el riesgo (mediante la relación de incidencia) de, estando colonizado o infectado por algún multirresistente, presentar además SARM, independientemente del momento de adquisición de ambos. Posteriormente se analiza también en grado de coexistencia del SARM con otros patógenos tanto en el ingreso en UCI como en la adquisición posterior durante la estancia en UCI, exclusivamente en el año 2010.

**Tabla 26: Número de pacientes colonizados o infectados de forma simultánea por SARM v otro multirresistente en el global del estudio**

2006 2010	SARM + <i>Acinetobacter</i>	SARM + BLEES	SARM + <i>Pseudomonas</i>	SARM + ERV
Número	118	57	71	6
%	11.28	5.45	6.79	0.57

**Tabla 27: Número de pacientes colonizados o infectados de forma simultánea por SARM y otro multirresistente por años**

2006	SARM + <i>Acinetobacter</i>	SARM + BLEES	SARM + <i>Pseudomonas</i>	SARM + ERV
Número	27	10	10	1
%	12.62	4.67	4.67	0.47

2007	SARM + <i>Acinetobacter</i>	SARM + BLEES	SARM + <i>Pseudomonas</i>	SARM + ERV
Número	21	5	14	1
%	12.96	3.09	8.64	0.62

2008	SARM + <i>Acinetobacter</i>	SARM + BLEES	SARM + <i>Pseudomonas</i>	SARM + ERV
Número	20	5	11	1
%	10.20	2.55	5.61	0.51

2009	SARM + <i>Acinetobacter</i>	SARM + BLEES	SARM + <i>Pseudomonas</i>	SARM + ERV
Número	28	12	13	1
%	12.96	5.56	6.02	0.46

2010	SARM + <i>Acinetobacter</i>	SARM + BLEES	SARM + <i>Pseudomonas</i>	SARM + ERV
Número	22	25	23	2
%	8.53	9.69	8.91	0.78

SARM: Estafilococo resistente a Meticilina, BLEES: betalactamasas de espectro ampliado, ERV: Enterococo resistente a Vancomicina.

## Análisis del riesgo de estar colonizado o infectado por SARM en función de la presencia de otros multirresistentes

Como en apartados anteriores, al disponer de las estancias de los pacientes, podemos calcular el riesgo de acuerdo con la densidad de incidencia (Razón de Densidades de Incidencia). Se expone la relación entre la C/I por SARM y el resto de patógenos en función del riesgo que cada uno induce para presentar el SARM a través de un análisis univariable. Como se ha comentado, hay que tener en cuenta que se trabaja con datos de todos los años del estudio (2006 al 2010, ambos incluidos) y que no se discrimina si la colonización o infección es previa al ingreso en UCI o adquirida durante la estancia en la unidad.


**Tabla 28: Análisis Univariable: riesgo de, estando C/I por otros multirresistentes, estarlo también por SARM**

		Persona x día	Nº de casos	D.I. 1000 pac.x día	RR	IC 95%	p
<i>Acinetobacter</i>	No	435,156	926	Referencia	Referencia		
	Sí	31,037	118	3.80	1.79	1.48 - 2.17	<0.001
BLEES	No	447,654	984	2.20	Referencia		
	Sí	18,147	57	3.14	1.43	1.09 - 1.87	0.009
<i>Pseudomonas</i>	No	445,916	971	2.18	Referencia		
	Sí	19,921	71	3.56	1.64	1.29 - 2.08	<0.001
ERV	No	465,108	1036	2.23	Referencia		
	Sí	730	6	8.22	3.69	1.65 - 8.23	0.001

## Proporción de pacientes co-infectados, al ingreso en UCI

Como se ha comentado, para el año 2010, podemos distinguir entre C/I por SARM previa al ingreso o durante la estancia en UCI. Se analiza la magnitud de la coexistencia de otros patógenos con el SARM, en el momento del ingreso en UCI, lejos de la influencia de fenómenos como la contaminación cruzada. Para el análisis no se utiliza la población completa del año 2010. Como se detalla en la Metodología, para la creación del modelo predictivo se utilizan dos tercios de los pacientes (el tercio restante se utiliza para la validación). Es a partir de esos dos tercios sobre los que se construye la siguiente tabla:

**Tabla 29: Pacientes colonizados o infectados por SARM y otros multirresistentes, en el momento del ingreso en UCI**

		NO C/I por SARM previo a UCI		C/I por SARM previo a UCI		p
		Recuento	%	Recuento	%	
Colonización o Infección por <i>Acinetobacter</i> MR	Previo a UCI	24	0.20	8	8.42	<0,001
	Adquirido UCI	118	1.00	2	2.11	
	No <i>Acinetobacter</i>	11675	98.80	85	89.47	
Colonización o Infección por BLEES	Previo a UCI	55	0.47	9	9.47	<0,001
	Adquirido UCI	109	0.92	4	4.21	
	No BLEES	11653	98.61	82	86.32	
Colonización o Infección por <i>Pseudomonas</i> MR	Previo a UCI	51	0.43	7	7.37	<0,001
	Adquirido UCI	87	0.74	2	2.11	
	No <i>Pseudomonas</i>	11679	98.83	86	90.53	
Colonización o Infección por ERV	Previo a UCI	2	0.02	1	1.05	<0,001
	Adquirido UCI	5	0.04	0	0.00	
	No ERV	11810	99.94	94	98.95	

### 3. DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA COLONIZACIÓN Y/O INFECCIÓN POR SARM AL INGRESO EN UCI

Dentro de los objetivos de esta tesis están los de desarrollar un modelo predictivo tanto para el SARM como para cualquier patógeno multirresistente, al ingreso en UCI. Para ello se toman todos los pacientes del estudio ENVIN ingresados en UCI durante el año 2010, del que se dispone cuáles de los pacientes colonizados o infectados por SARM lo fueron antes o durante su estancia en UCI.

En primer lugar de cara a la construcción del modelo se seleccionan dos grupos al azar, mediante muestreo aleatorio simple: uno, que supone 2/3 de los pacientes, para el análisis y desarrollo del modelo predictivo, y el otro, constituido por el 1/3 restante, para la validación del mismo (Figura 49). Estas dos poblaciones servirán para crear tanto el modelo predictivo para la colonización/infección por SARM como para la colonización/infección por cualquier patógeno multirresistente (Apartado 3.1, Tablas 30-33).

Posteriormente se procede a explorar la existencia de diferencias significativas en las variables estudiadas entre los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso en UCI y aquellos que no lo portan en ese momento (independientemente de que posteriormente lo puedan adquirir durante su estancia en UCI), a través de análisis univariable (Apartado 3.2, Tablas 37-39). Finalmente, se realiza el multivariable, adjuntando además el estudio de sensibilidades-especificidades y curvas ROC (Apartado 3.3). Este análisis multivariable contempla la realización de dos modelos, uno partiendo de factores de riesgo de fácil obtención al ingreso y otro, completo en el que se incluyen todas las variables del estudio.

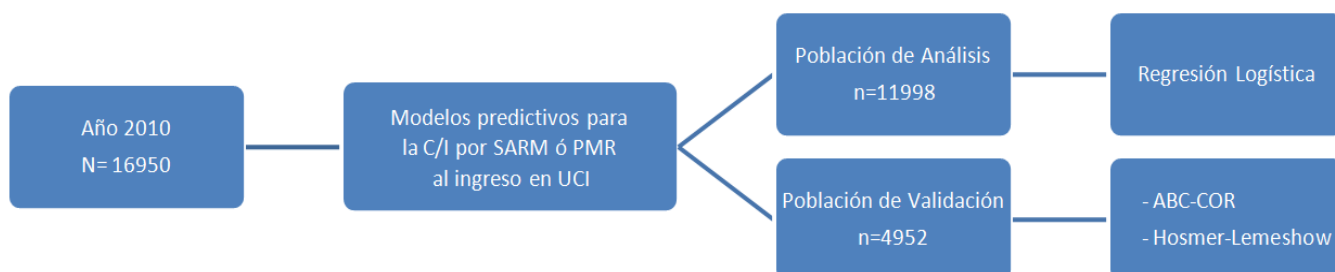



Figura 49: Selección, por muestro aleatorio simple, de las poblaciones para el análisis y la validación.

### 3.1 DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES DE ANÁLISIS Y VALIDACIÓN.


Se describe la uniformidad de las dos poblaciones en las que se han distribuido los enfermos del año 2010: una, que supone el 70% de los pacientes, para el análisis y desarrollo del modelo predictivo, y la otra, el 30% restante, para la validación del mismo. Estas dos poblaciones servirán para crear tanto el modelo predictivo para la colonización/infección por SARM como para cualquier patógeno multirresistente.

**Tabla 30: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio**

		Total		Validación		Análisis	
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Comunidad	Andalucía	3551	20.9	1030	20.8	2521	21.0
	Aragón	320	1.9	91	1.8	229	1.9
	Asturias	567	3.3	155	3.1	412	3.4
	Cantabria	736	4.3	238	4.8	498	4.2
	Castilla y León	511	3.0	143	2.9	368	3.1
	Castilla-La Mancha	248	1.5	74	1.5	174	1.5
	Cataluña	835	4.9	244	4.9	591	4.9
	País Vasco	1246	7.4	363	7.3	883	7.4
	Extremadura	2806	16.6	845	17.1	1961	16.3
	Galicia	182	1.1	51	1.0	131	1.1
	Islas Baleares	164	1.0	42	0.8	122	1.0
	Islas Canarias	836	4.9	224	4.5	612	5.1
	La Rioja	1660	9.8	494	10.0	1166	9.7
	Madrid	870	5.1	258	5.2	612	5.1
	Murcia	227	1.3	70	1.4	157	1.3
	Navarra	1253	7.4	353	7.1	900	7.5
	Valencia	938	5.5	277	5.6	661	5.5
	Total	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Sexo	Hombre	11075	65.3	3240	65.4	7835
Mujer		5875	34.7	1712	34.6	4163	34.7
Edad (años) en cuartiles*	<52	4081	24.1	1179	23.8	2902	24.2
	52-64	4577	27.0	1354	27.3	3223	26.9
	65-74	3661	21.6	1051	21.2	2610	21.8
	=>75	4631	27.3	1368	27.6	3263	27.2
Enf. base	Coronaria	3765	22.2	1050	21.2	2715	22.6
	Médica	7365	43.5	2170	43.8	5195	43.3
	Traumatológica	1100	6.5	300	6.1	800	6.7
	Quirúrgica	4720	27.8	1432	28.9	3288	27.4

\*Los cuartiles de edad (52,65 y 75) se corresponden con los percentiles 25,50 y 75, respectivamente

Tabla 31: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio (2/4)

		Total		Validación		Análisis	
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Cuartiles de Apache	<8	4117	26.3	1193	26.2	2924	26.4
	8-12	3328	21.3	989	21.7	2339	21.1
	13-18	4335	27.7	1273	27.9	3062	27.7
	>18	3848	24.6	1101	24.2	2747	24.8
Cirugía Urgente	No tiene el factor	15047	88.8	4415	89.2	10632	88.6
	Si tiene el factor	1903	11.2	537	10.8	1366	11.4
Origen	Unidad de Hospitalización	7471	45.2	2222	45.9	5249	44.9
	Otra UCI	500	3.0	143	3.0	357	3.1
	Comunidad	8453	51.1	2453	50.7	6000	51.3
	Centro de larga estancia	106	0.6	23	0.5	83	0.7
Ventilación mecánica	No	9741	57.5	2836	57.3	6905	57.6
	Si	7209	42.5	2116	42.7	5093	42.4
Catéter venoso central	No	5855	34.5	1712	34.6	4143	34.5
	Si	11095	65.5	3240	65.4	7855	65.5
Sonda urinaria	No	4898	28.9	1414	28.6	3484	29.0
	Si	12052	71.1	3538	71.4	8514	71.0
Inmunosupresión	No	15863	93.6	4609	93.1	11254	93.8
	Si	1087	6.4	343	6.9	744	6.2
Neutropenia	No	16714	98.6	4887	98.7	11827	98.6
	Si	236	1.4	65	1.3	171	1.4
Inmunodeficiencia	No	16664	98.3	4874	98.4	11790	98.3
	Si	286	1.7	78	1.6	208	1.7
Tratamiento antibiótico	No	16898	99.7	4938	99.7	11960	99.7
	Si	52	0.3	14	0.3	38	0.3
Nutrición enteral	No	13965	82.4	4061	82.0	9904	82.5
	Si	2985	17.6	891	18.0	2094	17.5

\*Los cuartiles de APACHE II 8,13 y 19 se corresponden con los percentiles 25,50 y 75, respectivamente

Tabla 32: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio (3/4)



		Total		Validación		Análisis	
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Nutrición parenteral	No	14984	88.4	4379	88.4	10605	88.4
	Sí	1966	11.6	573	11.6	1393	11.6
Derivación ventricular	No	16659	98.3	4856	98.1	11803	98.4
	Sí	291	1.7	96	1.9	195	1.6
Depuración extrarrenal	No	16082	94.9	4697	94.9	11385	94.9
	Si	868	5.1	255	5.1	613	5.1
Ventilación mecánica no invasiva	No	15560	91.8	4532	91.5	11028	91.9
	Si	1390	8.2	420	8.5	970	8.1
Traqueotomía	No	15847	93.5	4622	93.3	11225	93.6
	Si	1103	6.5	330	6.7	773	6.4
Catéter arterial	No	9503	56.1	2798	56.5	6705	55.9
	Si	7447	43.9	2154	43.5	5293	44.1
Sonda nasogástrica	No	10417	61.5	3026	61.1	7391	61.6
	Si	6533	38.5	1926	38.9	4607	38.4
Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ)	No	16872	99.5	4930	99.6	11942	99.5
	Si	78	0.5	22	0.4	56	0.5
Infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ)	No	16870	99.5	4931	99.6	11939	99.5
	Si	80	0.5	21	0.4	59	0.5
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)	No	16887	99.6	4936	99.7	11951	99.6
	Si	63	0.4	16	0.3	47	0.4



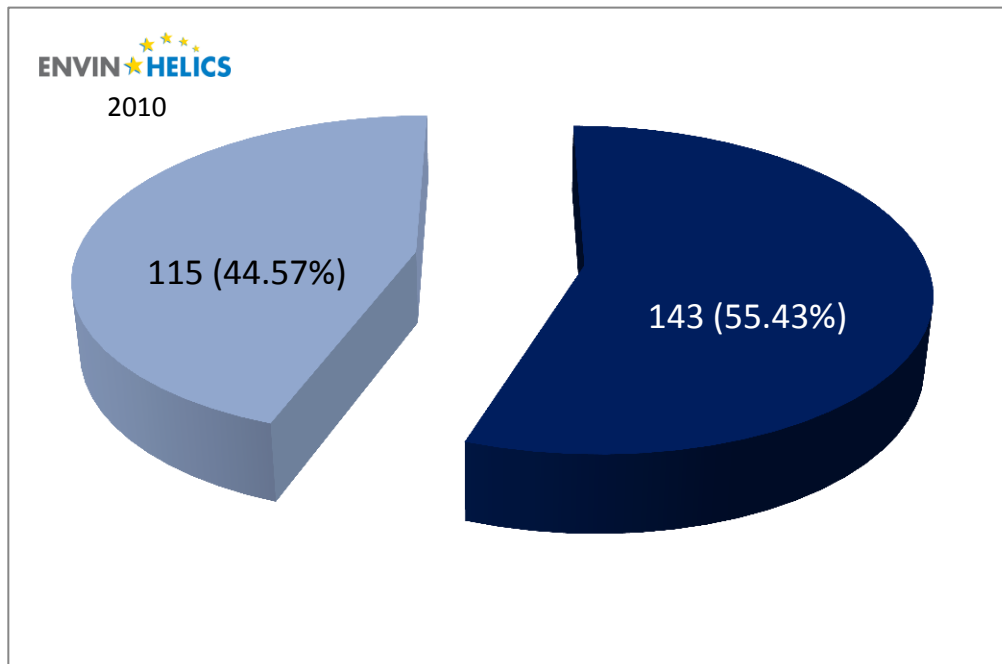
Tabla 33: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio (4/4)

		Total		Validación		Análisis	
		Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Colonización o Infección por SARM	Previo a UCI	143	0.8	48	1.0	95	0.8
	Adquirido UCI	115	0.7	29	0.6	86	0.7
	No SARM	16692	98.5	4875	98.4	11817	98.5
Colonización o Infección por <i>Acinetobacter</i> MR	Previo a UCI	44	0.3	12	0.2	32	0.3
	Adquirido UCI	168	1.0	39	0.8	129	1.1
	No <i>Acinetob.</i>	16738	98.7	4901	99.0	11837	98.7
Colonización o Infección por BLEES	Previo a UCI	90	0.5	26	0.5	64	0.5
	Adquirido UCI	167	1.0	47	0.9	120	1.0
	No BLEES	16693	98.5	4879	98.5	11814	98.5
Colonización o Infección por <i>Pseudomonas</i> MR	Previo a UCI	78	0.5	20	0.4	58	0.5
	Adquirido UCI	140	0.8	47	0.9	93	0.8
	No <i>Pseudomonas</i>	16732	98.7	4885	98.6	11847	98.7
Colonización o Infección por ERV	Previo a UCI	4	0.0	1	0.0	3	0.0
	Adquirido UCI	11	0.1	6	0.1	5	0.0
	No ERV	16935	99.9	4945	99.9	11990	99.9

3.2 INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE C/I POR SARM EN EL MOMENTO DEL INGRESO EN UCI EN LAS VARIABLES A ESTUDIO: ANÁLISIS UNIVARIABLE

Utilizando exclusivamente los pacientes incluidos en el estudio ENVIN del años 2010, este apartado se centra en describir las principales características de los colonizados o infectados por SARM al ingreso en UCI, frente a aquellos que no lo están, en las variables estudiadas.

Análisis del número de pacientes Colonizados / Infectados por SARM de forma previa a su ingreso en UCI y aquellos Colonizados / Infectados posteriormente durante su estancia, en el año 2010.




Colonizados / Infectados por SARM durante la estancia en UCI
  Colonizados / Infectados por SARM previo ingreso en UCI

	Durante la Estancia en UCI	Previo al Ingreso
Porcentaje de C/I por SARM respecto al total de pacientes	0.7%	0.8%


Figura 50: Proporción de pacientes C/I por SARM al ingreso o durante su estancia en UCI

**Tabla 34: Análisis Univariable diferencias entre los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (1/3)\***

ENVIN  HELICS		NO C/I por SARM previo a UCI		C/I por SARM previo a UCI		p
		Recuento	%	Recuento	%	
Comunidad	Andalucía	2501	21.2	7	7.4	0.004
	Aragón	226	1.9	2	2.1	
	Asturias	405	3.4	5	5.3	
	Cantabria	491	4.2	5	5.3	
	Castilla y León	357	3.0	4	4.2	
	Castilla-La Mancha	174	1.5	0	0.0	
	Cataluña	588	5.0	2	2.1	
	País Vasco	860	7.3	10	10.5	
	Extremadura	1928	16.3	20	21.1	
	Galicia	131	1.1	0	0.0	
	Islas Baleares	120	1.0	1	1.1	
	Islas Canarias	607	5.1	0	0.0	
	La Rioja	1136	9.6	21	22.1	
	Madrid	604	5.1	3	3.2	
	Murcia	155	1.3	2	2.1	
	Navarra	883	7.5	4	4.2	
	Valencia	651	5.5	9	9.5	
	Total	0	0.0	0	0.0	
Sexo	Hombre	7700	65.2	70	73.7	0.082
	Mujer	4117	34.8	25	26.3	
Edad (años) en cuartiles	<52	2868	24.3	15	15.8	0.227
	52-64	3176	26.9	27	28.4	
	65-74	2563	21.7	26	27.4	
	=>75	3210	27.2	27	28.4	
Enf. base	Coronaria	2708	22.9	4	4.2	<0,001
	Médica	5068	42.9	70	73.7	
	Traumatológica	792	6.7	1	1.1	
	Quirúrgica	3249	27.5	20	21.1	


\* Tras estudio de la población de análisis (2/3 de la población total) -punto 2.2-

**Tabla 35: Análisis Univariable diferencias entre los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (2/3)\***

ENVIN  HELICS		NO C/I por SARM previo a UCI		C/I por SARM previo a UCI		p
		Recuento	%	Recuento	%	
Cuartiles de Apache	<8	2913	26.7	6	6.7	<0,001
	8-12	2323	21.3	13	14.6	
	13-18	3009	27.6	29	32.6	
	>18	2662	24.4	41	46.1	
Cirugía Urgente	No tiene el factor	10489	88.8	73	76.8	0.000
	Si tiene el factor	1328	11.2	22	23.2	
Origen	Comunidad	5154	44.8	56	59.6	<0,001
	Otra UCI	347	3.0	6	6.4	
	Unidad de Hospitalización	5936	51.6	25	26.6	
	Centro de larga estancia	73	0.6	7	7.4	
Ventilación mecánica	No	6857	58.0	39	41.1	0.001
	Si	4960	42.0	56	58.9	
Catéter venoso central	No	4122	34.9	19	20.0	0.002
	Si	7695	65.1	76	80.0	
Sonda urinaria	No	3473	29.4	10	10.5	<0,001
	Si	8344	70.6	85	89.5	
Inmunosupresión	No	11095	93.9	80	84.2	<0,001
	Si	722	6.1	15	15.8	
Neutropenia	No	11651	98.6	93	97.9	0.564
	Si	166	1.4	2	2.1	
Inmunodeficiencia	No	11610	98.2	95	100.0	0.193
	Si	207	1.8	0	0.0	
Tratamiento antibiótico	No	11779	99.7	95	100.0	0.580
	Si	38	0.3	0	0.0	
Nutrición enteral	No	9812	83.0	64	67.4	<0,001
	Si	2005	17.0	31	32.6	

\* Tras estudio de la población de análisis (2/3 de la población total) -punto 2.2-

**Tabla 36: Análisis Univariable diferencias entre los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (3/3)\***



		NO C/I por SARM previo a UCI		C/I por SARM previo a UCI		p
		Recuento	%	Recuento	%	
Nutrición parenteral	No	10470	88.6	73	76.8	0.000
	Sí	1347	11.4	22	23.2	
Derivación ventricular	No	11630	98.4	92	96.8	0.222
	Sí	187	1.6	3	3.2	
Depuración extrarrenal	No	11231	95.0	83	87.4	0.001
	Si	586	5.0	12	12.6	
Ventilación mecánica no invasiva	No	10871	92.0	81	85.3	0.016
	Si	946	8.0	14	14.7	
Traqueotomía	No	11100	93.9	81	85.3	0.000
	Si	717	6.1	14	14.7	
Catéter arterial	No	6647	56.2	41	43.2	0.010
	Si	5170	43.8	54	56.8	
Sonda nasogástrica	No	7337	62.1	42	44.2	0.000
	Si	4480	37.9	53	55.8	
Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ)	No	11764	99.6	95	100.0	0.513
	Si	53	0.4	0	0.0	
Infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ)	No	11762	99.5	94	98.9	0.405
	Si	55	0.5	1	1.1	
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)	No	11776	99.7	93	97.9	0.004
	Si	41	0.3	2	2.1	

\* Tras estudio de la población de análisis (2/3 de la población total) -punto 2.2-

### 3.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE DE LA COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR SARM

#### 3.3.1 MODELOS PREDICTIVOS

En este apartado se detalla el resultado final del modelo predictivo usando sólo los factores de riesgo de fácil obtención por el clínico al ingreso en la UCI (MODELO SIMPLE). Se introdujeron siete variables en la regresión logística multivariable (edad, sexo, tipo de paciente, cirugía urgente, origen, inmunodepresión e infección de piel y partes blandas). Todas salvo la edad permanecieron en el modelo final. Aunque éste último presentaba buena discriminación (ABC-COR, 0.77; 95% IC, 0.72-0.82) la sensibilidad fue del 67% (especificidad 76.5%). Con el tercio restante de pacientes (n=4952) que no se introdujeron en el multivariable, se realizó una validación posterior en la que el ABC-ROC fue de 0.72 (95% IC, 0.65-0.79), con un valor de la p de 0.539 en el test de bonanza de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Tabla 37: Modelo Predictivo Simple para SARM

	Modelo final (Paso 2(a))							
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Sexo Varón	0,508	0,237	4,603	1,000	0,032	1,662	1,045	2,642
Enf de base Coronaria			38,947	3,000	0,000			
Enf de base Médica	0,652	1,128	0,334	1,000	0,563	1,919	0,210	17,495
Enf de base Traumatológica	2,644	1,020	6,724	1,000	0,010	14,063	1,907	103,727
Enf de base Quirúrgica	1,322	1,037	1,627	1,000	0,202	3,753	0,492	28,634
Origen: Comunidad			42,498	3,000	0,000			
Origen: Otra UCI	0,848	0,252	11,297	1,000	0,001	2,334	1,424	3,826
Origen: Unidad de Hospitalización	1,351	0,464	8,479	1,000	0,004	3,861	1,555	9,586
Origen: Centro de larga estancia	2,819	0,451	39,015	1,000	0,000	16,761	6,920	40,595
Cirugía Urgente	1,084	0,267	16,506	1,000	0,000	2,956	1,752	4,986
Inmunosupresión	0,624	0,291	4,594	1,000	0,032	1,866	1,055	3,300
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)	1,530	0,753	4,134	1,000	0,042	4,619	1,057	20,194
Constante	-8,005	1,040	59,294	1,000	0,000	0,000		

**B:** cada uno de los coeficientes asociados a las variables independientes, **E.T.:** error estándar de cada estimación de los coeficientes, **Wald:** valor obtenido para el estadístico de contraste de hipótesis  $H_0: =0$ . Test de Wald (su valor se halla mediante el cociente del coeficiente y su error estándar), **gl:** grados de libertad para el test de Wald, **Sig.:** valor *p* de significación estadística asociado a cada coeficiente de regresión, **Exp(B):** se interpreta como el odds ratio de que se produzca el suceso en función de la variable independiente, **I.C. 95,0% para EXP(B):** límites inferior y superior con un nivel de confianza del 95%.

De acuerdo con los resultados obtenidos, especialmente en cuanto a la sensibilidad del modelo simple, se desarrolló uno nuevo (MODELO COMPLETO), basándose en el supuesto de que el paciente ingresara proveniente de otra UCI. De esta manera se pudieron incluir todas las variables disponibles en el estudio (las usadas para el primer modelo junto con catéter urinario, nutrición parenteral, depuración extrarrenal, ventilación no invasiva, traqueotomía, catéteres arterial, nutrición enteral, sonda nasogástrica y gravedad por APACHE). En el caso del SARM este modelo alcanzó un ABC-COR de 0.82 (95% IC, 0.77-0.86) con una sensibilidad de 63.64% y una especificidad de 78.48%).

**Tabla 38: Modelo Predictivo Completo para SARM**

	Modelo final (Paso 12(a))							
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
APACHE $\leq$ 8			8.423	3.000	0.038			
APACHE 8-12	0.708	0.498	2.016	1.000	0.156	2.029	0.764	5.390
APACHE 13-18	0.946	0.459	4.244	1.000	0.039	2.576	1.047	6.338
APACHE $\geq$ 18	1.224	0.451	7.351	1.000	0.007	3.400	1.404	8.236
Sexo Varón	0.415	0.240	3.005	1.000	0.083	1.515	0.947	2.423
Enf de base Coronaria			25.952	3.000	0.000			
Enf de base Médica	1.005	1.132	0.787	1.000	0.375	2.731	0.297	25.131
Enf de base Traumatológica	2.457	1.021	5.794	1.000	0.016	11.675	1.579	86.345
Enf de base Quirúrgica	1.290	1.036	1.550	1.000	0.213	3.634	0.477	27.696
Cirugía Urgente	1.071	0.272	15.445	1.000	0.000	2.917	1.710	4.976
Origen: Comunidad			44.000	3.000	0.000			
Origen: Otra UCI	0.984	0.267	13.545	1.000	0.000	2.675	1.584	4.518
Origen: Unidad de Hospitalización	1.513	0.472	10.264	1.000	0.001	4.538	1.799	11.449
Origen: Centro de larga estancia	2.930	0.462	40.156	1.000	0.000	18.735	7.569	46.375
Constante	-8.729	1.107	62.134	1.000	0.000	0.000		

**B:** cada uno de los coeficientes asociados a las variables independientes, **E.T.:** error estándar de cada estimación de los coeficientes, **Wald:** valor obtenido para el estadístico de contraste de hipótesis  $H_0: =0$ . Test de Wald (su valor se halla mediante el cociente del coeficiente y su error estándar), **gl:** grados de libertad para el test de Wald, **Sig.:** valor  $p$  de significación estadística asociado a cada coeficiente de regresión, **Exp(B):** se interpreta como el odds ratio de que se produzca el suceso en función de la variable independiente, **I.C. 95,0% para EXP(B):** límites inferior y superior con un nivel de confianza del 95%.

A continuación se expone la curva COR para los dos modelos predictivos para detectar la colonización/infección por SARM: el modelo simple, basado en variables de fácil obtención al ingreso en UCI y el modelo complejo en el supuesto del ingreso proveniente de otra UCI, en el que se introduce un mayor número de variables recogidas en cualquier momento durante la estancia en la UCI de origen.

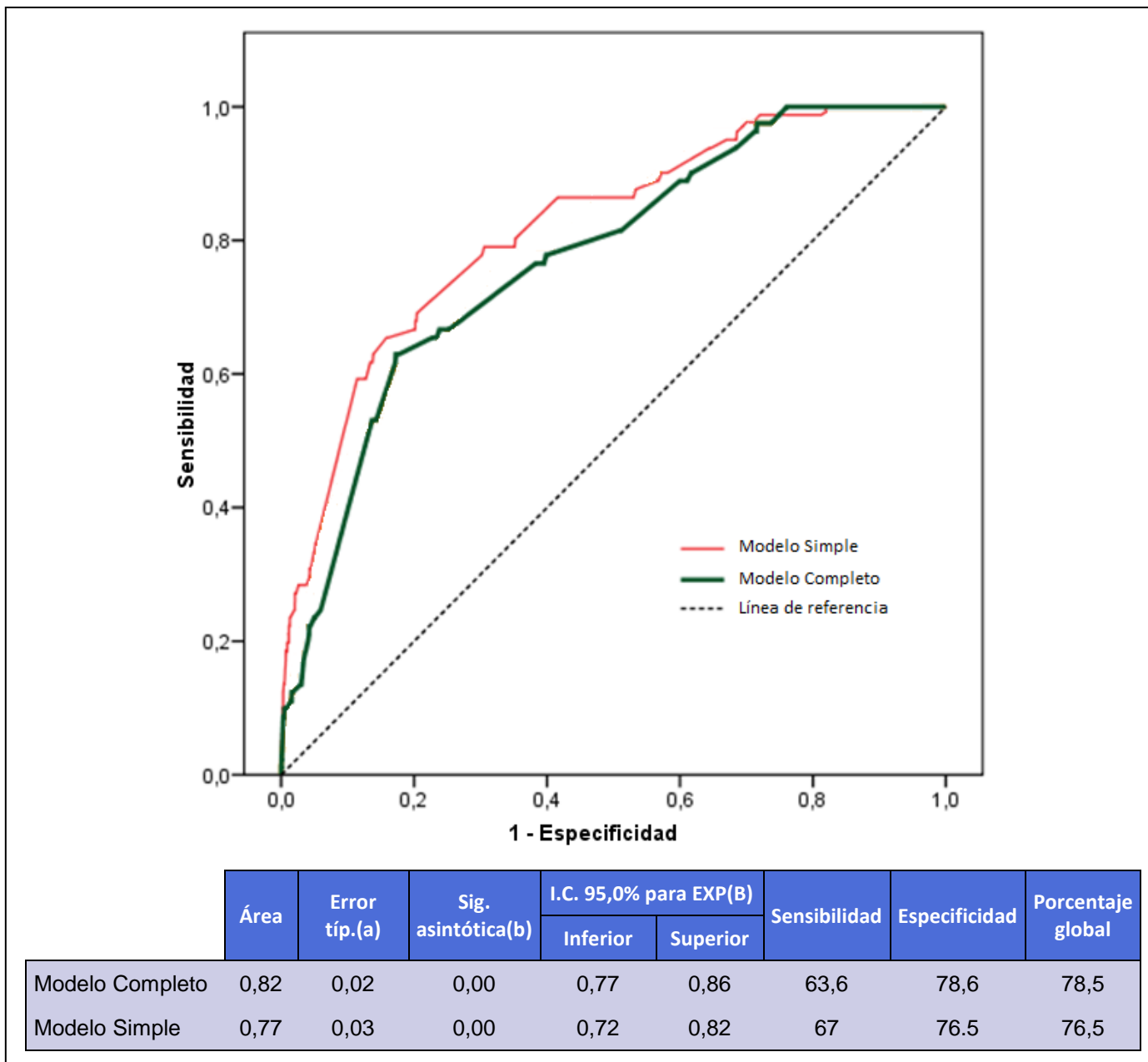


Figura 51: ABC-COR y valores de sensibilidad y especificidad de los modelos



### 3.3.2 VALIDACIÓN DEL MODELO SIMPLE

Para la validación se utiliza, sobre el tercio de la muestra designado por muestreo aleatorio simple, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para la calibración y el ABC-COR para la discriminación, como medida del poder predictivo del modelos.

**Tabla 39: Validación de modelo simple para la predicción del SARM**

Análisis en la validación Área bajo la curva				
Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
0.72	0.03	0.00	Límite superior	Límite inferior
			0.65	0.79

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	6.97450838	8	0.539

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow					
		SARM previo UCI = No		SARM previo UCI = Sí	
		Observado	Esperado	Observado	Esperado
Paso 1	1	447	447	0	0
	2	494	494	0	0
	3	472	472	2	2
	4	518	518	4	4
	5	409	407	2	4
	6	495	499	9	5
	7	453	450	2	5
	8	403	401	3	5
	9	509	510	10	9
	10	565	566	16	15

## 4 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR MULTIRRESISTENTES EN LA UCI

Una vez generado el modelo predictivo para la C/I por SARM, se procede a sentar las bases para el desarrollo del modelo para predecir cualquier PMR, no sólo el SARM dado que en muchas ocasiones comparten los mismos factores de riesgo. En las siguientes tablas se estudia la presencia de patógenos multirresistentes en forma de colonización o infección, durante el periodo 2006-2010.

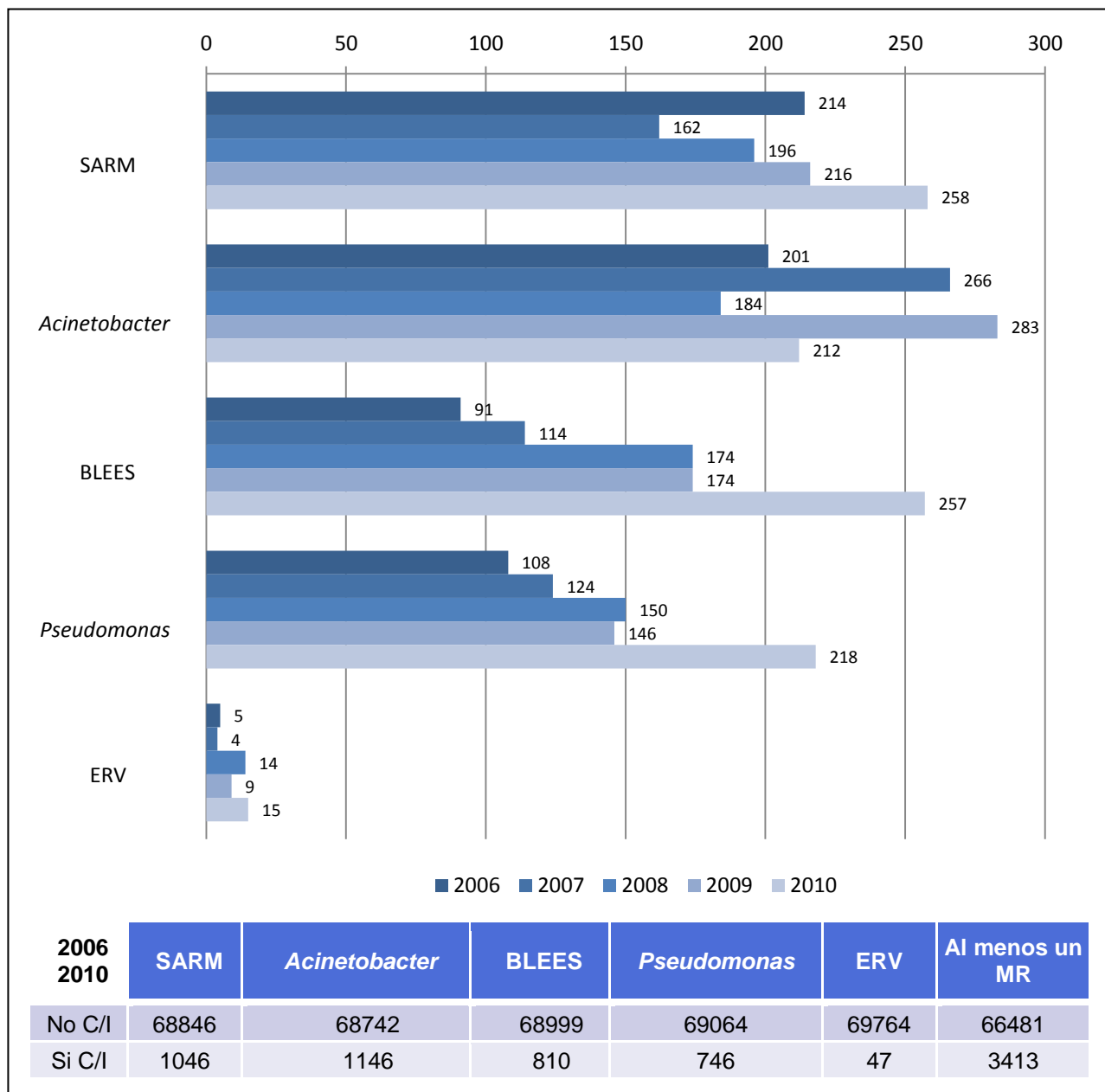



Figura 52: Pacientes colonizados o infectados por algún multirresistente (SARM: estafilococo resistente a meticilina, BLEES: betalactamasas de espectro ampliado, ERV: enterococo resistente a vancomicina, MR: multirresistente)

**Tabla 40: Recuento de pacientes colonizados o infectados por algún multirresistente según sea previa al ingreso o adquirida durante la estancia en UCI**

		Recuento	
		Recuento	%
Colonización o Infección por SARM	Previo a UCI	143	0.8
	Adquirido en UCI	115	0.7
	No SARM	16,692	98.5
Colonización o Infección por <i>Acinetobacter</i> MR	Previo a UCI	44	0.3
	Adquirido en UCI	168	1.0
	No <i>Acinetobacter</i>	16,738.0	98.7
Colonización o Infección por BLEES	Previo a UCI	90	0.5
	Adquirido en UCI	167	1.0
	No BLEES	16,693	98.5
Colonización o Infección por <i>Pseudomonas</i> MR	Previo a UCI	78	0.5
	Adquirido en UCI	140	0.8
	No <i>Pseudomonas</i>	16,732	98.7
Colonización o Infección por ERV	Previo a UCI	4	0.0
	Adquirido en UCI	11	0.1
	No ERV	16,935	99.9

## 5 DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA COLONIZACIÓN Y/O INFECCIÓN POR CUALQUIER MULTIRRESISTENTE AL INGRESO EN UCI

Como ya se ha descrito, dentro de los objetivos de esta tesis están los de desarrollar un modelo predictivo no sólo para el SARM como para cualquier patógeno multirresistente al ingreso en UCI, basándose en el hecho de que la mayoría de los PMR comparten los mismos factores de riesgo. Para ello se toman todos los pacientes del estudio ENVIN ingresados en UCI durante el año 2010, del que se dispone cuáles de los pacientes colonizados o infectados por PMR lo fueron antes o durante su estancia en UCI.


En primer lugar de cara a la construcción del modelo se han seleccionado dos grupos al azar, mediante muestreo aleatorio simple. Estos grupos son los utilizados para el desarrollo del modelo para SARM y se exponen en el Apartado 3.1 (Tablas 30-33).

Posteriormente se procede a explorar la existencia de diferencias significativas en las variables estudiadas entre los pacientes colonizados o infectados por cualquier PMR al ingreso en UCI y aquellos que no lo portan en ese momento (independientemente de que posteriormente lo puedan adquirir durante su estancia en UCI), a través de análisis univariable (Apartado 5.1, Tablas 49-51).

Finalmente, se realiza el análisis multivariable que contempla la realización de dos modelos, uno partiendo de factores de riesgo de fácil obtención al ingreso y otro, completo en el que se incluyen todas las variables del estudio. Se muestra además el estudio de sensibilidades-especificidades y curvas ROC (Apartado 5.2) y la validación del modelo simple.


5.1 INFLUENCIA DE LA PRESENCIA DE C/I POR PMR EN EL MOMENTO DEL INGRESO EN UCI  
EN LAS VARIABLES A ESTUDIO: ANÁLISIS UNIVARIABLE

Tabla 41: Análisis Univariante: diferencias en las variables a estudio del entre los pacientes colonizados o infectados por cualquier PMR al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (1/3)\*

		C/I por PMR previo a UCI		NO C/I por PMR previo a UCI		p
		Recuento	%	Recuento	%	
Comunidad	Andalucía	2494	21.2	27	12.3	<0,001
	Aragón	224	1.9	5	2.3	
	Asturias	404	3.4	8	3.7	
	Islas Baleares	492	4.2	6	2.7	
	Islas Canarias	358	3.0	10	4.6	
	Cantabria	171	1.5	3	1.4	
	Castilla-La Mancha	584	5.0	7	3.2	
	Castilla y León	864	7.3	19	8.7	
	Cataluña	1915	16.3	46	21.0	
	Extremadura	131	1.1	0	0.0	
	La Rioja	121	1.0	1	0.5	
	Galicia	608	5.2	4	1.8	
	Madrid	1121	9.5	45	20.5	
	Murcia	602	5.1	10	4.6	
	Navarra	154	1.3	3	1.4	
	Valencia	891	7.6	9	4.1	
	País Vasco	645	5.5	16	7.3	
	Ceuta y Melilla	0	0.0	0	0.0	
Sexo	Hombre	7669	65.1	166	75.8	0.001
	Mujer	4110	34.9	53	24.2	
Edad (años) en cuartiles	<52	2864	24.3	38	17.4	0.043
	52-64	3159	26.8	64	29.2	
	65-74	2550	21.6	60	27.4	
	=>75	3206	27.2	57	26.0	
Enf. base	Coronaria	2706	23.0	9	4.1	<0,001
	Médica	5047	42.8	148	67.6	
	Traumatológica	793	6.7	7	3.2	
	Quirúrgica	3233	27.4	55	25.1	


\* Tras estudio de la población de análisis (2/3 de la población total) -punto 2.2-

**Tabla 42: Análisis Univariable: diferencias en las variables a estudio del entre los pacientes colonizados o infectados por cualquier PMR al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (2/3)\***

ENVIN  HELICS		C/I por PMR previo a UCI		NO C/I por PMR previo a UCI		p
		Recuento	%	Recuento	%	
Cuartiles de Apache	<8	2911	26.8	13	6.3	<0,001
	8-12	2309	21.3	30	14.5	
	13-18	2992	27.5	70	33.8	
	>18	2653	24.4	94	45.4	
Cirugía Urgente	No tiene el factor	10460	88.8	172	78.5	<0,001
	Si tiene el factor	1319	11.2	47	21.5	
Origen	Unidad de Hospitalización	5116	44.6	133	61.0	<0,001
	Otra UCI	337	2.9	20	9.2	
	Comunidad	5945	51.8	55	25.2	
	Centro de larga estancia	73	0.6	10	4.6	
Ventilación mecánica	No	6817	57.9	88	40.2	<0,001
	Si	4962	42.1	131	59.8	
Catéter venoso central	No	4106	34.9	37	16.9	<0,001
	Si	7673	65.1	182	83.1	
Sonda urinaria	No	3463	29.4	21	9.6	<0,001
	Si	8316	70.6	198	90.4	
Inmunosupresión	No	11081	94.1	173	79.0	<0,001
	Si	698	5.9	46	21.0	
Neutropenia	No	11616	98.6	211	96.3	0.005
	Si	163	1.4	8	3.7	
Inmunodeficiencia	No	11577	98.3	213	97.3	0.250
	Si	202	1.7	6	2.7	
Tratamiento antibiótico	No	11741	99.7	219	100.0	0.400
	Si	38	0.3	0	0.0	
Nutrición enteral	No	9773	83.0	131	59.8	<0,001
	Si	2006	17.0	88	40.2	

\* Tras estudio de la población de análisis (2/3 de la población total) -punto 2.2-

**Tabla 43: Análisis Univariable: diferencias en las variables a estudio del entre los pacientes colonizados o infectados por cualquier PMR al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (3/3)\***

ENVIN  HELICS		C/I por PMR previo a UCI		NO C/I por PMR previo a UCI		p
		Recuento	%	Recuento	%	
Nutrición parenteral	No	10446	88.7	159	72.6	<0,001
	Sí	1333	11.3	60	27.4	
Derivación ventricular	No	11592	98.4	211	96.3	0.017
	Sí	187	1.6	8	3.7	
Depuración extrarrenal	No	11197	95.1	188	85.8	<0,001
	Si	582	4.9	31	14.2	
Ventilación mecánica no invasiva	No	10839	92.0	189	86.3	0.002
	Si	940	8.0	30	13.7	
Traqueotomía	No	11052	93.8	173	79.0	<0,001
	Si	727	6.2	46	21.0	
Catéter arterial	No	6605	56.1	100	45.7	0.002
	Si	5174	43.9	119	54.3	
Sonda nasogástrica	No	7302	62.0	89	40.6	<0,001
	Si	4477	38.0	130	59.4	
Infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ)	No	11727	99.6	215	98.2	0.003
	Si	52	0.4	4	1.8	
Infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ)	No	11727	99.6	212	96.8	<0,001
	Si	52	0.4	7	3.2	
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)	No	11736	99.6	215	98.2	0.001
	Si	43	0.4	4	1.8	

\* Tras estudio de la población de análisis (2/3 de la población total) -punto 2.2-

## 5.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE DE LA COLONIZACIÓN/INFECCIÓN POR PMR

### 5.2.1 MODELOS PREDICTIVOS

En este apartado se detalla el resultado final del modelo predictivo usando sólo los factores de riesgo de fácil obtención por el clínico al ingreso en la UCI (MODELO SIMPLE). Se introdujeron siete variables en la regresión logística multivariable (edad, sexo, tipo de paciente, cirugía urgente, origen, inmunodepresión, neutropenia e las infecciones de piel y partes blandas). Todas salvo la neutropenia y la infección superficial de herida quirúrgica permanecieron en el modelo final. Aunque éste último presentaba buena discriminación (ABC-COR, 0.775; 95% IC, 0.744-0.807) la sensibilidad fue del 67.4% (especificidad 75.7%). Con el tercio restante de pacientes (n=4952) que no se introdujeron en el multivariable, se realizó una validación posterior en la que el ABC-ROC fue de 0.712 (95% IC, 0.665-0.759), con un p-valor de 0.539 en el test de bonanza de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

Tabla 44: Modelo Predictivo Simple para PMR

		Modelo final (Paso 3(a))							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Edad (años) en cuartiles	<52			6,426	3	0,093			
	52-64	0,331	0,212	2,428	1	0,119	1,392	0,918	2,110
	65-74	0,533	0,215	6,147	1	0,013	1,705	1,118	2,599
	=>75	0,413	0,217	3,611	1	0,057	1,511	0,987	2,314
Sexo	Varón	-,621	0,162	14,616	1	0,000	0,538	0,391	0,739
Enf de base Coronaria				61,435	3	0,000			
Enf de base Médica		1,957	0,350	31,346	1	0,000	7,077	3,567	14,040
Enf de base Traumatológica		0,743	0,517	2,065	1	0,151	2,103	0,763	5,797
Enf de base Quirúrgica		0,967	0,374	6,679	1	0,010	2,631	1,263	5,479
Origen: Unidad de Hospitalización				70,415	3	0,000			
Origen: Otra UCI		0,943	0,257	13,468	1	0,000	2,568	1,552	4,249
Origen: Comunidad		-0,845	0,171	24,501	1	0,000	0,430	0,307	0,600
Origen: Centro de larga estancia		1,498	0,364	16,923	1	0,000	4,473	2,191	9,132
Cirugía Urgente		0,790	0,187	17,893	1	0,000	2,204	1,528	3,179
Inmunosupresión		1,072	0,180	35,563	1	0,000	2,921	2,053	4,154
Infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ)		1,092	0,447	5,969	1	0,015	2,982	1,241	7,162
Infección cutánea - tejidos blandos (ICTB)		1,248	0,564	4,891	1	0,027	3,483	1,153	10,526
Constante		-5,558	0,391	201,715	1	0,000	0,004		

**B:** cada uno de los coeficientes asociados a las variables independientes, **E.T.:** error estándar de cada estimación de los coeficientes, **Wald:** valor obtenido para el estadístico de contraste de hipótesis  $H_0: =0$ . Test de Wald (su valor se halla mediante el cociente del coeficiente y su error estándar), **gl:** grados de libertad para el test de Wald, **Sig.:** valor *p* de significación estadística asociado a cada coeficiente de regresión, **Exp(B):** se interpreta como el odds ratio de que se produzca el suceso en función de la variable independiente, **I.C. 95,0% para EXP(B):** límites inferior y superior con un nivel de confianza del 95%.



De acuerdo con los resultados obtenidos, especialmente en cuanto a la sensibilidad del modelo simple, se desarrolló uno nuevo (MODELO COMPLETO), basándose en el supuesto de que el paciente ingresara proveniente de otra UCI. De esta manera se pudieron incluir todas las variables disponibles en el estudio (las usadas para el primer modelo junto con catéter urinario, nutrición parenteral, depuración extrarrenal, ventilación no invasiva, traqueotomía, catéteres arterial, nutrición enteral, sonda nasogástrica y gravedad por APACHE). De todos los factores, las variables edad, ventilación mecánica, catéter venoso central, sonda vesical, neutropenia, inmunodeficiencia, derivación ventricular, depuración extrarrenal, ventilación no invasiva, sonda nasogástrica y los tres tipos de infección fueron excluidos del modelo final en los distintos pasos de la regresión logística. Este modelo alcanzó un ABC-COR de 0.801 (95% IC, 0.774-0.828) con una sensibilidad de 71.4% y una especificidad de 73.8%).

**Tabla 45: Modelo Predictivo Completo para PMR**

		Modelo final (Paso 12(a))							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Cuartiles de APACHE	≤8			13,533	3	0,004			
	8-12	0,742	0,338	4,822	1	0,028	2,099	1,083	4,070
	13-18	0,975	0,313	9,675	1	0,002	2,651	1,434	4,900
	≥18	1,122	0,315	12,701	1	0,000	3,071	1,657	5,691
Sexo Varón		-0,565	0,164	11,890	1	0,001	0,568	0,412	0,784
Enf de base Coronaria				29,129	3	0,000			
Enf de base Médica		1,447	0,378	14,650	1	0,000	4,251	2,026	8,919
Enf de base Traumatológica		0,292	0,536	,298	1	0,585	1,340	0,469	3,828
Enf de base Quirúrgica		0,781	0,402	3,767	1	0,052	2,184	0,992	4,806
Cirugía Urgente		0,572	0,199	8,294	1	0,004	1,772	1,200	2,615
Origen: Unidad de Hospitalización				62,945	3	0,000			
Origen: Otra UCI		0,857	0,266	10,367	1	0,001	2,357	1,399	3,972
Origen: Comunidad		-0,784	0,177	19,612	1	0,000	0,457	0,323	0,646
Origen: Centro de larga estancia		1,634	0,365	20,009	1	0,000	5,124	2,504	10,484
Inmunosupresión		0,852	0,185	21,259	1	0,000	2,345	1,632	3,369
Nutrición parenteral		0,477	0,176	7,351	1	0,007	1,611	1,141	2,274
Traqueotomía		0,475	0,213	4,974	1	0,026	1,608	1,059	2,441
Catéter arterial		-0,362	0,160	5,112	1	0,024	0,696	0,509	0,953
Nutrición enteral		0,433	0,181	5,711	1	0,017	1,542	1,081	2,200
Constante		-5,733	0,434	174,572	1	0,000	0,003		

**B:** cada uno de los coeficientes asociados a las variables independientes, **E.T.:** error estándar de cada estimación de los coeficientes, **Wald:** valor obtenido para el estadístico de contraste de hipótesis  $H_0: =0$ . Test de Wald (su valor se halla mediante el cociente del coeficiente y su error estándar), **gl:** grados de libertad para el test de Wald, **Sig.:** valor  $p$  de significación estadística asociado a cada coeficiente de regresión, **Exp(B):** se interpreta como el odds ratio de que se produzca el suceso en función de la variable independiente, **I.C. 95,0% para EXP(B):** límites inferior y superior con un nivel de confianza del 95%.

En la Figura 53 se expone la curva COR para los dos modelos predictivos para detectar la colonización/infección por cualquier patógeno multirresistente: el modelo simple, basado en variables de fácil obtención al ingreso en UCI y el modelo complejo en el supuesto del ingreso proveniente de otra UCI, en el que se introduce un mayor número de variables recogidas en cualquier momento durante la estancia en la UCI de origen.

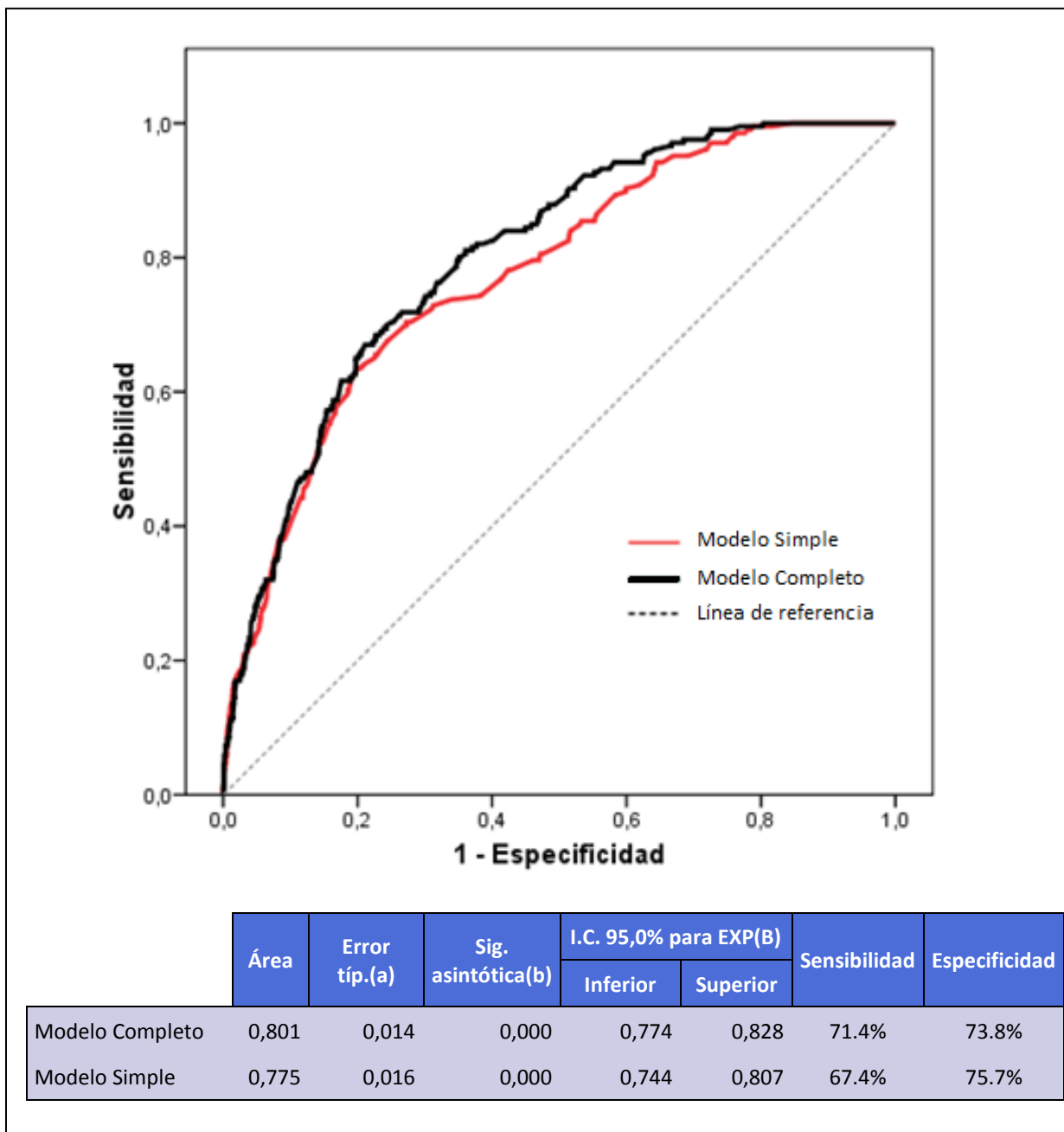


Figura 53: ABC-COR y valores de sensibilidad y especificidad de los modelos

**5.2.2 VALIDACIÓN DEL MODELO SIMPLE**

Para la validación se utiliza, sobre el tercio de la muestra designado por muestreo aleatorio simple, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para la calibración y el ABC-COR para la discriminación, como medida del poder predictivo del modelo.

**Tabla 46: Validación de modelo simple para la predicción del SARM**

Análisis en la validación Área bajo la curva				
Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
,712	,024	0.00	Límite superior	Límite inferior
			0.665	0.759

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4,020	8	,855

Tabla de contingencias para la prueba de Hosmer y Lemeshow					
		PMR previo UCI = No		PMR previo UCI = Sí	
		Observado	Esperado	Observado	Esperado
		Paso 1	1	382	381,631
	2	482	481,212	0	,788
	3	480	481,387	4	2,613
	4	539	541,286	8	5,714
	5	502	501,795	7	7,205
	6	429	426,083	5	7,917
	7	409	408,650	8	8,350
	8	467	466,439	10	10,561
	9	467	467,280	16	15,720
	10	589	590,237	37	35,763



# DISCUSSION

---



## DISCUSIÓN

Ante los diversos objetivos planteados y la extensión de los resultados expuestos, la discusión se articula en una serie de apartados bien definidos.

En primer lugar se discuten las principales características de la población global del estudio para seguidamente profundizar en el estudio descriptivo de la colonización/infección por SARM en los pacientes críticos, objeto de estudio en dos de los tres análisis multivariados realizados en esta tesis.

Posteriormente, se discute la metodología, tanto de los estudios previos como la utilizada en este trabajo, especialmente en aspectos como la buena definición del sitio y la población a estudio, la aplicación de la regla a toda la población en riesgo, la existencia de una adecuada definición y reproductibilidad de variables y resultados, el obtener una sensibilidad evidente y la sencillez en el uso del sistema predictivo obtenido, así como para justificar los modelos de regresión elegidos.

Después se discuten los resultados relacionados con los objetivos principales:

- La identificación de los factores de riesgo para la colonización / infección por SARM, independientemente de cuándo se produzca ésta, si antes o durante el ingreso en UCI (además de hacer énfasis en el análisis de la mortalidad para SARM)
- La aplicabilidad del modelo predictivo para la detección del SARM al ingreso en UCI obtenido
- La aplicabilidad del modelo predictivo para la detección de cualquier multirresistente al ingreso en UCI obtenido

Finalmente se comentan las principales limitaciones del trabajo que han podido influir en los resultados finales

## ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO

Gracias al estudio ENVIN-UCI, podemos disponer de una de las más importantes bases de datos de pacientes críticos. Una de las fortalezas de esta tesis (al mismo tiempo que una de sus debilidades) es que se fundamenta en un importante tamaño muestral de 69894 pacientes y que recoge datos de 147 UCI (en el año 2010) de todo el país en la que se incluyen unidades polivalentes y específicas.

Los principales datos demográficos expuestos en el apartado de resultados (mayor proporción de varones, la edad media entorno a los 62 años, estancias medias de alrededor de 6 días, gravedad medida a través de la escala APACHE II en 14) son superponibles a otros registros de pacientes críticos que se mencionan en el presente capítulo. La distribución, en lo que se refiere a la enfermedad de base, es fiel reflejo de la realidad de las UCI españolas: en su mayor parte son polivalentes y se continúa tratando en ellas todo tipo de enfermos críticos, incluidos pacientes específicos como el traumatológico o el coronario/cardiológico grave. En cuanto al origen, las UCI se nutren casi a partes iguales de pacientes provenientes de la comunidad (generalmente ingresando en UCI desde el Servicio de Urgencias) y de pacientes ingresados en el propio hospital. Cabe destacar la proporción de pacientes provenientes de asilos, centros geriátricos u otras instituciones Aunque su presencia todavía es pequeña (0.6%), suponen un problema serio desde el punto de vista del control epidemiológico, especialmente en lo que al SARM se refiere.

En cuanto a los factores de riesgo específicos para la C/I por SARM en la población total del estudio, observamos una importante proporción de pacientes en ventilación mecánica (de un 42%) y portadores de dispositivos como vías centrales (70.1%), catéteres arteriales (42%) o sondas urinarias (73.2%), habituales en enfermos críticos. En cuanto al tratamiento antibiótico, está presente en más del 50% de los pacientes y, de acuerdo con la tendencia global en los pacientes hospitalizados la utilización de antibióticos aumentó de forma progresiva con los años del estudio. De forma específica, las infecciones dérmicas graves (que se relacionan en gran medida con el patógeno a estudio) apenas afectan al 0.4-0.6% de todos los enfermos críticos.

En el capítulo de Introducción se expone la falta de consenso en lo que respecta a si debemos instaurar una vigilancia universal en las UCI para el control del SARM. Además del coste del programa de vigilancia, el descenso esperado de transmisión hospitalaria y el impacto médico y económico en la prevención de la adquisición e infección subsecuente, existen otros factores que influyen en la decisión de comenzar una vigilancia rutinaria. Entre ellos destaca la prevalencia



de los portadores de SARM al ingreso en la unidad o la tasa de transmisión del mismo<sup>127</sup>. Debemos conocer por tanto la situación del SARM no sólo en nuestro país, sino también en nuestro entorno más cercano, en nuestras unidades. Para ello es fundamental el estudio descriptivo de la colonización/infección por SARM.

En el presente estudio se ha evaluado la presencia indistintamente de colonizados y de infectados por SARM en nuestras UCI. El objetivo final de cualquier programa frente a las infecciones por patógenos multirresistentes debe ser la erradicación de los mismos y, si esto no es posible (especialmente en unidades en las que de los brotes esporádicos se haya pasado a un estado de endemidad policlonal), al menos mantener un estricto control epidemiológico. Para ello es fundamental indentificar no sólo a los infectados, también a los colonizados que pueden poseer similiar potencial en cuanto a la dispersión del microorganismo. Por este motivo colonizados e infectados se analizan de forma global, siendo conscientes que la búsqueda de factores de riesgo comunes puede ser menos fructífera.

Dado que en nuestro país la mayor parte de las UCI son polivalentes y no específicas, se ha considerado al enfermo crítico de forma global, sin separar patologías. Entendemos que si queremos que una herramienta que nos permita identificar a pacientes colonizados o infectados por multirresistentes sea útil en la práctica, debe ser de aplicación universal para todo paciente crítico y no restringida a un grupo específico de pacientes.

Desde el punto de vista epidemiológico, si algo caracteriza al SARM es su capacidad para la diseminación no solo a nivel intrahospitalario, también a nivel regional, nacional e incluso continental. El progresivo ascenso de la presencia del SARM en nuestros pacientes en la primera década del siglo XXI, atestigua este hecho que, por otra parte, dista de ser uniforme. Las altas tasas en EEUU, el gradiente que parece existir de Norte a Sur dentro del continente Europeo<sup>128</sup> y las diferencias incluso entre hospitales de la misma región son fiel reflejo de los resultados obtenidos en este estudio, en el que existen notables diferencias entre Comunidades contiguas. Diferentes edades y comorbilidades de los pacientes, distintos recursos económicos, distintas políticas de control de infección o de uso de antibióticos dentro del ámbito sanitario e incluso fuera de él (en centros de larga estancia o en el ámbito veterinario) pueden justificar de esta heterogenicidad.

Afortunadamente en nuestro país, tal como se pone de manifiesto en las siguientes comparativas con otros registros internacionales, la presencia del SARM es todavía baja. En el registro ENVIN-UCI, a lo largo de los cinco años, los colonizados/infectados por SARM suponen el 1.5% de todos los pacientes ingresados en UCI. Además, de todos estos pacientes sólo un tercio están infectados por el microorganismo. Precisamente, analizando la distribución de las infecciones por SARM frente al *S.aureus* sensible en pacientes ingresados en UCI, obtenemos dos

Conclusiones: la primera es que las infecciones por SARM presentan una cierta distribución geográfica hacia la zona centro del país que, por el contrario y tras analizar el riesgo de estar colonizado o infectado por SARM por comunidades, no se corresponde exactamente con la distribución de las infecciones. De esta forma sólo en Castilla y León (RR=2.8), Extremadura (1.96), Valencia (1.53), Asturias (1.50), Madrid (1.50) y Cataluña (1.34) existe un riesgo significativo de estar C/I por SARM. El segundo hallazgo es que las infecciones por SARM están disminuyendo progresivamente y de forma global en España (en siete comunidades autónomas se observa descenso de las mismas). Sin embargo, el descenso de las infecciones no se acompaña de un descenso de la presencia global del SARM en nuestras UCI que, aunque se mantiene en cotas bajas, no ha sufrido grandes cambios en los años estudiados en este trabajo (2006-2010). Tras un descenso en el año 2007, la incidencia acumulada de los colonizados o infectados por SARM relacionados con el número de ingresos se mantiene estable entorno al 1.4-1.5 en los tres últimos años. De la misma forma, la densidad de incidencia (relacionando C/I con el número de estancias) se mantiene también estable entorno al 2.1-2.3. Cabe considerar que en los años sucesivos a los expuestos en este estudio y detallados en los informes del estudio ENVIN, sí se ha objetivado un descenso tanto de las infecciones como de las colonizaciones por SARM en las UCI<sup>51</sup>.

Los pacientes colonizados o infectados por SARM en UCI presentan una serie de particularidades que les diferencian del resto de enfermos críticos. Son significativamente mayores (63.44 Vs 61.88 años, más de la mitad mayores de 65 años), predominantemente varones y con estancias 2.8 veces más prolongadas que los no colonizados/infectados por SARM. Los C/I por SARM presentan además una gravedad mayor al ingreso en UCI (valorada con la escala APACHE II: 20 Vs 14 puntos). De hecho, cuanto mayor es la gravedad en las primeras 24 horas mayor es la probabilidad de estar infectado o colonizado por SARM tanto al ingreso como durante la estancia en UCI. En cuanto a la edad, tanto en los pacientes quirúrgicos como en los coronarios, pero especialmente en los pacientes médicos, se observa una tendencia al aumento del riesgo proporcional a medida que aumenta la edad. Sólo en los traumatológicos existe una distribución bifásica, con un descenso notable de la densidad de incidencia entre los pacientes de 60 a 70 años, probablemente debida a una menor gravedad al ingreso.

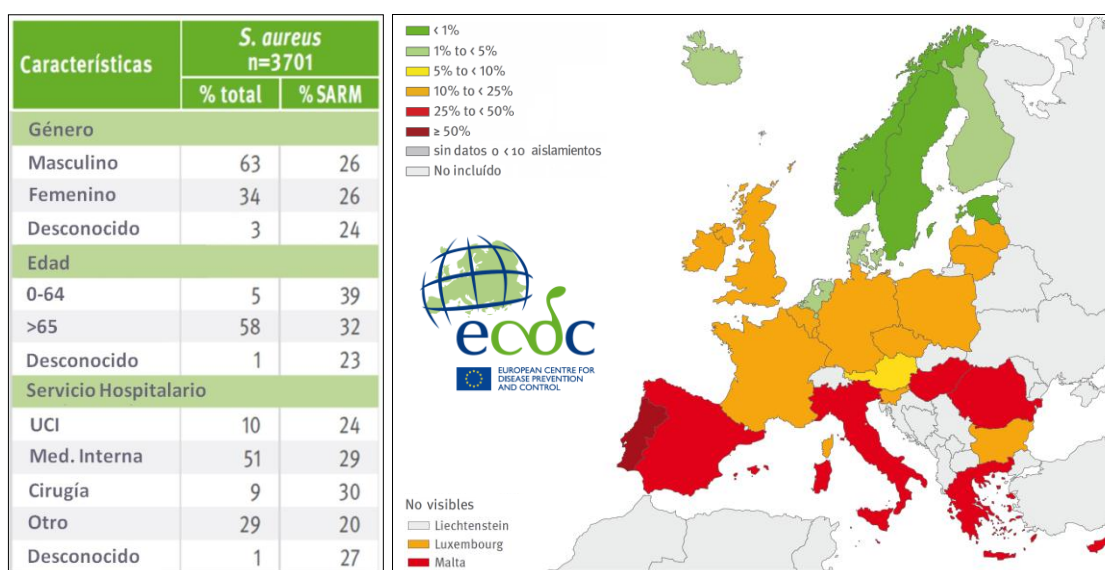
A pesar de que en este estudio se analizan de forma global, también es posible distinguir qué pacientes están C/I por SARM en el momento del ingreso y quiénes adquieren el SARM durante su estancia en UCI. En el último año del estudio, el 2010, la prevalencia al ingreso fue del 0.8%, mientras que la incidencia de nuevos C/I un vez en UCI para ese año fue de 0.6%, valores muy inferiores a los publicados en la literatura y que corresponden en su mayoría a EEUU: el 8% para la prevalencia al ingreso y el 5% para la incidencia durante la estancia en la Unidad<sup>129</sup>.

Aunque existen otros registros europeos e internacionales de infecciones intrahospitalarias, la mayoría se ocupan de estudiar prevalencia e incidencia del SARM a nivel hospitalario global, y no centrándose en el paciente crítico o en las UCI en particular. No es este el único motivo por el que no resulta sencillo comparar nuestras tasas con las de otros países o continentes. El hecho de que no exista un criterio universal para establecer comparativas entre poblaciones, también exige que los datos deban interpretarse con cautela.



Dentro de los estudios de la presencia de SARM a nivel hospitalario global, uno de referencia desde el punto de vista epidemiológico es el informe EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) del European Center for Disease and Control (ECDC), habida cuenta de que las infecciones por SARM afectan a más de 150000 pacientes al año en la Unión Europea<sup>81</sup>. En uno de los últimos informes publicados por el centro europeo se analizan de forma conjunta los aislamientos de SARM en el continente europeo durante los años 2009 y 2010<sup>130</sup>.

Mientras que para nuestro país la proporción de SARM dentro de todos los aislamientos de *S.aureus* según el EARSS es del 25.30% para el año 2010, en nuestros pacientes críticos la proporción fue de 21.8% (teniendo en cuenta que en nuestro caso el porcentaje hace referencia a los aislamientos correspondientes con cultivos clínicos en infecciones demostradas por *S.aureus*). Los datos demográficos fundamentales de los años 2009 y 2010 del EARSS se exponen en la Tabla 47. En nuestros pacientes la proporción de varones es mayor (71.31%) y de mayor edad (57.75% igual o mayor de 65 años).

**Tabla 47: Datos demográficos de los años 2009 y 2010 del Estudio EARSS**



**Tabla 48: Porcentaje de SARM en las infecciones por *S.aureus* (estafilococos aislados en cultivos clínicos, excluyendo colonizaciones).**



Año 2010	País	Total N	S	R	%S	%R
	España (Intrahospitalaria)	1986	1483	503	74.70%	25.30%
	España (UCI)	266	207	59	78.2%	21.8%

Tradicionalmente ha existido una notable diferencia en la presencia del SARM en EEUU con respecto a los países europeos, tanto el caso del intrahospitalario como en el asociado a la comunidad. De hecho, estudios recientes muestran que el SARM causa aproximadamente 95000 infecciones invasivas y 19000 muertes por año en los EEUU, lo que supone una mortalidad superior al del VIH, hepatitis, tuberculosis y gripe juntos en ese país<sup>2</sup>.

Esta mayor incidencia de SARM en los EEUU y en otras regiones de América, en la que constituye un problema epidemiológico de primer orden, con respecto a Europa ha dificultado las comparativas entre ambos continentes. No obstante, el aumento progresivo de la presencia de SARM en los países de nuestro entorno, ha hecho menor esta diferencia. A modo de ejemplo, de todas las infecciones estafilocócicas diagnosticadas en un servicio de Urgencias de un hospital español, el 30% era resistente a meticilina y lo que es peor, sólo un tercio de estos pacientes recibieron cobertura empírica efectiva frente al SARM<sup>131</sup>. Por estos y otros motivos sigue siendo útil establecer comparaciones con lo publicado, especialmente en EEUU.

El Estudio de Prevalencia Nacional en EEUU<sup>132</sup> desarrollado por la APIC (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology), puede ser útil en términos comparativos. En la Tabla 49 se especifican las diferencias más notables en cuanto a las prevalencias para el año 2010, teniendo en cuenta que sólo el 24.4% de los pacientes del APIC eran pacientes de intensivos, frente al total de pacientes de UCI del ENVIN-UCI. Por ello esta diferencia puede ser mayor al estar seleccionados los enfermos críticos en nuestro estudio.





Tabla 49: Principales variables relativas a los estudios APIC y ENVIN (incluyendo pacientes tanto colonizados como infectados por SARM).

AÑO 2010		
Nº Pac.	67412	16950
C/I por SARM	4476	258
Prevalencia C/I por SARM	<b>66.4/1000 Pacientes</b>	<b>15.22/1000 pacientes</b>
Nº Colonizados	2767	199
Prevalencia Colonizados	<b>41.1/1000 Pacientes</b>	<b>11.74/1000 Pacientes</b>
Nº Infectados	1709	59
Prevalencia Infectados	<b>25.3/1000 Pacientes</b>	<b>3.48/1000 Pacientes</b>
Edad Media	60.5 años	63.44 años
Sexo	52.2% Varón	71.89% Varón

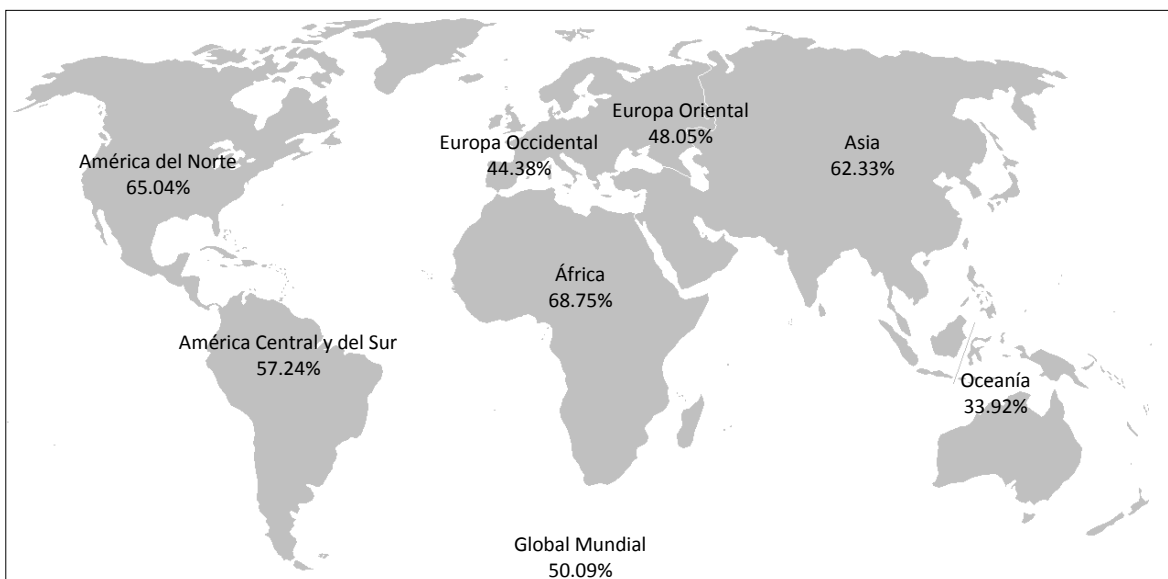
En nuestro país, el estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España)<sup>133</sup> también evalúa la presencia de SARM en el hospital de forma global. Del total de infecciones por *S.aureus* en el año 2010, el porcentaje de SARM se sitúa en el 43%, mientras que en el estudio ENVIN-UCI 2010, se sitúa en el 21.8%. Es decir, **en nuestro país la incidencia del SARM en la UCI es menor si la comparamos con la del hospital de forma global**. Otro hecho relevante es que en el EPINE la proporción de SARM ha disminuido con respecto a los cuatro años anteriores, tendencia que también observamos en los datos del ENVIN, fundamentado en el número de infecciones por SARM (69 en 2009 y 58 en 2010) ya que el número de infecciones por SARM ha aumentado ligeramente. Este fenómeno puede explicarse en parte por la implantación de programas frente a la infección nosocomial como Bacteriemia ZERO y otros similares en el 2010.

Todas las comparativas anteriores hacen referencia a pacientes hospitalarios ingresados indistintamente en plantas de hospitalización o UCI. Sin embargo, las connotaciones propias de los enfermos graves hacen que resulte más adecuado establecer comparativas con pacientes críticos específicamente. Existen varios registros europeos y mundiales que se dedican al estudio de la infección en UCI, entre los que destacan el “*Krankenhaus Infektions Surveillance System (KISS)*” de Alemania (componente ITS-Kiss dedicado a UCI)<sup>134</sup>, el “*Reseau Alerte Investigation Surveillance des Infections (RAISIN)*” de Francia<sup>135</sup> y el “*Institut Scientifique de Santé Publique et surveillance Infections liées aux soins (NSIH)*” de Bélgica<sup>136</sup>. La proporción de SARM para el año 2010 se representa en la siguiente tabla:

**Tabla 50: Comparativa de la proporción de SARM en el ENVIN-UCI con los principales registros europeos.**

				
<b>País</b>	Alemania	Francia	Bélgica	España
<b>Proporción SARM</b>	35.82%	35%	8.5%	21.8%



Pero quizá el estudio con el que la comparativa sea más razonable es con el EPIC II. A pesar de tratarse, al igual que el EPINE, de un estudio transversal, de prevalencia, realizado el 8 de Mayo del 2007, cuenta con un gran tamaño muestral formado exclusivamente por pacientes críticos<sup>137</sup>.



**Figura 54: EPIC II - Distribución Mundial del porcentaje de infecciones por SARM frente al total de *S. aureus***<sup>138</sup>

Además de evaluar la distribución del SARM en el mundo (ver Figura 54) y poner en evidencia las diferencias continentales, en este estudio se establece un porcentaje de SARM frente a SASM del 50%, más del doble del observado en el ENVIN<sup>138</sup>, aunque a la diferencia regional conocida entre continentes también se añade la proporción de pacientes coronarios, de bajo riesgo, en el ENVIN.

**Tabla 51: Principales variables del estudio EPIC II y su correspondencia en el registro ENVIN-HELICS**

		
<b>Año</b>	2007	2010
<b>Nº Pacientes</b>	13796	16950
<b>Nº UCI</b>	1265	147
<b>Porcentaje SARM</b>	50%	21.8%
<b>Mortalidad</b>	36.4%	24.8%
<b>Edad</b>	63 años	64.35 años
<b>Varones</b>	65.2%	71.3%
<b>Enf base</b>	Quirúrgico: 60% Médico 30.6% Trauma: 9.3%	Quirúrgico: 22.48% Médico+Coronario: 69.37% Trauma: 5.03%
<b>Origen</b>	Domicilio: 23.5% Otra UCI: 19.7% Otro: 2.2% Hospital: 54.5%	Domicilio: 35.29% Otra UCI: 5.88% Otro: 4.31% Hospital: 54.50%
<b>Ventilación Mecánica</b>	69%	74.03%

En síntesis, aunque han pasado varios años desde la finalización de la recogida de datos y la publicación de los mismos, la tendencia expuesta en este trabajo es similar a la actual. A pesar de que la incidencia del SARM en nuestras unidades disminuye, en gran parte por la optimización de las medidas de control epidemiológico y la incorporación de programas de prevención de la infección nosocomial, como "bacteriemia, neumonía o resistencia zero", todavía constituye unos de los problemas más serios desde el punto de vista infeccioso en las nuestros hospitales y, en menor medida, en las UCI. La situación de nuestro país, con respecto al global mundial y especialmente a EEUU, sigue siendo claramente mejor, con tasas hasta un 50% menores. Con respecto a Europa, a pesar de que durante años, hemos estado en cabeza en cuanto a casos de SARM en nuestros hospitales, el año 2010 supone el punto de inflexión a partir del cual ha empezado a disminuir la presencia del patógeno en España hasta alcanzar cotas medias (aunque

todavía lejanas con respecto a los países nórdicos). Además hay que tener en cuenta que en esas tasas hospitalarias, las UCI no hacen sino mejorar el *ratio*, ya que si analizamos exclusivamente los pacientes de las UCI, advertimos que los casos de SARM, especialmente en cuanto a infecciones se refiere, son inferiores al del global del hospital de nuestro país. Esta diferencia es incluso más evidente cuando nos comparamos con la UCI de otros países europeos, con registros similares al ENVIN, para los que la proporción de SARM está muy por encima como el caso de Alemania y Francia.

En cualquier caso y a pesar del impacto que están teniendo las medidas para el control del SARM, debemos mantener el esfuerzo encaminado a la erradicación del patógeno de nuestras UCI, para lo que el desarrollo de modelos predictivos para la detección temprana del mismo puede constituir una herramienta muy útil.

## MODELO PREDICTIVO: ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA

### *METODOLOGÍA APLICADA EN LA LITERATURA*

En la literatura existen múltiples alternativas frente a la necesidad de detectar al paciente con SARM tanto en las UCI como a nivel hospitalario global. Algunas de estas alternativas tienen un enfoque clínico, otras epidemiológico o de laboratorio, pero hasta la fecha todavía no se ha desarrollado un método lo suficientemente válido como para que se universalice y sirva de referencia. Es especialmente notable el número de trabajos publicados que utiliza un enfoque puramente clínico. Son estudios en los que se intenta encontrar un patrón basado en factores de riesgo sobre el que construir un modelo predictivo.

Los métodos clínicos predictivos son herramientas que usan 3 o más variables obtenidas de la historia, examen físico o pruebas diagnósticas sencillas para determinar la probabilidad de un evento o sugerir una pauta diagnóstica o terapéutica para un determinado paciente<sup>139</sup>. Sin embargo, a día de hoy, no ha sido posible todavía encontrar uno plenamente eficaz para detectar el SARM, especialmente en lo que se refiere al enfermo crítico, por múltiples motivos.

Por un lado, la mayoría de los estudios en la literatura no se realizan en pacientes graves (que conservan características y factores de riesgo particulares) por lo que la extrapolación de los modelos a la UCI no es eficaz. Además, otros autores desarrollan modelos tras estudiar subpoblaciones demasiado concretas, lo que limita su uso a nivel global. Algunos estudios



adolecen de un tamaño muestral pequeño mientras que en otros el modelo predictivo no es validado posteriormente en una población distinta a la que genera la predicción.

Pero además de todas estas dificultades metodológicas, las connotaciones particulares de las UCI hacen que la sensibilidad necesaria de las pruebas de “*screening*” sea mayor que en las plantas de hospitalización, ante la repercusión de los falsos negativos. El impacto que conlleva el falso negativo, en cuanto a errar en el tratamiento empírico en una infección grave por SARM o las implicaciones desde el punto de vista del control de la infección, no aislando a un colonizado/infectado por SARM y favoreciendo la dispersión del patógeno, obliga a maximizar la sensibilidad (siempre que eso no suponga que el número de pacientes a aislar al ingreso en UCI sea tan elevado que se acerque a la vigilancia universal).

En general, en la mayoría de los estudios publicados, la metodología para generar el modelo predictivo es similar: la mayor parte de los autores como Taconelli et al<sup>97</sup>, Harbart et al<sup>125</sup> o Cardoso et al<sup>140</sup> realizan un análisis univariable o bivariable y posteriormente un multivariable con aquellas variables (factores de riesgo) significativas y clínicamente plausibles que es más o menos complejo según trabajos. Así, Harbarth et al<sup>141;142</sup> realizan una regresión logística condicional multivariable para datos apareados 1:4 (1 caso, 4 controles) para identificar los factores de riesgo independientes asociados con presentar MRSA al ingreso).

En estos estudios, a través del multivariable generan un modelo cuya capacidad predictiva es evaluada con el área bajo la curva ROC o con el estadístico-c. Para testar la calibración del modelo suelen utilizar la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow en la mayor parte de los casos.

Una vez generado el modelo predictivo, para facilitar su uso en la realidad de los hospitales, en ocasiones se convierte en un sistema de puntuación o “*score*” de riesgo para identificar pacientes con alto riesgo para presentar SARM al ingreso hospitalario. Para construir este score algunos autores convierten en puntos los coeficientes- $\beta$  como Harbarth et al.<sup>141</sup> y otros realizan el score otorgando números enteros al valor de la ODDS, en lugar del coeficiente- $\beta$ , como es el caso de Pan et al<sup>126</sup>. Otros autores como Torre-Cisneros et al.<sup>143</sup> y Robicsek et al.<sup>124</sup> calculan la probabilidad de estar colonizado o infectado por SARM según esta probabilidad esté definida por la siguiente ecuación:

$$p(\text{NN por SARM}) = 1 / (1 + e^{-z})$$

donde “*e*” es el inverso del logaritmo neperiano (*Ln*) y “*Z*” = constante + (factor de riesgo \*si ó no) + (factor de riesgo \*si ó no) + ... + (factor de riesgo \*si ó no).

Finalmente, para conseguir mayor calidad metodológica, en algunos trabajos se somete al modelo predictivo generado a una validación, comprobando la precisión del mismo en una población distinta de la que se usó para generar el modelo<sup>114;125;141;144</sup>.

A pesar de que este esquema descrito (univariable→multivariable→modelo→validación) es el más utilizado a la hora de crear los modelos predictivos, no es el único. Otros autores han utilizado métodos alternativos como la técnica de "árbol de clasificación y regresión" o técnica CART en el caso de Minhas et al.<sup>145</sup>, los términos lógicos de BOOLE en la combinación de factores de riesgo con un test microbiológico en el caso de Jinno et al.<sup>144</sup> o el análisis factorial en utilizado por Haley et al.<sup>146</sup>. Incluso se han intentado crear redes neuronales artificiales como la desarrollada por Hsu et al.<sup>147</sup> para predecir la probabilidad de estar colonizado al ingreso hospitalario. En su trabajo, diseñan una red en la que la capa "input" está formada por todos los campos o variables usados para predecir la presencia de SARM y en la capa "output" contiene un sólo campo: el objetivo de la predicción. La capa "oculta" contiene un número de neuronas en las que los resultados de la capa neuronal anterior son combinados, con lo que se consigue el proceso de aprendizaje neuronal, consiguiendo una sensibilidad y especificidad en las distintas validaciones de entorno al 91% y 80%, respectivamente.

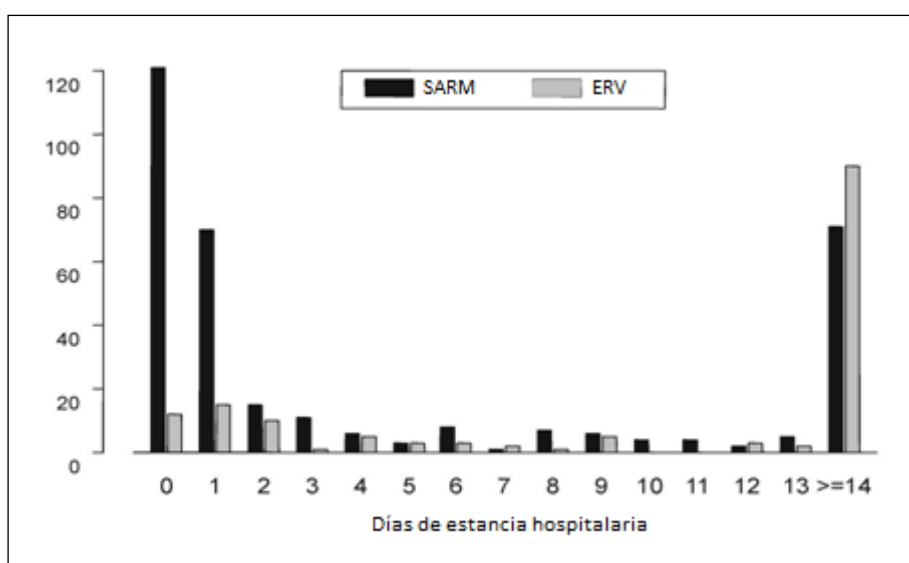
#### *FUNDAMENTOS DE LA METODOLOGIA APLICADA EN EL PRESENTE TRABAJO*

Para el presente trabajo se intenta generar un modelo predictivo a través de un proceso con la suficiente calidad metodológica. Una buena aproximación a lo que debe ser un trabajo de calidad se expone en el artículo publicado por Maguire et al.<sup>139</sup> en el que se enumeran los principales criterios de calidad metodológica que deben observarse en este tipo de estudios. Dichos criterios se resumen en que esté bien definido el sitio y la población a estudio, el que la regla se aplique a toda la población en riesgo, el que tanto las variables como los resultados estén bien definidos y sean reproducibles, que la sensibilidad sea evidente y que el sistema sea sencillo de usar. También estipula, desde el punto de vista estadístico, que en el artículo o trabajo se describa la metodología matemática y los resultados con detalle, que el modelo tenga el suficiente poder estadístico y que se especifiquen los intervalos de confianza. Fundamentado en estos y otros aspectos, la metodología aplicada puede resumirse y discutirse en los siguientes apartados.

## BUENA DEFINICIÓN DEL SITIO Y LA POBLACIÓN A ESTUDIO: ¿POR QUÉ ES FUNDAMENTAL DETECTAR EL SARM AL INGRESO?

En varios apartados del manuscrito se detalla la importancia de poder detectar al portador de un patógeno multirresistente desde el primer momento en el que ingresa en una UCI. En el caso del SARM, la mayoría de los expertos coinciden en estimar en un 5-15% el porcentaje de pacientes críticos que ingresan UCI previamente colonizados<sup>96</sup>. Ziakas et al<sup>148</sup> coinciden en su meta-análisis y acotan el porcentaje al 6-8%, estableciendo para los previamente colonizados un incremento de hasta ocho veces del riesgo de desarrollar una infección posterior durante su estancia en UCI, evento que ocurre aproximadamente en un cuarto de los pacientes colonizados por SARM en el momento del ingreso en la unidad.

En un estudio realizado por Huang et al.<sup>149</sup> en el que revisan todos los aislamientos microbiológicos en 13 hospitales de San Francisco, EEUU, en tres años descubren que alrededor del 50% de los aislamientos por SARM se detectaron en las primeras 24-48 horas de ingreso hospitalario (Figura 55).



**Figura 55: Distribución de los aislamientos de SARM y ERV según los días de estancia hospitalaria según el estudio de Huang et al<sup>149</sup>.**

En nuestro país, también existen estudios que demuestran este hecho. Millan et al<sup>116</sup>, estudiando bacteriemias adquiridas en la comunidad y nosocomiales por SARM en los hospitales españoles, detectaron que un 33% de las mismas se presentaron en el momento del ingreso. Además, estas bacteriemias de presentación comunitaria recibieron con menor frecuencia tratamiento empírico adecuado en comparación con la de presentación nosocomial (67% vs 86%)<sup>116</sup>, lo que remarca la dificultad de iniciar un antimicrobiano eficaz de no sospechar la presencia del multirresistente. El fallar en el tratamiento empírico supone un grave riesgo para los

pacientes con SARM: en un metanálisis sobre tratamiento empírico de la bacteriemia por SARM, Paul et al.<sup>150</sup> encuentran una mortalidad significativamente más alta en el paciente que recibe tratamiento antibiótico empírico inadecuado frente a los pacientes en los que fue correcto, con el doble de riesgo de mortalidad en el primer grupo. Además, este mismo estudio sirve para justificar aún más si cabe la necesidad de descartar la presencia de SARM, ya que podremos evitar tratamientos empíricos con glucopéptidos en infecciones por SARM, con el impacto que ello supone en la mortalidad<sup>150</sup>.

A pesar de conocer qué enfermos han sido colonizados o infectados por SARM durante su estancia en UCI, tras haber ingresado libres del patógeno, el modelo predictivo se ciñe únicamente a la detección del SARM en el momento del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Aunque por los mismos motivos también es necesario detectar a los nuevos C/I una vez dentro de la unidad, el diseño que se requiere para elaborar un modelo efectivo es aún más complejo. Parte de esta complejidad tiene que ver con la valoración del fenómeno de la contaminación cruzada/transmisión horizontal, tanto desde el punto de vista de los pacientes como de los trabajadores sanitarios.

La mayor fuente de infección por SARM en la UCI lo constituyen los enfermos infectados o colonizados, sin olvidar el papel que juega el ambiente inanimado hospitalario, en el cual el SARM puede sobrevivir durante días a semanas. La persistencia de este último reservorio tiene que ver con la falta de adherencia con los protocolos de limpieza (ya que el SARM se elimina fácilmente con los antisépticos comunmente usados en los hospitales) y la continua recontaminación<sup>129</sup>.

El impacto tanto del paciente infectado o colonizado por SARM como el de los trabajadores sanitarios como vectores en la transmisión ha sido bien estudiado. Sin embargo, la capacidad de dispersión local o de contaminación del ambiente próximo al paciente y el papel que juega esta capacidad junto con la presión de colonización en el control de la infección, no está del todo cuantificado. Wang et al.<sup>151</sup> elaboran un marcador en el que relacionan la presión de colonización semanal ajustándolo con el grado de contaminación ambiental (este último basado en el porcentaje de lugares en el medioambiente del paciente infectado por SARM en los que se detecta el patógeno como fómites, instrumental, etc...). Correlacionan este marcador con las tasas de adquisición del SARM encontrando una correlación positiva entre el aumento de la presión de colonización semanal ajustado con el grado de contaminación ambiental y el aumento de la tasa de adquisición del SARM en las semanas siguientes. Sin embargo, la capacidad predictiva, basada en el área bajo la curva ROC, fue sólo moderada tanto en enfermos de Urgencias como en los de la Unidad de Cuidados Intensivos. Los autores aconsejan la identificación de los “grandes dispersores” de SARM (que en el estudio se definían por ser pacientes que presentaban una

infección respiratoria o bacteriemia, estaban en coma profundo o habían sido tratados con quinolonas), con vigilancia activa tanto en los pacientes como en su ambiente más cercano.

Pero no sólo los pacientes pueden ser "grandes dispersores", también los trabajadores sanitarios suponen un riesgo para la transmisión del patógeno. A pesar de que el fenómeno de la contaminación cruzada es de sobra conocido en las Unidades de Cuidados Intensivos, todavía no existen estudios definitivos sobre el impacto del despistaje del SARM en los trabajadores sanitarios. En una revisión de Hawkins et al.<sup>152</sup> se describe la existencia de múltiples y muy variadas estimaciones sobre cuál es el porcentaje real de colonizados, fruto de los diferentes escenarios en los que estas estimaciones se han realizado (tipo de hospital, servicio del hospital, situación de endemidad, país en el que se realizan...). De hecho la mayor parte de los estudios se realizan en situaciones de brotes intrahospitalarios en los que el despistaje a los trabajadores se engloba en grupos de medidas globales de lucha frente al brote, lo que dificulta medir el beneficio de esta medida de forma aislada.

En general se acepta un porcentaje de portadores nasales entre los trabajadores de entre un 0% y un 15% en hospitales en los que el SARM es endémico, pero no se encuentran en situación de brote. De todos ellos, hasta un 5.1% presentan infecciones sintomáticas por SARM<sup>153</sup>. Existen múltiples factores médicos, económicos o éticos que considerar antes de poder aconsejar sobre si se debe o no hacer despistaje a los trabajadores sanitarios, también recogidos en esta revisión de Hawkins et al.<sup>152</sup>, entre los que destacan: cuándo y con qué frecuencia se deben hacer las pruebas de despistaje, si los colonizados por SARM deben ser excluidos de trabajo y por cuánto tiempo, el impacto en los servicios hospitalarios tras la exclusión del trabajador, el impacto económico de dicha exclusión, el impacto psicológico en los colonizados, si se deben iniciar técnicas de despistaje y terapias descolonizadoras en los familiares del - trabajador, para evitar la re-colonización, así como estudiar y limpiar la casa del trabajador, el manejo del trabajador persistentemente colonizado por SARM y la actitud a tomar frente al trabajador que se niega a ser estudiado o tratado. Es necesario conocer más sobre la dinámica de los multirresistentes en UCI para diseñar un modelo válido dentro de la complejidad de las UCI, hecho que se escapa de las pretensiones de esta tesis.

En cuanto a la localización, el factor regional juega un papel importante a la hora de aplicar un modelo predictivo. Pan et al.<sup>126</sup> aunque no consiguen un modelo predictivo efectivo para SARM, ponen de relevancia un hecho que puede condicionar la generalización de estos modelos. En su estudio participan 13 unidades quirúrgicas de cuatro países: Grecia, Francia, Italia y España. De todos los factores de riesgo identificados para SARM, no encuentran ningún factor que se repita en más de dos centros, lo que explica porqué los modelo predictivos pueden funcionar mejor cuando se aplican de forma local que cuando se establecen reglas nacionales o

internacionales para la detección de los colonizados/infectados por SARM. De hecho tanto en su estudio como en el de Robicsek et al.<sup>124</sup>, el poder predictivo variaba considerablemente según se aplicara en una determinada zona geográfica, sobre todo si era distinta de la que se obtuvo el modelo.

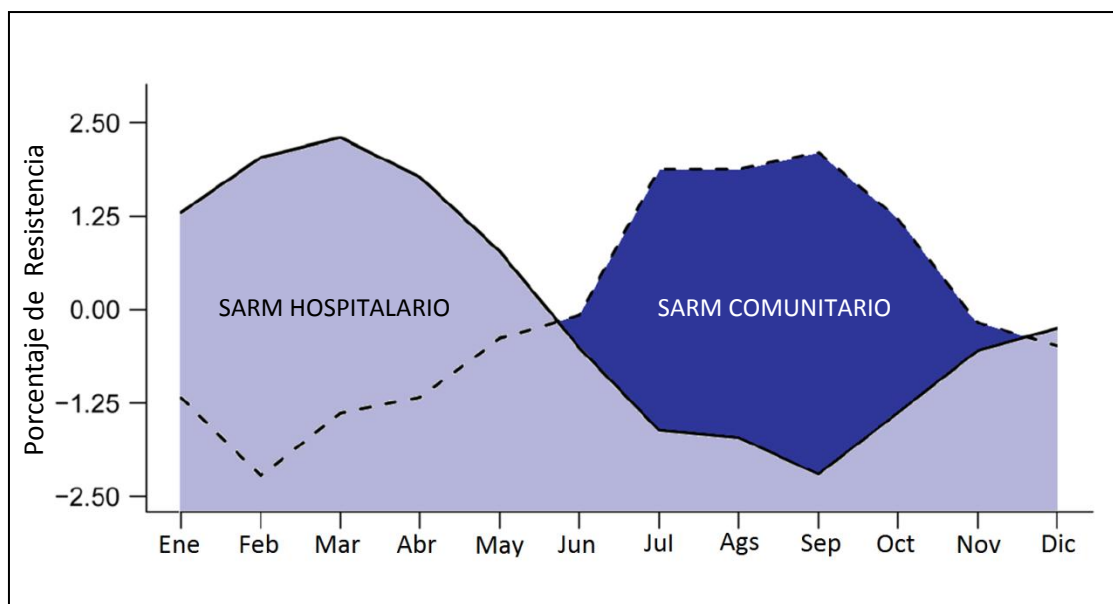
De todo ello se deduce que, de la misma forma que hay que tener en cuenta la Microbiología local, también es necesario conocer y aplicar factores que aunque no tengan la suficiente potencia a nivel global como para incluirlos en modelos predictivos generales, conserven cierta capacidad discriminativa a nivel particular e incluso geográfico. De hecho, el que para la presente tesis sólo se haya contado con pacientes de UCI españolas, puede constituir una limitación geográfica que impida que el modelo predictivo pueda usarse en países como EEUU donde, además del SARM hospitalario, la incidencia de SARM adquirido en la comunidad es progresivamente mayor.

Conviene considerar que, aunque tradicionalmente el SARM era considerado un patógeno estrictamente nosocomial, cada vez es más frecuente detectar pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso en nuestras unidades provenientes de la comunidad. Muchos de estos pacientes presentan entre sus antecedentes ingresos hospitalarios previos recientes, siendo la cepa detectada de origen nosocomial.

Sin embargo un número creciente de enfermos (afortunadamente todavía muy bajo en nuestro país) presentan cepas de SARM que han surgido "de novo" de *S.aureus* de la comunidad<sup>97</sup>. Estos pacientes infectados por **SARM adquirido o asociado a la comunidad, también denominado SARM comunitario**, no presentan ningún factor de riesgo relevante, al menos de los clásicos asociados al SARM, y de hecho se están empezando a publicar algunos de ellos, habiendo identificado tan sólo grupos de riesgo en los que las tasas de infección son elevadas: atletas (co-infecciones de piel y tejido blando por compartir elementos de higiene y apartaje deportivo) neonatos y niños, cohabitantes de infectados, militares, población indígena en EEUU, pacientes de los servicios de urgencias, habitantes de barrios deprimidos, presos, pacientes con fibrosis quística, homosexuales, VIH, veterinarios, granjeros y poseedores algunas mascotas<sup>108</sup>. Muestra especial incidencia en colectivos como los atletas, colegios o presidiarios<sup>154</sup> y se está acumulando progresivamente más evidencia en lo que se refiere a los cerdos como posible reservorio de SARM que se transmite a los humanos. Existen algunas cepas que se detectan en mayor medida en el ganado porcino<sup>83</sup> y se han observado tasas más elevadas de portadores de SARM en humanos en contacto con estos animales (granjeros, veterinarios<sup>149</sup>...) y también en el caso de los trabajadores de explotaciones ganaderas de bovino<sup>155</sup>.

También se ha descrito cierta estacionalidad en EEUU, con predominio de las infecciones por SARM-Co durante los meses estivales, y del hospitalario en el invierno<sup>156</sup> (Figura 56), sin que

los autores del trabajo puedan explicar este fenómeno ya que no se ha descrito relación con la temperatura, ni hay una distribución geográfica compatible. Una posible explicación que se esgrime es que la diferencia radique en el mayor consumo de betalactámicos en el invierno, frente a muchos de los cuales el SARM-CO es sensible.



**Figura 56: Estacionalidad en la infección por SARM en EEUU (reproducido y traducido de<sup>156</sup>, con permiso del autor).**

El SARM comunitario fue aislado por primera vez a principios de los años noventa en población indígena del oeste de Australia. Se trataba de población aborígen sin contacto con el sistema de salud y sin factores de riesgo conocidos<sup>13</sup>. A partir de estos casos aislados la incidencia del mismo ha crecido de forma exponencial con especial incidencia en algunos países como Estados Unidos en el que el SARM comunitario se ha convertido ya en la causa más frecuente de infección de piel y tejidos blandos en los servicios de Urgencias. En nuestro país, vivimos la misma situación que los EEUU en los años 90, en los que el aislamiento de SARM-AC empieza a dejar de ser una curiosidad clínica. A modo de ejemplo, Casado-Verrier et al.<sup>157</sup> corroboran este hecho al encontrar que aproximadamente un tercio de las infecciones supurativas estafilocócicas de piel y partes blandas que acuden al servicio de Urgencias del Hospital de La Paz de Madrid son producidas por SARM-AC.

Desde el punto de vista microbiológico, existe una gran variedad de SARM-AC a nivel mundial en cuanto al tipaje. Mientras que en EEUU predomina el ST8, en Australia existen dos tipos principales: el ST93 "Queensland" y el ST1 o "cepa del oeste de Australia". En Europa existen varios tipos circulantes entre los que destacan el ST80, ST5 y ST8<sup>154</sup>. Suele portar el cassette SCCmec tipo IV y V, es resistente a menos tipos de Betalactámicos, y suele llevar genes para la Leucocidina Pantón-Valentine (LPV), del cual se desconoce si juega un papel real desde el punto

de vista patogénico o simplemente es un marcadores genético (mientras que la LPV está presenta en la mayoría de cepas de SARM-AC, apenas se detecta en el SARM hospitalario). Además genera una rápida resistencia a mupirocina con el uso de la misma que en ocasiones viene mediada por un plásmido que codifica resistencia para mupirocina y clindamicina.

Desde el punto de vista clínico, no se sabe si la presencia del SARM-AC sustituirá a las infecciones por SARM o se sumará a ellas. Por ahora parece más bien lo segundo. La infección de piel y tejido blando purulenta es la más frecuente de las manifestaciones clínicas. Es frecuentemente recurrente a pesar del tratamiento antibiótico y, mientras que en casos leves es suficiente el drenaje de la herida, en los graves debe recurrirse además al antibiótico intravenoso. Otras manifestaciones menos frecuentes pero típicas, como la neumonía necrotizante, sepsis grave y tromboflebitis séptica en venas de gran calibre como la iliaca o la femoral, eran excepcionalmente producidas por *S. aureus* en personas sanas, antes de la aparición del SARM comunitario. La neumonía necrosante rápidamente progresiva es una de las formas más graves de infección por SARM-AC y puede cursar con coagulación intravascular diseminada y hemorragia suprarrenal bilateral<sup>13</sup>. En cuanto al tratamiento, se sigue recomendado el tratamiento con clindamicina en casos leves por disminuir la producción de LPV. El mismo efecto anti-toxina conserva el linezolid que se reserva, junto con la vancomicina, para las infecciones graves al igual que daptomicina (sólo en patología dérmica), estando en estudio la Ig anti-toxina LPV.

Desde el punto de vista epidemiológico, la falta de factores de riesgo claros y la amplia presencia de portadores de SARM hospitalario en la comunidad hace que las diferencias entre SARM hospitalario y SARM-AC están cada vez peor definidas. Incluso junto al SARM hospitalario y el SARM-AC surge un tercer tipo, el "SARM hospitalario de inicio en la comunidad", que está constituido por aquellos pacientes que presentan una infección cuyo inicio clínico ocurre en la comunidad pero que es debido a una cepa de SARM hospitalaria, existiendo a día de hoy largos reservorios de MRSA fuera de los hospitales. De hecho, la definición de la infección por SARM comunitario por parte de la CDC no es del todo estricta ya que se diagnostica cuando se identifica una infección por SARM en las primeras 48h y que el paciente no presente: tratamiento con hemodiálisis, tratamiento quirúrgico, haber sido hospitalizado o habitado en una residencia el año previo, portar una catéter o dispositivo percutáneo el haber sufrido una infección o colonización previa por SARM. Y aunque existen pocos estudios que comparen en términos pronósticos los infectados por SARM intrahospitalario con los infectados por SARM comunitario, no parecen existir grandes diferencias en cuanto a mortalidad y fallo terapéutico que pueden estar más relacionados con factores clínicos y del huésped que con el origen del SARM<sup>158</sup>.

Por todo lo anterior, la co-existencia de SARM intrahospitalario con SARM-AC, y el desconocimiento de factores de riesgo claramente identificados para este último, puede suponer



una limitación a la hora de extrapolar modelos predictivos. Para que estos modelos, elaborados como en nuestro caso en poblaciones con baja prevalencia de SARM-AC (que puede no compartir los mismos factores de riesgo que el SARM hospitalario), puedan usarse en países con alta prevalencia como EEUU, precisan de una validación previa con una población autóctona.

El SARM-AC constituye un buen ejemplo de cómo los modelos predictivos no pueden considerarse estáticos, precisando de un calibrado en base al "medio ambiente" microbiológico y los factores de riesgo locales, y de actualizaciones a medida que se descubren nuevos factores o poblaciones de riesgo, como pueden ser los marineros, que han presentado una prevalencia anormalmente alta de SARM al ser estudiados en zonas portuarias de Holanda<sup>159</sup>.

### **APLICACIÓN DE LA REGLA A TODA LA POBLACIÓN EN RIESGO**

A pesar de los problemas descritos que pueda conllevar, en el presente trabajo se ha optado por el uso de toda la población de enfermos críticos de nuestro país para la construcción del modelo predictivo. Este planteamiento surge de la necesidad de que el modelo pueda aplicarse en todas las UCI, independientemente de la localización, del tipo de paciente y del tamaño del hospital, para que sea verdaderamente práctico. Algunos autores<sup>129</sup> sostienen que los valores predictivos de los modelos propuestos en la literatura no se mantienen consistentes en las distintas poblaciones de pacientes críticos, existiendo dudas sobre la capacidad de generalización de estos modelos. En muchas ocasiones, esto es debido a la gran complejidad del paciente crítico y a posibles sesgos, especialmente en la selección de la población con la que se realiza el modelo, que a veces difiere notablemente de la población real sobre la que se buscará la predicción. Otras veces las diferencias surgen al elaborar modelos en UCI específicas, con patologías definidas, que influyen en el ambiente microbiológico. Así por ejemplo existen claras diferencias entre UCI médicas, en donde es más probable el importar SARM al ingreso, y UCI quirúrgicas en las que existe una mayor probabilidad de transmisión y adquisición de SARM durante la estancia<sup>127</sup>. En otras ocasiones, como se detalla en el apartado anterior, son factores locales y regionales los que impiden la generalización de los modelos predictivos, sin olvidar el papel cada vez mayor que juega el SARM comunitario desde el punto de vista epidemiológico.

Ante todo este cúmulo de interacciones, algunos autores han entendido que cuanto mejor y más restrictiva sea la selección de los pacientes, el modelo tenderá a ser más potente. Sin embargo y como es lógico, la aplicabilidad práctica será menor ya que restringiremos también la población sobre la que queramos predecir la presencia de SARM. Existen en la literatura múltiples estudios en los que se restringe la población a estudio, especialmente por patologías. Dos buenos ejemplos los constituyen los estudios de Shorr et al.<sup>142</sup> y Torre-Cisneros et al.<sup>143</sup> que generan

modelos para predicción de la neumonía. En el caso de Torre Cisneros et al., desarrollaron un modelo con 363 pacientes hospitalizados para predecir la neumonía nosocomial por SARM, cuando se desconozca el estado de portador y el diagnóstico microbiológico. Para crear el modelo predictivo matemático se basaron en siete factores, obteniendo un área bajo la curva ROC del 0,8 (IC 95% 0,7-0,8,  $p < 0,001$ ), que se correlacionaba con una sensibilidad de 87.6% y una especificidad de 56.6% cuando agrupaban los factores en criterio mayores y menores (aunque no se realizó validación externa).

En el presente trabajo la única restricción es la de la población a la que va dirigido el modelo. Está diseñado únicamente para enfermos críticos al incluir todos los pacientes que de forma consecutiva ingresan en la mayoría de las UCI de nuestro país, independientemente del tipo de unidad (médica, quirúrgica, quemados...), origen del paciente, enfermedad que motiva el ingreso o la infección producida por el SARM. Con ello se intenta que el modelo resultante puede aplicarse a todas las unidades de críticos, conscientes de estar limitando la potencia predictiva en pos de la aplicabilidad de los resultados a la realidad de nuestras UCI.

## **BUENA DEFINICIÓN Y REPRODUCTIBILIDAD DE VARIABLES Y RESULTADOS**

Como se ha comentado anteriormente, la validación externa con una población distinta a la que genera el modelo es fundamental para asegurar la calidad metodológica. Sin embargo, la mayoría de los “scores” no se han enfrentado a dicha validación o no lo han hecho con una población distinta a la que fueron creados<sup>160</sup>, incluidos los modelos predictivos publicados específicamente para enfermos críticos<sup>103;145</sup> para los que tampoco se realizó una validación posterior.

Por regla general, en la mayor parte de los trabajos la capacidad predictiva empeora cuando el modelo se pone a prueba con otra población<sup>124-126;141</sup>. Tan sólo en dos el modelo funciona mejor en la validación<sup>144</sup> y ambos con algunas particularidades metodológicas. Quizá uno de los errores más comunes a la hora de realizar cualquier validación es la de usar poblaciones seleccionadas y no una población lo más cercana en cuanto a sus características a la realidad. Jinno et al<sup>114;144</sup> generan en un estudio retrospectivo un modelo predictivo sobre el que realizan una validación posterior prospectiva pero sólo en un grupo de pacientes seleccionados -tratados empíricamente con vancomicina (pacientes por tanto con mayor riesgo de presentar infección por SARM)-, con lo que la sensibilidad, que llega al 88.4% combinando PCR en muestras nasales con dos factores de riesgo (haber estado infectado por SARM y/o hospitalizado en el año previo), no es valorable por el sesgo. Riedel et al.<sup>161</sup> realizaron una validación de un modelo previo<sup>114</sup>, generado como herramienta no específica para SARM, sino para cuantificar la probabilidad de presentar

cultivos clínicos tanto para ERV como para SARM. Mientras que en el primer estudio la sensibilidad se situaba en el 50.5%, en la validación ascendió al 70%.

En la presente tesis, la validación se ha realizado en una población distinta de la utilizada para generar el modelo pero en pacientes que provienen de las mismas UCI y ello puede dificultar la universalización del mismo. Sería necesaria una validación en una población de enfermos críticos en otros países, con tasas de colonizados o infectados por SARM distintas, con modelos de UCI distintos al modelo "UCI cerrada" español<sup>89</sup> y en los que el SARM comunitario no sea anecdótico, ya que con el modelo actual sólo podremos extrapolar nuestros resultados a unidades de críticos similares a las de nuestro país: UCI con una incidencia baja o moderada de SARM hospitalario y con muy baja o nula incidencia de SARM comunitario.

### **SENSIBILIDAD EVIDENTE**

También existen notables diferencias a la hora de expresar el poder predictivo en los distintos estudios. Muchos lo expresan simplemente en forma de sensibilidad y especificidad, que tiene la ventaja adicional de que son propiedades intrínsecas a la prueba diagnóstica, y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población a la cual se aplica<sup>162</sup>. En lugar de la sensibilidad algunos autores recurren a los valores predictivos que son más útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica. Sin embargo en muchos de esos estudios, no se tiene en cuenta la influencia de una prevalencia baja, dando por buenos valores predictivos negativos muy elevados. Parece lógico pensar que el modelo "acierta más" (es decir su valor predictivo negativo sea muy alto) si clasifica un paciente como negativo en una población en la que la prevalencia de la colonización o infección por SARM es anecdótica. Para evitar esta influencia, mejor que el valor predictivo, es necesario calcular la razón de verosimilitudes (razón de probabilidad o cociente de probabilidades), que miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Para pruebas complejas, más allá de las variables dicotómicas, la curva ROC y el área bajo dicha curva (ABC-ROC) se convierte en el mejor indicador de la capacidad predictiva del test, independiente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y de acuerdo con la cual se pueden establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas<sup>162</sup>.

Pero a pesar de la precisión matemática de los modelos, siempre es necesaria la interpretación del clínico para determinar la verdadera capacidad predictiva en la realidad de la asistencia diaria. Como proponen Van Griensven et al.<sup>163</sup>, la evaluación de la relevancia clínica de un sistema de puntuación debe estar basado no sólo en el área bajo la curva sino también en la utilidad práctica real ligada a esa área bajo la curva. ¿Cuál es el daño producido por no tratar con

el antimicrobiano adecuado a un paciente con un patógeno multirresistente frente a sobre-tratar a uno que no lo posea?. Estas implicaciones deben tenerse en cuenta al interpretar los valores predictivos positivos y negativos asociados a los diferentes puntos de la curva ROC. De la misma forma que Riedel et al.<sup>161</sup> si deseamos alcanzar una sensibilidad aceptable con un modelo predictivo, será a expensas de hacer prácticamente una vigilancia universal. Si, por el contrario, deseamos una alta especificidad, se conseguirá a expensas de una sensibilidad inaceptablemente baja.

## SENCILLEZ EN EL USO DEL SISTEMA

Muchos de los pacientes que ingresan en UCI lo hacen procedentes de su domicilio a través del Servicio de Urgencias y en ocasiones ya intubados. Por ello no es infrecuente que en las primeras horas o días de ingreso no se disponga de toda la información necesaria sobre los antecedentes personales del enfermo. Aunque la progresiva informatización de los centros hospitalarios paliará en gran medida esta situación, los métodos predictivos deben constituirse para aplicarse de la manera más sencilla. Cuando estos métodos se basan en conocer determinados factores de riesgo del paciente, es fundamental que los factores que se precisen sean los menos posibles y los más sencillos de obtener al ingreso, idealmente sin necesitar acudir a la Historia Clínica, muchas veces inaccesible de forma inmediata. Conscientes de ello, en algunos trabajos publicados<sup>97;125</sup>, una vez construido el modelo predictivo, eliminan todas las variables difíciles de obtener al ingreso para simplificar el proceso.

Harbarth et al<sup>125</sup> estudian la posibilidad de estar colonizado o infectado por SARM al ingreso hospitalario. Construyen un sistema de puntuación o score para identificar pacientes con alto riesgo a partir de nueve factores (varón, edad mayor de 75 años, tratamiento en los seis meses previos con fluoroquinolonas, cefalosporinas y carbapenem, hospitalización previa o tratamiento intravenoso en los últimos 12 meses, catéter urinario al ingreso y transferencia de otro hospital). Observan cómo, en el mejor de los casos, se necesita hacer screening de SARM al 66% de todos los ingresos para conseguir una sensibilidad del 86%. Conscientes de la dificultad de obtener información sobre alguna de las variables, intentan simplificar el modelo para utilizarlo sólo en pacientes críticos y usando únicamente cuatro variables de fácil obtención al ingreso hospitalario (edad mayor de 75 años, tratamiento antibiótico en los seis meses previos, hospitalización previa o catéter urinario al ingreso). Con este modelo simplificado consiguen una sensibilidad del 84% (frente al 86% del modelo completo) en los pacientes críticos, para lo cual precisan hacer “*screening*” al 62% de los ingresos (con una prevalencia del 20%). Este y otros estudios<sup>125;126</sup> han demostrado que si tomamos los más complejos modelos predictivos basados

en múltiples factores de riesgo y eliminamos algunos factores para hacer más fácil la aplicación de la norma, no existen grandes diferencias en cuanto a su poder predictivo.

Por otra parte, también el eliminar algunas variables puede hacer disminuir la potencia predictiva de los modelos. Robicsek et al.<sup>124</sup> es de los pocos autores en nuestro conocimiento en probar modelos basados en más de veinte factores, de acuerdo con que la informatización de los hospitales está avanzando de tal manera que mucha de la información necesaria para completar las fórmulas predictivas se puede obtener de forma automática. Estos autores intentan formular un método predictivo basado en factores de riesgo para identificar aquellos pacientes colonizados por SARM al ingreso hospitalario. Con una muestra de 23314 pacientes en un único hospital de EEUU, realizan un multivariable en el que obtienen múltiples factores de riesgo asociados a la presencia de SARM detectada a través de técnicas moleculares en exudado nasal. Entre ellos encuentran factores demográficos (edad, sexo varón, raza blanca como factor protector), de origen (centro de larga estancia, ingresado en Medicina Interna, ingresado en UCI al menos dos días en el año previo), clínicos (diarrea, úlcera de presión, infección de piel y ósea, tromboembolismo venoso y portador de sonda nasogástrica), de laboratorio (anemia, hipohipernatremia, hipoalbuminemia, hiperglucemia), y comorbilidades previas (fibrosis quística, *diabetes mellitus*, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, hemodiálisis el año previo, EPOC o broquiectasias y uso de cefalosporinas). Elaboran varios modelos predictivos de mayor a menor complejidad en función de un progresivo aumento en el número de factores de riesgo incluidos en el análisis. Los más simples incorporan sólo aquellos factores fácilmente identificables al ingreso en Urgencias, obtenidos con una simple anamnesis y exploración clínica. El más completo incorpora todas las variables argumentando la facilidad de implementar este tipo de modelos en hospitales con sistemas informatizados de tratamiento de datos. Sin embargo, incluso incorporando todas las variables, el poder predictivo sigue siendo bajo (el valor máximo del estadístico-C fue de 0.76 en el modelo completo (identificando en el mejor de los casos al 67.6% de los portadores de SARM el ingreso) que bajó al 0,70 en el modelo simplificado.

A pesar de estos resultados, la informatización de los hospitales va a facilitar el implementar modelos complejos. Con estos sistemas no sólo se pueden crear alertas cuando un paciente colonizado o infectado previamente por SARM re-ingrese en el hospital, ahora el médico puede disponer de la información necesaria en el momento del ingreso para predecir la colonización o infección por SARM. Incluso se pueden crear programas informáticos que calculen el riesgo de forma automática y emitan una alerta tanto al personal médico como al de enfermería responsable a pie de cama. Evans et al.<sup>164</sup> idearon un sistema computarizado similar al descrito que, sin embargo, presentaba los mismos problemas que los modelos predictivos tradicionales: un bajo poder predictivo (sensibilidad 55.9%). Por ello, una vez creadas las herramientas informáticas

para facilitar la difusión de los resultados o incluso antes, es imprescindible encontrar un modelo predictivo que realmente funcione, si bien es cierto que el disponer de un sistema que alerte del ingreso en el hospital de un colonizado o infectado previamente por SARM tampoco asegura que el paciente sea tratado en consonancia. En un estudio publicado por Robinson et al.<sup>165</sup> los pacientes con colonización o infección previa por SARM estaban identificados mediante etiquetas en las historias clínicas. Ante un episodio de bacteriemia, tan sólo en el 56.7% de esos pacientes recibió en el tratamiento antibiótico un antimicrobiano activo frente al SARM a pesar de conocer, en teoría, el estado previo.

Todos estos aspectos han sido considerados en la construcción de nuestro modelo, intentando utilizar sólo factores de riesgo que se pueden obtener de forma sencilla al ingreso en cualquier UCI. Sin embargo, conscientes de la capacidad de los sistemas informáticos presentes en la mayoría de nuestros hospitales, también hemos explorado la posibilidad de utilizar otros factores más complejos e incorporarlos en el modelo. Nuestros resultados son superponibles a los obtenidos por Harbarth et al.<sup>125</sup>, no observando un aumento notable en la capacidad predictiva del modelo más complejo que justifique la sobrecarga de trabajo en la recogida de esos factores al ingreso.

#### *ASPECTOS ESTADÍSTICOS: ELECCIÓN DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN: DE POISSON PARA PREDECIR RIESGOS Y LÓGISTICA PARA LA PRESENCIA DEL SARM AL INGRESO EN UCI*

Dentro de los principales criterios de calidad descritos por Maguire et al.<sup>139</sup> también se estipula, desde el punto de vista estadístico, que en un artículo o trabajo determinado se describa la metodología matemática y los resultados con detalle, que el modelo tenga el suficiente poder estadístico y que se especifiquen los intervalos de confianza. Toda esa información se detalla fundamentalmente en los apartados de material y métodos y resultados. Sin embargo, merece la pena comentar brevemente el por qué de algunos aspectos metodológicos.

En este trabajo, para identificar los factores de riesgo asociados a la C/I por SARM, independientemente de cuando ésta se produzca (de forma previa o durante la estancia en UCI), se ha utilizado todo el tamaño muestral del periodo 2006-2010. Para el multivariable se ha optado por utilizar el modelo de Poisson, dado que disponemos de estancias y por tanto trabajamos con densidad de incidencia, para poder hacer predicciones de riesgos (tasas en este caso) al igual que el resto de modelos de regresión. Doménech et al.<sup>170</sup> explican en su libro “Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa” cómo el modelo de regresión de Poisson está destinado para el uso de variables dependientes cuantitativas discretas, con algunas características especiales como la ausencia de valores negativos y la existencia de muchos valores

iguales o cercanos a cero y poco alejados de él (por lo que no es útil la regresión lineal). En epidemiología, se usa para ajustar tasas de incidencia, al ser el numerador un recuento. Es decir, la regresión de Poisson es de elección cuando, como el caso que nos ocupa, la variable dependiente es una tasa de incidencia, ya que el numerador de la tasas el recuento del número de unidades que presentan la característica a estudio. La variable de estudio (estar colonizado por SARM al ingreso) toma valores naturales (0,1) y tiene una distribución asimétrica por la derecha, con predominio de valores cero y próximo a cero.

El modelo de regresión de Poisson comparte con los modelos de regresión logística los índices de bondad de ajuste y de significación estadística (Prueba de razón de verosimilitud global y Prueba de Wald, respectivamente). Sin embargo, en el desarrollo del modelo para predecir la C/I por SARM al ingreso en UCI se ha optado por una regresión logística convencional por pasos, dado que no se disponen de estancias.

## **FACTORES DE RIESGO PARA LA COLONIZACIÓN / INFECCIÓN POR SARM: REVISIÓN DE LA LITERATURA Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES IDENTIFICADOS.**

En capítulo de introducción se exponen de forma somera los principales factores de riesgo para SARM publicados en la literatura. Al igual que en los estudios demográficos, la mayoría de los trabajos hacen referencia a población hospitalaria en general y muy pocos a pacientes críticos en particular. Tampoco analizan al SARM de forma global, en su lugar se centran en patologías concretas, generalmente infecciosas.

De acuerdo con lo publicado y teniendo en cuenta muchos de los factores descritos en la literatura, las guías de práctica clínica, especialmente las terapéuticas, intentan crear recomendaciones para sospechar al presencia de SARM. A modo de ejemplo, Mensa et al.<sup>13</sup> elaboran unas guías clínicas en las que recomiendan elegir un antibiótico frente a SARM en el tratamiento empírico cuando presenten alguno de los siguientes factores: antecedente de colonización o infección por SARM, presencia de dos o más factores de riesgo de colonización por SARM (ingreso hospitalario en el curso del último año o procedencia de una residencia geriátrica o centro sociosanitario en un área con endemia de SARM, tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos, insuficiencia renal crónica en programa de diálisis o edad > 65 años), prevalencia de SARM en la Unidad/Centro superior al 10% y/o alergia anafiláctica a los antibióticos betalactámicos.

Sin embargo, la falta de uniformidad en las guías y la ausencia de un estudio que de forma definitiva acote unos factores que aún hoy son en ocasiones demasiado ambiguos, hace que el cumplimiento en la realidad de nuestras UCI sea variable, especialmente en las UCI con baja prevalencia de SARM. Entre los factores descritos en la literatura, los más importantes, por ser clínica y estadísticamente significativos, se discuten a continuación. En el estudio ENVIN, se recogen un grupo de variables generales y otras muchas específicas del campo de las enfermedades infecciosas, que se correlacionan en gran medida con lo publicado y que se han seleccionado para construir el modelo predictivo. Se observa una gran concordancia entre los factores de riesgo que se observan en este trabajo en pacientes críticos exclusivamente, con los descritos en la literatura para los pacientes hospitalarios considerados de forma global

## FACTORES DE RIESGO GENERALES PARA LA COLONIZACIÓN Y/O INFECCIÓN POR SARM

### HOSPITALIZACIÓN PREVIA

El factor de riesgo que más frecuentemente aparece en la literatura es la **hospitalización previa**, que se repite de forma constante en muchos de los estudios. Los pacientes con exposición reciente al ambiente hospitalario presentan doble riesgo para presentar infección (bacteriemia) por SARM<sup>96;97;109;114</sup>, especialmente cuando la hospitalización previa ha tenido lugar en una UCI (incluso cuando hayan transcurrido varios años desde el antecedente<sup>98</sup>) o cuando durante la hospitalización previa se detectó SARM<sup>106</sup>. La **duración de la estancia** también debe ser tenida en cuenta ya que a mayor duración, mayor es el riesgo de estar colonizado o infectado por SARM, tanto a nivel hospitalario global<sup>98</sup> como exclusivamente en UCI<sup>101;138</sup>.

En la mayoría de los estudios se amplía la hospitalización previa a varios meses o años previos al momento del estudio. En este trabajo sólo recogemos de forma específica la hospitalización previa cuando el paciente ingresa en UCI procedente de una planta de hospitalización general, es decir, en el mismo ingreso, sin determinar la existencia de ingresos previos. A pesar de ello, nuestra serie coincide con la literatura en otorgar significativamente más riesgo a los hospitalizados que a los ingresos provenientes de la comunidad. Sin embargo, no se encuentra un aumento significativo del riesgo cuando el paciente ingresa proveniente de otra UCI, a pesar de que por norma general se suele aislar a estos pacientes y efectuar cultivos de rastreo de forma sistemática, en busca de patógenos multirresistentes. Los traslados entre UCI se realizan, o bien dentro del hospital por cuestiones logísticas o departamentales, o entre hospitales generalmente a hospitales de referencia. En el primer caso no supone un mayor riesgo de multirresistencia, ya que suelen compartir un ambiente microbiológico similar. En el segundo caso,



la mayor parte de los traslados a centros de referencia se suelen realizar en las primeras horas o días del ingreso, con lo que el riesgo de portar un multirresistente posiblemente sea menor.

#### COLONIZACIÓN PREVIA POR SARM

La **colonización previa por SARM** también supone un importante factor de riesgo para el desarrollo ulterior de una infección que se repite de forma invariable en la inmensa mayoría de trabajos. Estudios como el de Honda<sup>105</sup>, establecen que la colonización por *S.aureus* incrementa la probabilidad de infección por *S.aureus* en 2.47 veces si se trata de SASM y en 4.7 si se trata del SARM, lo que supone que un 25% de los colonizados en UCI desarrollarán la enfermedad<sup>95</sup>, con una media de tiempo de conversión desde la colonización hasta la infección de 13 días<sup>80</sup>. Se han identificado factores que se asocian de forma independiente con la conversión de la colonización en infección por SARM, como son el portar un catéter venoso central o haber estado hospitalizado en dos o más ocasiones<sup>104</sup>. La colonización se presenta de forma intermitente o continua pudiendo persistir incluso durante 3 años, especialmente si existen lesiones de piel y partes blandas, si se es portador de dispositivos o se está recibiendo tratamiento antibiótico o inmunosupresor o con hemodiálisis<sup>108</sup>. Por ello algún país escandinavo ha promovido el uso de tarjetas de identificación entre los colonizados para que cuando acudan a los distintos centros sanitarios, los profesionales que los atienden sean conocedores del antecedente<sup>166</sup>.

De la misma forma y como ocurre con todos los multirresistentes, también los enfermos infectados por SARM previamente presentan un aumento de riesgo para una infección posterior, tanto en adultos<sup>97;109</sup> como en niños<sup>110</sup> de los que aproximadamente el 11% de los colonizados por SARM desarrollan una infección. En nuestro país, el documento de consenso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH), define a los pacientes de alto riesgo de colonización por SARM como aquellos que, o bien han sido previamente colonizados por SARM, o se trata de enfermos con ingresos hospitalarios repetidos, trasladados desde instituciones con altas tasas de SARM o que son compañeros de habitación de pacientes o han estado en contacto con algún colonizado o infectado por SARM<sup>95;111</sup>. En este sentido, la **presión de colonización** supone un factor clave que se relaciona en la UCI con una de las formas de diseminación más importante, la transmisión cruzada<sup>101</sup>. Aunque identificada en el multivariable de varios estudios como factor de riesgo independiente en pacientes críticos, no existe una definición única que permita establecer comparativas entre ellos (proporción de pacientes positivos para SARM-día durante la semana previa a la infección o al alta, proporción semanal de pacientes positivos para SARM-día en la unidad o proporción de pacientes positivos para SARM-día durante la semana previa a la infección o al alta-día en todo el estudio<sup>112</sup>). En el presente trabajo, dado que el objetivo principal es

encontrar un modelo predictivo basado en factores de riesgo sencillos de obtener al ingreso en UCI, no se han recogido variables que se puedan correlacionar con la colonización previa por SARM ni con la transmisión cruzada intra-UCI, por lo que no es posible cuantificar riesgos en nuestra población. Tampoco podemos valorar la probabilidad de desarrollar infección por SARM una vez ingresados en UCI de los previamente colonizados o infectados.

#### PRESIÓN ANTIBIÓTICA. USO PREVIO DE ANTIMICROBIANOS

Es bien conocida la relación existente entre el consumo antibiótico y la aparición de resistencias. El SARM no es una excepción y existen múltiples estudios que lo respaldan<sup>96;101</sup>, especialmente en unidades como las UCI en las que la **presión antibiótica** es muy elevada. Uno de ellos analiza qué factores influyen en la adquisición de infecciones por SARM en pacientes ingresados en UCI con cultivos de rastreo negativos al ingreso. Entre los factores estudiados, describen cómo el **uso previo de antibióticos** aumenta cinco veces la probabilidad de presentar una infección por SARM<sup>103</sup>. Tacconelli et al<sup>113</sup> encuentran en un meta-análisis de 76 estudios una clara asociación entre estar expuesto a tratamiento antibiótico y el aislamiento del SARM, siendo 1.79 veces más probable aislar SARM en tratados con antibióticos, especialmente glucopéptidos (2.9 veces) cefalosporinas (2.2 veces), otros betalactámicos (1.9 veces) y quinolonas (2.9 veces)<sup>113</sup>. También se ha descrito para los macrólidos<sup>107</sup>.

En nuestro caso, el riesgo de estar infectado o colonizado por SARM se multiplica por 1,7 siendo el haber recibido un tratamiento antibiótico previo, un factor asociado independientemente con la C/I por SARM.

#### CIRUGÍA PREVIA.

En una unidad de cuidados intermedios de pacientes quemados y traumatológicos los operados previamente presentaron 3 veces más riesgo de estar colonizados/infectados por SARM<sup>102</sup> lo que concuerda con el hecho de que la **cirugía previa** surja en varios estudios como factor de riesgo independiente<sup>107</sup>, habiéndose descrito también en pacientes ingresados en UCI, tanto si el antecedente quirúrgico es reciente, en la misma hospitalización<sup>105</sup>, como si es lejana, años antes<sup>98</sup>. En este estudio, sólo se tiene en cuenta el antecedente quirúrgico si se ha realizado de forma urgente en las últimas 24 horas o si es una cirugía el motivo de ingreso, ya que es un dato que se puede conocer con facilidad al ingreso en UCI. En cuanto al primer caso, no se observa un aumento significativo del riesgo en los pacientes sometidos a cirugía urgente en las 24h previas al ingreso en UCI. Tampoco se observa un incremento del riesgo en los pacientes cuyo motivo de ingreso es una cirugía, programada o no en el análisis multivariable, una vez ajustado el modelo.

## PROCEDIMIENTOS Y GRAVEDAD EN UCI

Los dispositivos y técnicas que caracterizan al enfermo crítico y que a su vez suponen en la mayoría de las ocasiones una merma en las barreras defensivas, se describen en mayor o menor medida en casi todos los estudios como factores de riesgo independientes<sup>96</sup>. En la literatura, la **intubación** en infectados por SARM en UCI con cultivos de rastreo negativos al ingreso<sup>103</sup> o en general una **vía aérea artificial** (traqueotomía), la **ventilación mecánica**<sup>115</sup>, **hemodiálisis**<sup>95</sup>, el portar una **sonda nasogástrica** durante la estancia en UCI<sup>109</sup> y la inserción de **catéter venoso central**<sup>97;101;116</sup> son procedimientos ligados a un mayor riesgo de SARM.

En este trabajo, entre los factores estudiados, prácticamente todos suponen un riesgo para estar colonizado o infectado por SARM en el univariable, tanto los descritos en estudios previos (catéter venoso central, ventilación mecánica invasiva, traqueotomía, sonda nasogástrica, nutrición enteral, depuración extrarrenal), como los que en nuestro conocimiento no aparecen en la literatura (sonda vesical, nutrición parenteral, ventilación mecánica no invasiva o el portar un catéter arterial). Ninguno de estos factores se ha evaluado en el análisis multivariable, ya que no es el propósito del presente trabajo, por lo que no es posible asegurar que sean factores asociados independientemente con la colonización o infección por SARM. Tan sólo el portar una sonda vesical se introdujo en el multivariable alcanzando la suficiente significación estadística. Sin embargo su interpretación debe hacerse con cautela, habida cuenta que el SARM no es una de las causas más frecuentes de ITU asociadas a sondaje vesical en nuestras UCI. Lo más probable es que todos estos dispositivos y procedimientos, o bien son reflejo del efecto de la manipulación del personal en cuanto a la contaminación cruzada o simplemente traducen una mayor gravedad del paciente. Y es que, a mayor gravedad, mayor es el riesgo. La escala más utilizada para valorar la gravedad del paciente crítico es la escala APACHE II y es la que se utiliza en este trabajo de tal forma que valores de APACHE superiores a los 18 puntos, suponen un factor de riesgo independiente para la colonización o infección por SARM en el multivariable.

## PATOLOGÍA DÉRMICA

Como es de sobra conocido, las **enfermedades dérmicas** suponen un factor de riesgo universalmente aceptado para las infecciones por *S.aureus*. En varios estudios, las infecciones por SARM se relacionan con patología de la piel<sup>96</sup> tales como úlceras<sup>97;105</sup>, celulitis<sup>97</sup>, pacientes quemados<sup>103;107</sup> o con heridas abiertas<sup>103</sup>. De hecho, si un paciente ingresa con heridas abiertas en UCI, tiene el doble de riesgo de ser colonizado o infectado por SARM<sup>98</sup>.

En este trabajo, se estudian tres tipos de patología dérmica infecciosa: la infección cutánea-tejidos blandos (ICTB), la infección superficial de herida quirúrgica (ISHQ) y la infección profunda de herida quirúrgica (IPHQ). Mientras que la última no alcanzó significación estadística

en el univariable, las dos primeras (ICTB e ISHQ) se asocian independientemente a ser portador o estar infectado por SARM, siendo además dos factores sencillos de obtener al ingreso en UCI.

#### ENFERMEDAD DE BASE

Una realidad frecuente en cuanto a las UCI de nuestros hospitales, especialmente en aquellos de mayor envergadura que sirven como centros de referencia, es la aparición de unidades especializadas en el tratamiento de un tipo específico de pacientes críticos como las UCI Traumatológicas, Postquirúrgicas o las de Cuidados Intensivos Cardiológicos. Es por ello interesante estudiar si hay algún subgrupo de críticos en los que la colonización o infección por SARM es más frecuente, como parece observarse, por ejemplo, en los pacientes traumatológicos<sup>103;107</sup>. En el presente estudio, se han valorado cuatro tipos fundamentales de pacientes según su enfermedad de base. Mientras que, como se ha comentado, el antecedente quirúrgico no constituye un factor de riesgo ligado a la colonización o infección por SARM, tanto el paciente politraumatizado como especialmente el paciente médico en el que existe más del doble de riesgo si lo comparamos con el paciente coronario, se asocian de forma independiente con la colonización y/o infección por SARM.

#### EDAD Y GÉNERO

Salvo algún estudio en el que la mayor **edad** protege frente a las infecciones por SARM, aunque siempre con alguna particularidad metodológica (como el estudio de Honda et al.<sup>105</sup> en el que en su mayor parte eran pacientes politraumatizados, que tienen más riesgo de infecciones por estafilococo y suelen ser más jóvenes), en la inmensa mayoría de los trabajos se observa que a mayor edad se incrementa el riesgo. Así, la edad se describe invariablemente como factor de riesgo independiente tanto en pacientes hospitalizados de forma global<sup>106</sup> como en los ingresados exclusivamente en UCI<sup>98</sup> por diversos motivos, entre ellos la mayor comorbilidad asociada<sup>96</sup>. En nuestro trabajo también observamos este fenómeno, de tal forma que surge como un factor independiente en el multivariable cuando el paciente tiene más de 65 años y, sobre todo, si supera los 75. Además de la edad, también el sexo parece influir en el riesgo, siendo la mujer un factor protector independiente frente al varón.

#### CENTROS DE LARGA ESTANCIA

Un factor de riesgo que debe ser tenido en cuenta y que constituye un problema epidemiológico de primer orden es la permanencia previa en un **centro de larga estancia o centros sanitarios de cuidados prolongados**. Hasta ahora, en su inmensa mayoría eran centros en

los que se atendía fundamentalmente a personas de avanzada edad con diversos grados de discapacidad. Sin embargo, muchos de estos centros atienden hoy en día pacientes mucho más complejos, provenientes de altas hospitalarias progresivamente más tempranas desde los hospitales "de agudos" y con unos recursos sensiblemente menores. No es infrecuente que sus pacientes porten dispositivos invasivos como sondas vesicales o traqueotomías, provengan de estancias hospitalarias prolongadas muchas veces en UCI, hayan recibido tratamiento antibiótico y, bien por su situación nutricional o por su grado de dependencia, presenten úlceras u otro tipo de lesiones dérmicas. Tampoco es infrecuente que ingresen en estos centros diagnosticados desde los hospitales de origen como colonizados por algún multirresistente. En muchos de estos centros, de elevada presión de colonización, el SARM es endémico y se están constituyendo como uno de los principales reservorios de SARM en nuestra sociedad. García-García et al.<sup>117</sup> describen el tratamiento reciente con antibióticos, el presentar una elevada comorbilidad, la colonización previa por SARM o el haber tenido un ingreso hospitalario en los últimos tres meses como factores de riesgo para estar colonizado por SARM en estos centros.

Muchas de las medidas de control microbiológico son controvertidas y de difícil aplicación. Por un lado, las técnicas como el aislamiento producen un gran impacto en la integración social y desarrollo psicológico de los pacientes. Por otro lado, la resistencia a fármacos habituales en las pautas de descolonización está aumentando en estos centros. McDanel et al.<sup>72</sup> estudiaron el perfil de resistencias del SARM frente a clorhexidina y mupirocina en 26 centros de larga estancia. Mientras que todos los aislamientos presentaban una CMI  $\leq 4$   $\mu\text{gr/ml}$  para clorhexidina (a pesar de detectar genes *qacA* y *qacB*), las cepas resistentes a mupirocina supusieron un 12%, la mayoría con resistencia de alto nivel. Entre los factores asociados a dicha resistencia describen el tener un SARM multirresistente, historia previa de colonización/infección por SARM y dependencia para las actividades básicas diarias. En base a todo ello, en la opinión de los expertos<sup>167</sup>, actitudes como rechazar la admisión de pacientes ya colonizados, solicitar detección activa previa al alta del hospital, descolonizar a pacientes (salvo en los brotes) y rechazar o retrasar el ingreso en los centros de los colonizados no deben ser recomendadas<sup>111</sup>.

Estudios como el de Huang et al.<sup>94</sup> anteriormente descrito demuestran que, aunque la optimización de las medidas de control epidemiológico es un deber de las propias UCI, el SARM en nuestras unidades es también reflejo del estado de prevención y control en el resto del hospital e incluso en el sistema sanitario en general (en el que se integran estos tipos de centros) y viceversa<sup>91</sup>. Es fundamental en este sentido el registro de pacientes C/I colonizados o infectados por SARM y la coordinación entre los sistemas de salud y sociales<sup>168</sup>. En este trabajo se estudia de forma particular el impacto de los centros de larga estancia, comprobando que el provenir de uno

de estos centros, supone un factor de riesgo independiente asociado a la colonización y/o infección por SARM, siendo además de fácil identificación en el momento del ingreso.

#### COMORBILIDADES ESPECÍFICAS

Por último, ciertos condicionantes personales de determinados pacientes también pueden surgir como factores de riesgo específicos. Es el caso de la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC)<sup>106;109</sup>, la **diabetes**<sup>97;109</sup>, la **endocarditis**<sup>99</sup>, el ser **adicto a droga por vía parenteral** (ADVP), el **trasplante de órganos**<sup>100</sup> o los **trastornos inmunitarios**.

Mientras que los primeros antecedentes personales no han sido objeto de estudio en el presente trabajo, los trastornos del sistema inmune se han recogido en tres variables para evaluar el efecto del tratamiento inmunosupresor, la neutropenia o la inmunodeficiencia (paciente diagnosticado de infección por VIH u otra inmunodeficiencia congénita u adquirida). A pesar de haberse descrito en la literatura (por ejemplo, Yamakawa et al.<sup>103</sup> identificaron el **uso de esteroides** como factor de riesgo en los pacientes infectados por SARM en UCI con cultivos de rastreo negativos al ingreso), en nuestro trabajo los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor tienen mayor riesgo de estar colonizados o infectados por SARM al ingreso en UCI, pero no durante el ingreso, al igual que en el caso de la inmunodeficiencia (que surge como factor protector en el multivariable). Es decir, si un paciente bajo tratamiento inmunodepresor ingresa en UCI es más probable que esté C/I por SARM mientras que si ingresa sin él, especialmente si ya tiene una inmunodeficiencia conocida, estará protegido por las medidas de aislamiento protector desde el inicio.

#### FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS DE INFECCIONES CONCRETAS POR SARM

La mayor parte de los estudios se ocupan de evaluar los factores de riesgo para todas las infecciones por SARM de forma global, independientemente se trate de infecciones del SNC o del tracto urinario. Más allá de las bacteriemias, pocos artículos se ocupan del estudio de los factores de riesgo para determinadas infecciones en particular. Como es lógico en estos artículos se describen factores específicos de las patologías que se estudian y diferentes de los que a nivel general se han descrito. Un claro ejemplo, ya comentado en este texto, en el que se han centrado varios grupos españoles, es el de la neumonía nosocomial por SARM. Torre-Cisneros et al.<sup>143</sup> estudiaron los factores de riesgo para neumonía por SARM entre los que encontraron: edad mayor de 14 años, ingreso hospitalario por enfermedad respiratoria entre los meses de Octubre a Mayo y condensación multilobar. Bouza y el Gregorio Marañón Task Force for Pneumonia añaden también gravedad por APACHE II, uso de antibióticos previo y el derrame pleural-empiema. La neurocirugía

y la cirugía cardíaca surgen como factor protector, probablemente por la descolonización previa a la cirugía mayor<sup>169</sup>.

Para este estudio no se han evaluado factores específicos de patologías concretas ya que la predicción final debe incluir no sólo a los infectados, sino también a los colonizados por SARM.

## ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD PARA SARM

Existen numerosos estudios dirigidos a resolver el impacto de la resistencia a la meticilina en la mortalidad, incluso algunos metanálisis<sup>81</sup>. Parece demostrado el impacto que ejerce la resistencia a la meticilina sobre la mortalidad, tanto bruta como atribuible a la infección<sup>78</sup> habiendo incluso cifrado la mortalidad global del SARM asociada a infecciones invasivas en un 20%<sup>5</sup>. Sin embargo el estudio de la mortalidad en las infecciones por SARM no ha estado exento de polémica. El origen de la discusión queda reflejada en el estudio BURDEN<sup>171</sup>: mientras que existe un aumento significativo de la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria entre bacteriemia por SARM frente a los SASM, al evaluar la mortalidad atribuible a la resistencia a meticilina, no se evidencia dicho aumento lo que hace pensar que otros factores asociados a la presencia del SARM como factores del huésped o tratamientos antimicrobianos inapropiados sean los causantes de las diferencias de mortalidad entre los dos grupos.

Todo ello es una prueba patente de lo complejo que es el análisis de la mortalidad, especialmente en el campo del enfermo crítico, en el que tantas variables del huésped y de su entorno entran en juego. No es el objetivo de esta tesis el realizar un análisis de la mortalidad asociada a la C/I por SARM. Las cifras mostradas en el apartado de "Resultados" corresponden a mortalidad bruta y no atribuible por lo que tan sólo podemos concluir que existe un aumento de casi tres veces en la mortalidad de los pacientes C/I por SARM frente a los que no lo están (25.9% Vs 10.6%, RR 2.952,  $p < 0.001$ ), sin poder determinar si "fallecen por el SARM o simplemente con el SARM"

## APLICABILIDAD DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA DETECCIÓN DEL SARM AL INGRESO EN UCI

Al comienzo del análisis de la metodología de este estudio, se enumeran y analizan posteriormente los principales criterios que Maguire et al.<sup>139</sup> proponen como guía para realizar un estudio de alta calidad metodológica. Además de todo lo anterior, estos autores estiman que para generar una regla predictiva totalmente válida deben cumplirse una serie de pasos que incluyen: crear la regla predictiva, probar dicha regla en otra población distinta a la del origen (validación), poner en práctica real la regla ya validada y finalmente medir el impacto de la regla sobre determinados valores pronósticos o de eficacia (análisis de impacto)<sup>139</sup>.

En nuestro conocimiento este trabajo constituye el primer intento de desarrollar un modelo predictivo para MRSA basado exclusivamente en factores de riesgo clínicos y demográficos fáciles de obtener al ingreso en UCI con un tamaño muestral adecuado y en el que no se segregan unidades especializadas ni tipos de pacientes críticos para promover la fácil universalización del modelo resultante. Sin embargo, tras haber realizado los dos primeros pasos (crear la regla y realizar la validación) la capacidad predictiva del modelo no es suficiente como para su uso sistemático en las UCI. Es cierto que desde el punto de vista puramente estadístico, un modelo que puede clasificar correctamente a casi el 80% de los pacientes en cuanto a la presencia o no de SARM es difícil de obtener (ABC-COR, 0.77; 95% IC, 0.72-0.82). Sin embargo, para poner en práctica real la regla ya validada y realizar un análisis de impacto la sensibilidad es excesivamente baja (67%, especificidad 76.5%) y el número de falsos negativos sigue siendo intolerable en el contexto de una UCI. Muestra de ello son los valores análogos obtenidos con la aplicación del modelo sobre la población de validación, de casi 5000 pacientes. Ante estos hallazgos, basándonos en el supuesto de que el paciente ingresara proveniente de otra UCI, se ha desarrollado otro modelo que incluye todos los factores de riesgo estudiados, hasta los más complejos y no estrictamente obtenidos en el momento del ingreso, como es la gravedad por APACHE. Ni siquiera la inclusión de todos estos factores, consiguen mejorar su capacidad predictiva (AUC-ROC 0.82, 95% IC: 0.77-0.86; sensibilidad 63.64% y especificidad 78.48%).

Los motivos por los que el modelo presenta una sensibilidad tan baja pueden ser varios. Quizá el más importante pueda ser el propio objetivo del estudio: el limitar los factores de riesgo a aquellos fáciles de obtener al ingreso y sin restringirse a una patología crítica en particular resta potencia al modelo, habida cuenta de que algunos de los factores más descritos en la literatura como el tratamiento antibiótico previo o el haber estado colonizado previamente por SARM no se han incluido en el análisis por ser demasiado complejos. Además puede que las diferentes políticas de vigilancia microbiológica de las UCI participantes en el registro ENVIN, coexistiendo



unidades en las que únicamente se realizan cultivos clínicos y no de vigilancia al ingreso, hayan contribuido a infraestimar la presencia del SARM. Además, la inclusión en la población de análisis de más de 11000 pacientes críticos de todo tipo provenientes de UCI convencionales y especializadas (médicas, quirúrgicas, traumatológicas, neurocríticas, quemados...) de todo el país, sin tener en cuenta las particularidades locales, ha podido tener también su impacto en el desarrollo de los modelos. Por último, también es importante reseñar el que este trabajo no está exento de limitaciones, metodológicas y de otra índole, que se exponen más adelante.

El modelo final obtenido por nosotros corrobora la imposibilidad de encontrar un modelo válido y útil en los múltiples estudios anteriores que han intentado, sin éxito, desarrollar un sistema simple y coste-efectivo para detectar el SARM y que se exponen en la Tabla 52. En estos trabajos, los pacientes críticos o bien se analizan integrándolos en el total de pacientes hospitalizados o bien son excluidos del análisis.

De todos ellos, tan sólo dos se han realizado en pacientes críticos exclusivamente y ambos presentan notables diferencias metodológicas con el presente trabajo: ambos excluyen los pacientes con SARM previo al ingreso en UCI y ninguno de los modelos generados pueden usarse de forma estricta al ingreso en la Unidad (Tabla 53).

Minhas et al.<sup>145</sup>, se centran en la adquisición del SARM una vez ingresado en UCI, ya que evalúan pacientes en los que no se detecta el patógeno al ingreso pero sí en los cultivos de control tras más de 48 horas de estancia en la unidad. Además, el estudio se circunscribe a pacientes neurocríticos en un sólo centro. Realizan un estudio retrospectivo de metodología compleja con un univariable para factores de riesgo pero no un multivariable por pequeño tamaño muestral. Posteriormente construyen un modelo, a través de la técnica de "árbol de clasificación y regresión" o técnica CART. La principal ventaja del método según los autores es la habilidad para detectar interacciones de alto nivel entre las variables predictivas. Se van generando subgrupos o ramas terminales con lo que el árbol crece para recibir posteriormente una "poda" (pruning) para que tenga un tamaño óptimo. En cuanto a los resultados, de los 823 pacientes en los que se realizaron cultivos de vigilancia, sólo se detectó MRSA en 35. El modelo predictivo basado en seis factores (tratamiento antibiótico intravenoso en el año previo, inmunodeficiencia, hemodiálisis, colonización previa por SARM, hospitalización previa en el año previo, proveniente de un asilo o centro de larga estancia en el último año) alcanzó una sensibilidad del 71.42% y una especificidad del 87.81%. Los autores calculan una tasa global de precisión con la validación cruzada del 87.36%. Es importante recalcar que no realizan una validación externa del modelo.

Tabla 52: Resumen de las características de algunos de los principales modelos descriptivos publicados en la literatura.

(Multi-R: Multirresistente, Prev.: Prevalencia, Unic.: Unicéntrico, Multic.: Multicéntrico, P: Prospectivo, R: Retrospectivo, A-D: Antés-Después.)  
 Ref.: Taconelli<sup>97</sup>, Minhas<sup>145</sup>, Furuno<sup>114</sup>, Harbarth<sup>141</sup>, Harbarth<sup>125</sup>, Torre Cisneros<sup>143</sup>, Shorr<sup>142</sup>, Robicsek<sup>103</sup>, Yamakawa<sup>146</sup>, Pan<sup>126</sup>, Jinno<sup>144</sup>.

Tipo	n	Nº centros	SARM o Multi-R	Prevalenc. SARM	Ámbito	Pacientes específicos	Infección a estudio	Método	Nº factores en el modelo	Capacidad discriminativa del modelo	Validación externa
Taconelli	254	Uni.	SARM	0,13	Ingreso Hospital	No	Bacteriemia	Univariante (casos y controles) y regresión logística	2 modelos de 4 y 4	S76% y E 73% S68% y E65% ABC-ROC 73% y 71%	NO
Minhas	823	Uni.	SARM	4.3	UCI	neurocríticos	Cultivos + a las 48h de ingreso con cultivos negativos al ingreso	Univariante y técnica de "árbol de clasificación y regresión" o técnica CART	6	S71.42% y E87.81% Con validación cruzada 87.36%	NO
Furuno	19399	Uni.	SARM o ERV	1,40%	Ingreso Hospital	Excluidos los ingresados en UCI	Cultivos + en las 1 <sup>as</sup> 48h	Univariante	2	S50.5%	Si, Riedel ( ) S70% y E51%
Harbarth	3069	Unic.	SARM	3.2 - 5.1%	Ingreso Hospital	Quirúrgicos	Cultivos +	Bi-multivariable	3	S89% y E41% ABC-ROC 0.75	Si, con 10193 (ABC-ROC 70%, S79%)
Harbarth	12072	Unic.	SARM	3,30%	Hospital	No	Cultivos +	Univariante y regresión logística	8	S86% Estad-c 0.73	Si Evans ( ) S55.9% y E82.4%
Torre Cisneros	363	Unic.	SARM	-	Hospital	No	Neumonía Nosocomial SARM	Univariante (casos y controles) y regresión logística	4	S87% y E56.6% Estad-c 0.8	No
Shorr	639	Unic.	MR	-	Ingreso Hospital	Excluidos los ingresados en UCI	Neumonía por MR	Univariante y regresión logística	4	ABC-ROC 0.74	No
Robicsek	23314	Unic.	SARM	2.2	Ingreso Hospital	No	Colonización por SARM	Univariante y regresión logística	Completo 20 Sencillo 10	ABC-ROC 0.76 ABC-ROC 0.70	ABC-ROC 0.72 ABC-ROC 0.68
Yamakawa	474	Unic.	SARM	-	Primeras 24h en UCI	Ingresados en UCI	Infección por SARM	Univariante y regresión logística	4	S96.7% E45.3%	No
Haley	401	Unic.	SARM	8.7%	Ingreso Hospital	Ingresados en planta de Med. Interna	Cultivos +	Univariante y regresión logística	6	S83% E50%	No
Pan	2901	Multic.	SARM	3.8%	Ingreso Hospital	Quirúrgicos	Colonización por SARM	Univariante y regresión logística	2 modelos de 6 y 5	S87% y E32%/S84% y E34%	Si estad-c 0.64
Jinno	1246	Unic.	SARM	2%	Estancia Hospital	-	Infección por SARM	Univariante y términos lógicos de Boolean	11 combinados con PCR nasal	S96% y E67%	Si S100% y E32.6%

Yamakawa et al.<sup>103</sup> realizan un estudio prospectivo de 474 pacientes ingresados en una sola UCI de Japón. También intentan encontrar factores de riesgo para SARM pero, a diferencia de nuestro trabajo, ellos incluyen variables obtenidas durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI, por lo que no puede obtenerse un modelo predictivo al ingreso. Realizan un análisis de regresión logística univariable, y posteriormente un análisis multivariable el que se identifican cuatro factores de riesgo (intubación en las primeras 24 horas de ingreso, herida abierta, antibióticos administrados en las primeras 24 horas de ingreso y esteroides previos o administrados en las primeras 24 horas de ingreso) evaluando la sensibilidad y especificidad de varias combinaciones entre esos factores. Para los autores la mejor combinación de dos variables (intubación en las primeras 24 horas de ingreso o presencia de herida abierta) supuso una sensibilidad del 96.7% y una especificidad del 45.3%, precisando de aislar y hacer cultivos de vigilancia a casi el 60% de los ingresos. Como se ha comentado, la mayor parte de los factores de riesgo, incluida la intubación, incluían "presencia del factor en las primeras 24 horas de ingreso", por lo que no es un modelo aplicable para pacientes críticos al momento del ingreso en UCI, sino pasadas al menos 24 horas del ingreso y, lo más importante, su principal objetivo era el identificar los factores de riesgo sólo para la infección nosocomial (no colonización) por SARM en pacientes que no lo portaban al ingreso en UCI. No pudieron investigar los factores predictivos de infección al ingreso ya que el número de pacientes, 19 en total, no lo permitió. Tampoco en este caso, se realizó validación externa.

**Tabla 53: Diferencias fundamentales entre la presente tesis doctoral y los estudios sobre factores de riesgo para SARM en UCI.**

(n: tamaño muestral, P: prospectivo, A-D: antes-después, R: retrospectivo, Prev: prevalencia, +: positivos, S: sensibilidad, E: especificidad, Unic.: Unicéntrico, Multic.: Multicéntrico, Multi-R: Multirresistente,)

	Tipo	n	Nº centros	SARM o Multi-R	Prev. SARM	Ámbito	Pacientes específicos	Infección a estudio	Método	Nº factores en el modelo	Capacidad discriminativa del modelo	Validación externa
TESIS DOCTORAL	P+R	11817	Multic.	SARM y MultiR		Ingreso en UCI	Críticos	Colonización e Infección por SARM	Univariable (cohorte multi-propósito) y regresión logística	6	S 67% E 76.5% ABC-ROC 0.77	SI
Minhas <sup>145</sup>	A-D	823	Uni.	SARM	4.3	UCI	neurocríticos	Cultivos + a las 48h de ingreso con cultivos negativos al ingreso	Univariable y técnica de "árbol de clasificación y regresión" o técnica CART	6	S71.42% y E87.81%  Con validación cruzada 87.36%	NO
Yamakawa <sup>103</sup>	P	474	Unic.	SARM	-	Primeras 24h en UCI	Ingresados en UCI	Infección por SARM	Univariable y regresión logística	4	S96.7% E45.3%	No

Desde nuestro punto de vista, tras el análisis exhaustivo de las diferentes variables y sus combinaciones, tal vez no sea posible encontrar un modelo predictivo específico para SARM con la suficiente capacidad discriminativa basándonos exclusivamente en factores de riesgo. Debemos ser todavía más exigentes y persistir en la optimización de los modelos predictivos a través de la búsqueda de nuevos factores de riesgo desconocidos hasta ahora, más específicos, o mediante su combinación con otras técnicas diagnósticas, especialmente las microbiológicas de detección rápida como la PCR en tiempo real o la MALDI-TOF.

En cuanto al análisis aislado de los factores de riesgo, sigue siendo una técnica que ofrece una herramienta sencilla y sin apenas coste para identificar, si no a los pacientes colonizados o infectados por SARM, sí al menos a los que más probabilidad tienen de estarlo. Además, la progresiva informatización de los hospitales facilita la aplicación de modelos complejos que corren el riesgo de caer en desuso por la dificultad en aplicarlos a pie de cama. De esta forma, aunque el presente trabajo y otros<sup>125,126</sup> publicados no encuentran diferencia en cuanto a la capacidad predictiva según se usen muchos o pocos factores de riesgo, especialmente si éstos últimos son de fácil obtención al ingreso hospitalario, muchos modelos predictivos desestimados por el elevado número de factores de riesgo a recoger, pueden ser viables en hospitales con las suficientes herramientas informáticas como para que estos procesos incluso se automaticen. De hecho, el que los propios sistemas informáticos puedan alertarnos de forma automática de la presencia de un probable colonizado o infectado por SARM es especialmente importante en aquellas UCI donde el SARM es anecdótico ya que la menor concienciación puede constituir una limitación en la aplicación práctica.

Sin embargo, el no que no hayan aparecido nuevos factores de riesgo específicos para SARM y la llegada del SARM-CO, que afecta en mayor medida a pacientes sanos, muy distintos del perfil clásico del paciente crónico, pluripatológico y añoso con el que se ha asociado clásicamente al patógeno, invita a abandonar la idea de utilizar esta metodología de forma exclusiva en pos de la combinación con técnicas de laboratorio. Los resultados de este trabajo aconsejan el mismo camino, más aún cuando hablamos del paciente crítico.

Los test microbiológicos de detección rápida de patógenos están evolucionando de una forma drástica en las últimas décadas. El desarrollo de los laboratorios de Microbiología plantea alternativas muy efectivas a considerar que, como apuntan López Pueyo et al.<sup>77</sup> pueden traducirse en estrategias que permitan instaurar de forma precoz las medidas de prevención y descolonización, disminuyendo la dispersión y las tasas de infecciones. Esta aproximación ha demostrado ser eficaz y rentable desde el punto de vista económico en diferentes situaciones endémicas. Aunque la identificación rápida de SARM en el laboratorio se puede hacer sembrando la muestra directamente en agar cromogénico selectivo para SARM o identificando la presencia de

PBP2A mediante anticuerpos monoclonales unidos a partículas de látex (en cultivos con aislamiento de cocos compatibles con estafilococo<sup>13</sup>, una de las mayores revoluciones en cuanto al diagnóstico microbiológico del SARM desde el punto de vista clínico ha sido la aparición de las pruebas rápidas de detección genética basadas en PCR en tiempo real. Se basan en detectar el gen *mecA*, el *SSCmec* y la proteína A mediante técnicas de amplificación sobre la muestra o en un cultivo con aislamiento de cocos compatibles con estafilococo. Permiten detectar la presencia del patógeno en muy poco tiempo, en ocasiones hasta en dos horas, habiéndose publicado resultados francamente positivos en cuanto a su capacidad de detección del SARM (sensibilidad (95.9-100%), especificidad (85.3-100%) y valores predictivos positivos (58.5-75%) y negativos (99-99.7%)) y su coste-efectividad (siempre que el coste del aislamiento sea superior a entre 95.77 y 125.43 euros<sup>11</sup>). Ante este rendimiento de la PCR en tiempo real y frente al gran desarrollo que han experimentado en los últimos años las técnicas de diagnóstico microbiológico, especialmente en lo que se refiere a las técnicas moleculares basadas en la tipificación genética, podríamos caer en la tentación de prescindir de la utilización de los factores de riesgo clínicos. Si podemos detectar la presencia de SARM en una muestra del paciente en menos de dos horas a través de estas técnicas de PCR en tiempo real y con sensibilidades y especificidades que rozan el 99% en algunos casos, ¿qué necesidad hay de predecir la presencia del patógeno a través de los factores de riesgo, con sensibilidades y especificidades notablemente más bajas?. Esta pregunta es objeto de discusión en un artículo publicado por Zilberberg et al.<sup>172</sup> en relación a un clásico concepto estadístico: la influencia de la prevalencia en el valor predictivo. No importa tanto la sensibilidad y la especificidad que, en definitiva, son valores intrínsecos de la propia prueba diagnóstica, sino el comportamiento de la prueba diagnóstica en la población real a estudio. En este artículo, comparan el efecto de la prevalencia del SARM sobre distintos valores de sensibilidad y especificidad en el valor predictivo positivo (VPP). Así, en una población con una prevalencia del 5%, el aumentar la especificidad de un test del 95 al 99% produce un aumento moderado del VPP (del 50 al 84%). Sin embargo, si manteniendo la sensibilidad y especificidad en un 95% la prevalencia se situara en un 50%, el valor predictivo positivo y el negativo se situarían en un 95% y 95.2%, respectivamente). Por ello, si se incrementa la probabilidad pre-test, es decir, si elegimos a través de la identificación por factores de riesgo, una población con altas probabilidades de estar colonizado o infectado por SARM antes de realizar el test de diagnóstico molecular, los valores predictivos aumentarán ostensiblemente. Evitaremos falsos positivos y negativos, disminuyendo por tanto los tratamientos antibióticos inadecuados, y favoreceremos la instauración de una política de vigilancia epidemiológica coste-efectiva, disminuyendo el número de pruebas moleculares a realizar en los laboratorios de Microbiología.

Jinno et al<sup>144</sup> realizan un estudio retrospectivo del que identifican más de veinte factores de riesgo para la infección por SARM en pacientes admitidos en un hospital de veteranos en EEUU

en el que la prevalencia de SARM fue del 2% (25 casos). Sólo uno de los factores presentaba una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, combinado factores no asociados a priori con el resultado previo positivo o negativo de un test de detección de SARM nasal con PCR, obtenían sensibilidades del 96 % con un VPN de 99.9%. Hay que tener en cuenta que sólo se trataba de 25 casos y con una prevalencia del 2% el valor predictivo negativo no es muy valorable (no figura razones de verosimilitud). Además realizan una validación posterior prospectiva de tal forma que el uso combinado del test de despistaje de SARM nasal junto con los factores: estar recibiendo tratamiento inmunosupresor, sin hogar, internado en centro de larga estancia, infección de piel y tejidos blandos, ser ex-presidiario, presentar patología de medula espinal, infección previa por SARM, diabetes e insuficiencia renal terminal, ofrecía una sensibilidad del 93%. Incluso combinando el test nasal con dos únicas variables (el haber estado infectado por SARM y hospitalizado en el año previo), conseguían una sensibilidad del 88%. Sin embargo estos datos deben ser evaluados con precaución: además de la baja prevalencia anteriormente citada, la validación no se realiza en toda la población, sólo en un grupo de pacientes seleccionados (los tratados empíricamente con vancomicina). Además, sólo contando con la infección y hospitalización previa, otros modelos, con un tamaño muestral sensiblemente superior y bien diseñados no han conseguido sensibilidades superiores al 75% para la detección de SARM<sup>173</sup>, incluso en poblaciones similares, realizados también en hospitales de veteranos<sup>161</sup>. Pero a pesar de las limitaciones, este trabajo ilustra el potencial de la combinación de los dos métodos y la necesidad de mejorar la capacidad predictiva basada en factores de riesgo para que dicha combinación sea plenamente efectiva.

Junto a todo ello, para desestimar el uso de los factores y utilizar la PCR en tiempo real como único método de detección del SARM, hay que considerar especialmente las limitaciones inherentes a esta técnica. Uno de los motivos que impide la universalización de la prueba es su elevado coste, si bien no es el éste el único que preocupa a la hora de plantarse basar un sistema de vigilancia en los métodos de PCR.

Desde el punto de vista microbiológico, uno de los problemas que se encontraron inicialmente en esta prueba fue que los test comerciales sólo detectaban el gen *mecA* por lo que se podía generar confusión con estafilococos coagulasa negativos resistente a meticilina (SCoN-RM)<sup>118</sup>. Este aspecto parece solucionado con las nuevas técnicas de PCR en tiempo real. El cassette *SCCmec*, que contiene el gen *mecA* se integra en un sitio específico (*attB<sub>scc</sub>*) dentro del cromosoma de *S. aureus*, localizado en el extremo 3' del marco de lectura abierto X (*orfX*). Lo que se detecta actualmente no es el *mecA* en sí, sino esa zona de inserción del cassette *SCCmec*, de tal forma que la amplificación y detección sólo se produce cuando el cassette *SCCmec* está insertado en el cromosoma de *S.aureus*. Deben estar presentes tanto *el SCCmec* como el *orfX*. Si alguno de

los elementos no están presentes (*SCCmec* en el caso de SASM u *orfX* en el caso de estafilococo coagulasa negativo), no se producirá la amplificación, evitando la aparición de falsos positivos en muestras donde coexisten SASM y SCoN-RM (Figura 57). Pero esta capacidad de discriminación no ha sido suficiente para despejar todas las dudas que todavía existen sobre estas técnicas.

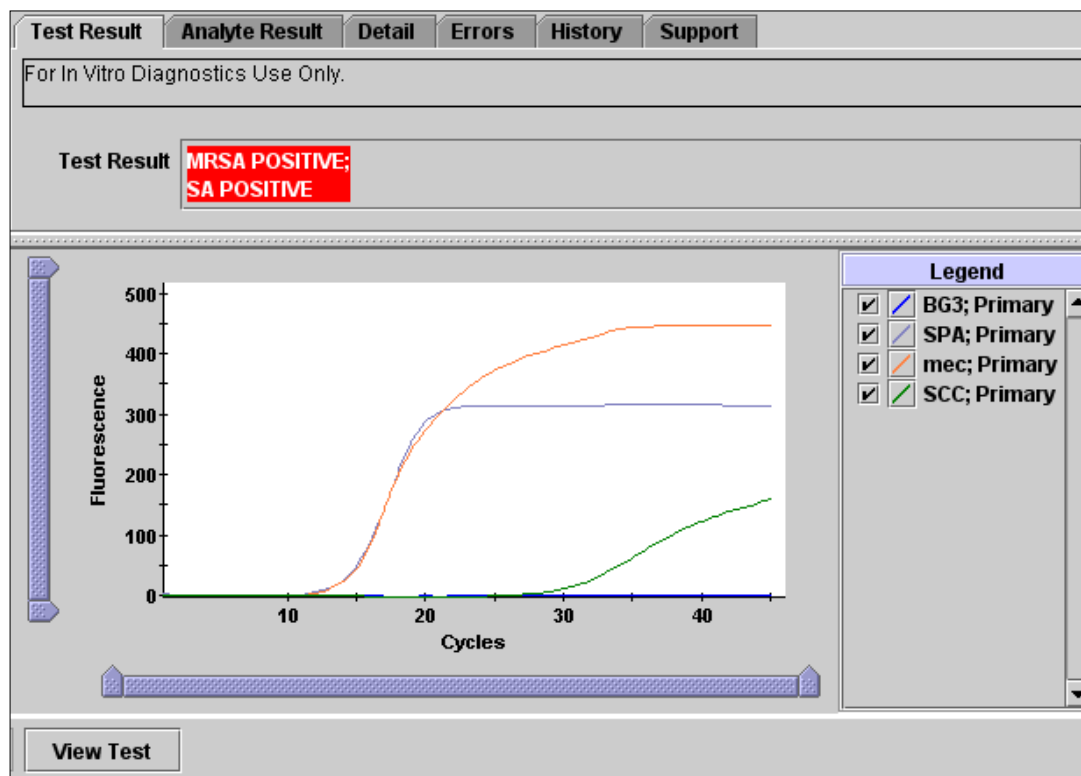


Figura 57: Imagen que oferta la relación fluorescencia/nº de ciclos en la PCR en tiempo real para la detección de SARM: en este caso se detectan secuencias exclusivas de la proteína A del estafilococo (*spa*), el gen resistente a la meticilina/oxacilina (*mecA*), y el cromosoma con *SCCmec* insertado en el sitio cromosómico (*attB*) del *S.aureus* (Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario de Burgos)

Clásicamente las técnicas de PCR han asociado hasta un 2% de falsos positivos<sup>124</sup> pero también preocupa el riesgo de fallar en la detección de colonizados o infectados por SARM a pesar de su uso. Existen varios motivos que se han relacionado con la aparición de falsos negativos en la prueba. Por un lado existe la posibilidad de que la cantidad de ADN obtenido en la muestra esté por debajo del umbral de detección. Por otro lado, no es descartable la aparición de nuevas mutaciones en el futuro. Ya se han identificado once tipos del cassette cromosómico *mec* (*SCCmec*) y es probable que se describan más en el futuro. El último (tipo XI, *mecC* o *mecA*<sub>LGA251</sub>) originó cuadros infecciosos que se identificaron correctamente como producidos por una cepa resistente a meticilina, mientras que los métodos rápidos basados en PCR fueron negativos. La aparición de nuevas configuraciones genéticas que otorgan la resistencia a meticilina supone una

limitación para los test basados en la amplificación. Otros autores han comunicado falsos negativos con la PCR ante clones específicos, como Bartel et al.<sup>174;175</sup>, que demuestran más de un 10% de falsos negativos (el 95% portadores del cassette SCCmec tipo IVa) incluido el clon más frecuente en Copenhague, lugar dónde se realizó el estudio. Junto a todos estos problemas microbiológicos, desde el punto de vista práctico no hay consenso en cuanto al lugar de dónde recoger la muestra teniendo en cuenta que el cultivo negativo del frotis nasal no descarta una infección por SARM, especialmente si existe la posibilidad de encontrar cepas de SARM comunitario<sup>13</sup>.

Como se ha comentado, una de las ventajas más evidentes de las técnicas de PCR en tiempo real es su rapidez: en dos horas podemos detectar la presencia de SARM frente a las 24-72 horas de los medios convencionales (agar cromogénico, agar sangre). Sin embargo factores como la infraestructura del laboratorio (si es necesario enviar muestra a laboratorio de referencia, horario de trabajo, la presencia de un microbiólogo de guardia...) o prevalencia de SARM en el hospital hacen que los tiempos reales de comunicación sean, en el caso de la PCR, sensiblemente superiores. Polisen et al.<sup>176</sup> realizan una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de evaluar la efectividad clínica de los métodos de PCR en tiempo real frente al agar cromogénico para el despistaje del SARM por un lado, y de PCR frente a no hacer despistaje por el otro, para una serie de resultados clínicos, entre los que se incluyen las tasas de colonización e infección por SARM. Además de concluir que no existían grandes diferencias en cuanto a colonización, infección y tasas de transmisión del SARM entre la PCR y el agar cromogénico, describen una media de tiempo desde la llegada de la muestra hasta la comunicación del resultado de entre 13.2 y 21.6 horas para la PCR y de entre 46.2 y 79.2 horas con el método del agar cromogénico. De la misma forma Evans et al.<sup>164</sup> obtuvieron un tiempo medio de detección del SARM por PCR de 19.2 horas, muy superior al potencial de la prueba.

En resumen los métodos de detección rápida basados en PCR pueden ser extremadamente útiles, especialmente en UCI y sobre todo si presentan alta prevalencia de SARM, ya que se desconoce el impacto del bajo valor predictivo positivo. Permite retirar el aislamiento de forma precoz, siempre que se disponga de los recursos materiales y humanos disponibles para hacer que el resultado pueda ser conocido por el clínico sin demora (ya que pasadas las 24h, no existe beneficio que justifique su coste<sup>11</sup>). Sin embargo el coste económico y la posibilidad de falsos negativos por los mecanismos anteriormente explicados, hacen aconsejable la combinación de este tipo de pruebas con otros mecanismos de despistaje. Si somos capaces de identificar a los pacientes que presentan más riesgo de estar colonizados/infectados por SARM, mejoraremos la probabilidad pretest y el valor predictivo de la prueba. Incluso mantendremos las precauciones en pacientes con PCR negativa pero con factores de riesgo claros, en espera del



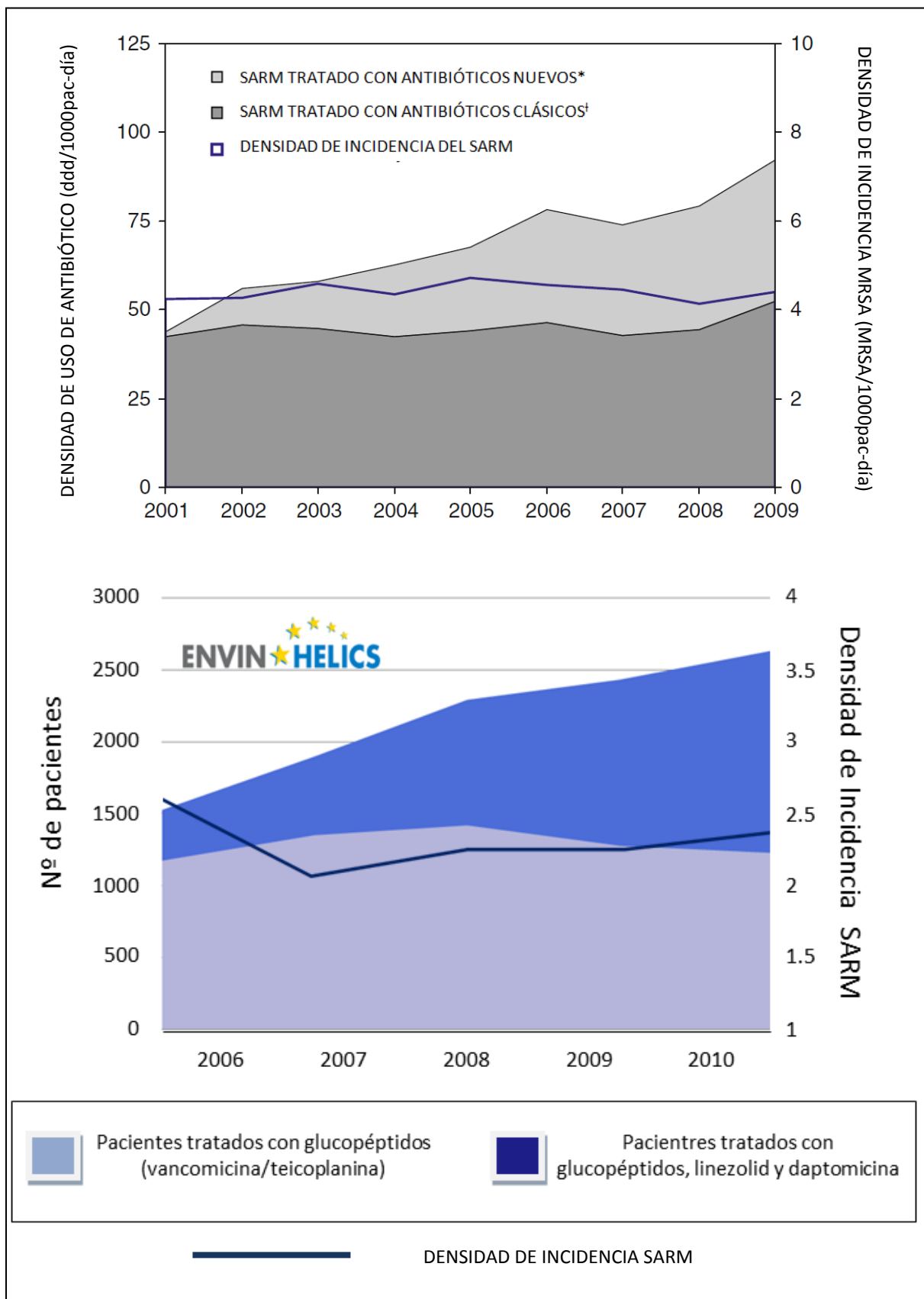
resultado de otras técnicas microbiológicas. Por tanto la PCR para SARM no excluye la necesidad de predecir la presencia del patógeno a través de los factores de riesgo. Muy al contrario, ambas técnicas deben ser usadas de forma conjunta lo que puede suponer un claro beneficio desde el punto de vista clínico, epidemiológico y coste-efectivo. En este último aspecto, el conseguir una buena predicción al ingreso, puede tener un importante impacto económico, ahorrando costes especialmente en consumo antibiótico y en técnicas de vigilancia epidemiológica.

Meyer et al.<sup>42</sup> analizan el consumo de antibióticos con actividad frente a SARM y su relación con la incidencia del patógeno en UCI alemanas integradas en el proyecto SARI (Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in UCI) durante nueve años. Durante este periodo, tanto la densidad de incidencia como el porcentaje de resistencia a meticilina entre los *S.aureus* (21.8%) se mantuvieron estables. Sin embargo el consumo de antibióticos con actividad frente a SARM aumentó de forma progresiva. Con respecto al año de inicio del estudio (2001) dicho consumo fue más del doble al final del mismo, en el año 2009.

Posteriormente evaluaron cuál fue el consumo específico de antibióticos anti-SARM clásicos como vancomicina o teicoplanina frente al de los nuevos anti-SARM, como linezolid o daptomicina. Descubrieron que el consumo de los antibióticos clásicos se mantuvo estable durante todos los años del estudio mientras que el consumo de los nuevos anti-SARM se incrementó de forma exponencial. Los nuevos antibióticos no están reemplazando a los viejos, sino que su uso se ha sumado al previo haciendo que el consumo global se haya doblado, para una misma incidencia y proporción de SARM.

Para los autores existe la duda de hasta qué punto el consumo de estos antibióticos depende del incremento de resistencias o de otros factores. Entre ellos proponen la preocupación cada vez mayor en los médicos en cuanto a las resistencias e incluso plantean la influencia del marketing de las compañías farmacéuticas, dado que, poniendo como ejemplo los Estados Unidos, las compañías destinaron en el año 2004 unos 57.5 billones de dólares USA en promoción (lo que supuso más del doble de lo que se dedicó a desarrollo e investigación). Además dicha promoción no siempre se acompaña de una mejor prescripción y citan para reforzar su argumento un estudio en el que tras recibir información promocional de dichas compañías no pudieron demostrar mejora en la prescripción y sí alguna evidencia en cuanto a una mayor prescripción en términos absolutos, mayores costes y peor calidad prescriptiva.

En una tesis doctoral publicada en nuestro país por Vera-Artázcoz<sup>177</sup>, analizando datos sobre consumo antimicrobiano en UCI del estudio ENVIN se observa el mismo fenómeno, salvo por un tímido descenso del consumo de vancomicina y teicoplanina, que queda patente al construir la gráfica de consumo y compararla con lo publicado por Meyer et al. (Figura 58) aún teniendo en cuenta el cambio de variables.



**Figura 58: Comparativa del consumo de clásicos y nuevos antimicrobianos frente a SARM en Alemania (superior) en las UCI españolas (inferior) (reproducido de Meyer et al.<sup>42</sup> con permiso de la editorial y a partir Vera Artázcoz<sup>177</sup>).**

(DDD: dosis diaria definida como la dosis diaria estándar de antimicrobiano para un adulto definido por la OMS. \*ANTIBIÓTICOS NUEVOS -QUINUDALFOPRISTINA, LINEZOLID Y DAPTOMICINA-.  
 †ANTIBIÓTICOS CLÁSICOS -VANCOMICINA, TEICOPLANINA Y FOSFOMICINA-).

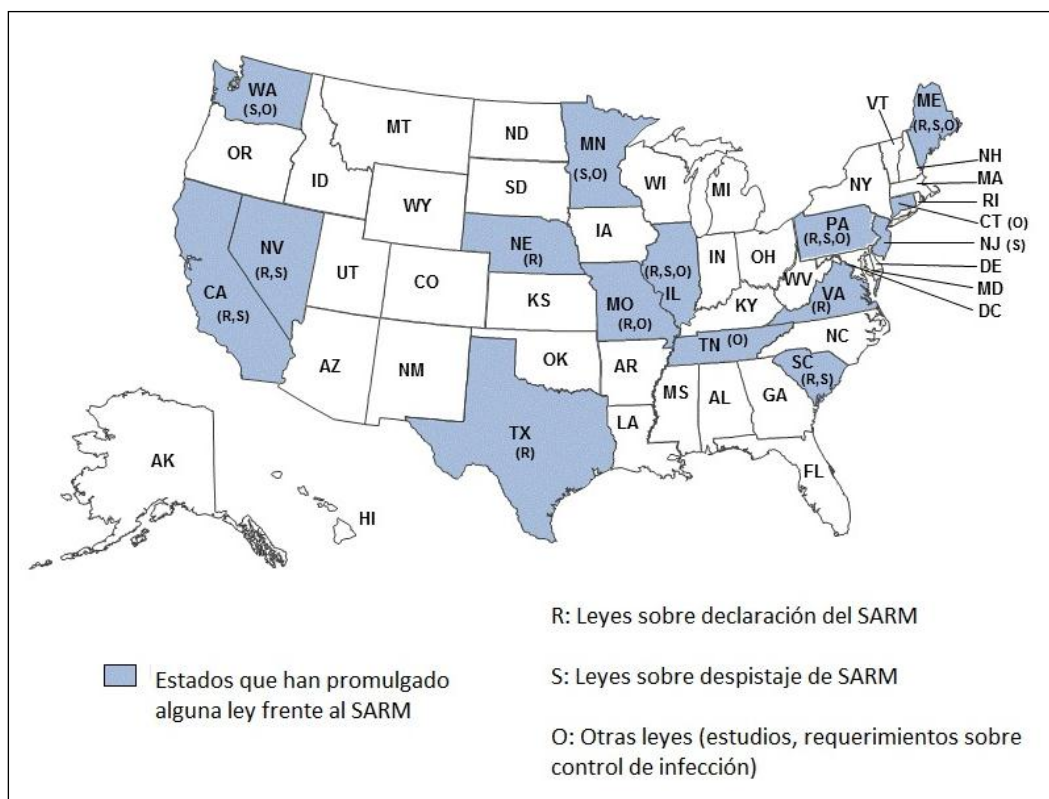
El gasto en antimicrobianos es sólo uno de los costes atribuibles a las infecciones por multirresistentes, al que hay que añadir otros muchos derivados del aumento de los días de estancia y el consumo de otros recursos asociados, como los costes en medidas higiénicas por día de aislamiento (108.46 euros), los costes adicionales en el laboratorio (103.1 euros) o las pérdidas generadas por la ocupación de camas al limitar la capacidad de admitir nuevos ingresos (6717.26 euros)<sup>178</sup>. Este incremento en los costes es aún más preocupante cuando surge en el ambiente nosocomial, especialmente cuando es derivado de alguna complicación evitable.

En EEUU, Medicare (Centers for Medicare and Medicaid Services -CMS-) ya planteó la necesidad de dejar de cubrir los gastos producidos por "enfermedades adquiridas en el hospital razonablemente prevenibles a través de la aplicación de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia", entre los que se incluyeron algunas infecciones nosocomiales, como las relacionadas con catéter, sonda vesical o herida quirúrgica<sup>164;179</sup>, también las producidas por multirresistentes. De hecho, el Centers for Medicare and Medicaid Services actualizó en 2013 el sistema fiscal de pago prospectivo del paciente por el cual los hospitales no recibirán el pago completo, es decir, Medicare no asumirá el coste de algunas enfermedades graves adquiridas durante la hospitalización y que no estén presentes al ingreso.

Entre estas enfermedades se incluyen algunas típicamente asociadas al SARM como las úlceras por presión, infecciones asociadas a catéter, mediastinitis tras bypass coronario, infecciones de piel y tejido blando en el contexto de cirugía ortopédica o bariátrica o asociada a dispositivos cardíacos implantables como marcapasos o desfibriladores automáticos (DAI)<sup>180</sup>.

Por este motivo, existe un gran debate en los hospitales estadounidenses, no sólo en cuanto a mejorar los mecanismos de prevención de dichas infecciones, sino también en lo que se refiere a optimizar los mecanismos que demuestren que un determinado paciente ya portaba el multirresistente al ingreso. A esto se añade la alarma social que estos patógenos están creando en la sociedad, hasta el punto de inducir cambios legislativos en algunos estados de EEUU, que obligan a adoptar ciertas pautas especialmente en cuanto al control microbiológico del SARM se refiere en ese país. Así, hasta nueve estados obligan a realizar despistaje nasal de SARM en las UCI<sup>75;181</sup> y en muchos de ellos se debe declarar de forma obligatoria las infecciones nosocomiales<sup>181</sup> (Figura 59).

Estos cambios legislativos promovidos por algunos estados de los EEUU y varias administraciones como la de veteranos de guerra<sup>182</sup> han producido una intensa discusión a todos los niveles, especialmente en las distintas sociedades científicas, sobre si existe suficiente evidencia científica en lo que a la vigilancia epidemiológica del SARM se refiere como para obligar por ley a adoptar ciertas medidas en los hospitales.



**Figura 59: Estados que han promulgado medidas legislativas en cuanto al SARM. (R leyes o proyectos de ley sobre notificación (R), screening (S) u otros (O) como estudios, pilotos u otros requerimientos de control de la infección)**

Y es que, en realidad, la vigilancia epidemiológica en el caso del SARM nunca ha estado exenta de polémica. A pesar de los múltiples estudios realizados a este respecto, todavía existen grandes dudas que abarcan desde cómo debe realizarse hasta cuál es su verdadero impacto. ¿Debemos aplicar una vigilancia universal o restringirla a pacientes con determinados factores de riesgo?; ¿qué zona o zonas del organismo son más efectivas en cuanto a la toma de muestras?; ¿qué método de laboratorio es el adecuado?; ¿cuál es el efecto real de un programa de vigilancia universal en las tasas de infección y de transmisión?; ¿por qué no aplicar una pauta de descolonización universal y obviar la vigilancia?. Todas estas preguntas no han tenido una respuesta definitiva y válida para todas las UCI desde el punto de vista de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) y el verdadero beneficio de los programas de vigilancia ha sido y es un motivo de controversia. La existencia de estudios en los que el beneficio de los programas de vigilancia parece claro<sup>183;184</sup> contrastan con otros<sup>185</sup> como el STAR-UCI<sup>186</sup> o más recientemente el REDUCE-MRSA<sup>75</sup>, en los que demuestran lo contrario. Por ello múltiples artículos y sociedades científicas se han posicionado en contra de legislar prácticas en las que los datos que ofrece la Medicina Basada en la Evidencia son contradictorios. Ante esta situación, la Agencia para la Calidad e Investigación

en el Cuidado Sanitario (Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ) realizó una revisión de la evidencia disponible, concluyendo que no podía apoyar ni refutar los mandatos legislativos.

Si queremos controlar e incluso erradicar a un determinado patógeno de una unidad o de un hospital, parece lógico pensar que la vigilancia universal puede ser una de las mejores opciones. Podríamos realizar un aislamiento precoz de los pacientes colonizados o infectados, seríamos capaces de instaurar la descolonización del enfermo o una profilaxis quirúrgica o pautar un tratamiento antibiótico dirigido, evitaríamos el aislamiento de los no colonizados e induciríamos una disminución de la morbilidad y ahorro de costes al disminuir la estancia<sup>11</sup>.

Sin embargo no podemos ignorar los grandes problemas que conlleva el aislamiento universal. Desde el punto de vista de la seguridad del paciente, Stelfox et al.<sup>187</sup> demuestran que el paciente aislado presenta más frecuentemente eventos adversos prevenibles (caídas, alteraciones hidro-electrolíticas, úlceras por presión), expresa mayor insatisfacción con el tratamiento y tiene menor documentación clínica. Tampoco debemos olvidar las repercusiones psicológicas: los aislados sufren con mayor frecuencia ansiedad y depresión y reciben menos estímulos que lo no colonizados, especialmente cuando el aislamiento es largo<sup>188;189</sup>. Además, debe tenerse en cuenta la sobrecarga de trabajo en los ya de por sí saturados laboratorios de Microbiología y el gran incremento de los costes que supone instaurar un sistema de vigilancia universal, que precisa de grandes recursos tanto económicos como humanos y cuyo coste-efectividad se ha puesto en duda en numerosos trabajos, especialmente en unidades con baja incidencia de SARM<sup>106</sup>. A todo esto hay que añadir la falta de consenso sobre la técnica microbiológica a utilizar (cultivo, test rápidos basados en PCR...) e incluso el lugar de donde se obtienen las muestras de vigilancia: pueden existir notables diferencias según se evalúen varias localizaciones a la vez o sólo la garganta, el periné, la fosa nasal. Incluso en lo que a ésta última se refiere, también influye si se toma la muestra en el “*vestibulum*” o en la “*cavitas nasi*”<sup>108</sup>. Incluso algunos estudios en los que se ha evaluado el papel de la detección nasal del SARM, muestran que muchas de las infecciones ocurren en pacientes no colonizados o son producidas por cepas distintas de las detectadas en el despistaje<sup>11</sup>. Y es que, a pesar de que en la mayor parte de las unidades, la vigilancia del SARM se realiza a partir de los cultivos dérmicos habituales a nivel nasal, axilar y perineal, no se ha encontrado todavía la localización o combinación de ellas en las que el rendimiento de los cultivos sea invariablemente efectivo. A modo de ejemplo, Batra et al.<sup>190</sup> estudian el rendimiento de los cultivos de vigilancia para SARM en UCI, encontrando que el 60% de los colonizados son detectados a través de cultivos dérmicos habituales (nasal, axilar y perineal), mientras que un 34% sólo pueden ser detectados a través de cultivos de faringe y rectales (siendo negativos en los dérmicos). La combinación de ambas estrategias, en su estudio, es capaz de identificar al 95% de los colonizados por SARM.

Harbart et al.<sup>11</sup> realizan una revisión de estos y otros aspectos de la detección del SARM a nivel hospitalario. Exponen diversos estudios en los que no se demuestra beneficio alguno de la vigilancia universal frente a otros trabajos, generalmente ligados a métodos de detección rápida basados en PCR, en los que se consiguen disminuciones en cinco veces de la tasa de infección por SARM, descensos significativos de la tasa de transmisión o mejoras en un 60% en el tiempo de aislamiento. Todo ello se produce a expensas de un gasto económico que hace que la vigilancia universal probablemente no sea coste-efectiva a nivel hospitalario, especialmente cuando la prevalencia de SARM al ingreso sea de menos del 5.1%. Y aunque es claro que las infecciones por SARM incrementan los costes en comparación con el resto de infecciones por *S.aureus*<sup>80</sup>, aludir en términos económicos al impacto de la vigilancia epidemiológica del SARM es, como en casi todos los aspectos de la Medicina (y en especial de la Medicina Intensiva), muy complejo.

Los estudios de costes se ven influenciados por la dificultad en la valoración tanto de los costes directos (cultivos, aislamientos,...) como del ahorro al evitar infecciones nosocomiales, el acortamiento de estancias o los QALYs.<sup>106</sup> A partir de estos escasos estudios de costes y a pesar de lo contradictorio de los resultados de la literatura disponible, en unidades con alta prevalencia de SARM, sí puede estar indicada la vigilancia activa con aislamiento preventivo, e incluso la instauración de un programa de vigilancia universal en casos seleccionados.

Olchanski et al.<sup>80</sup> comparan, en un modelo de hospital con una prevalencia de la colonización por SARM de 46.3 casos por 1000 ingresados, varios escenarios epidemiológicos desde el punto de vista coste-efectivo demostrando que la vigilancia del SARM es coste-efectiva, incluso cuando se recurre a los métodos de despistaje más caros en el momento actual como son las técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa. Considerado de forma global, el coste de un programa de vigilancia universal con PCR para detectar SARM al momento del ingreso en un hospital es inferior al de no tener ningún programa de vigilancia epidemiológica (140,572 Vs 188,618 dólares USA coste a los 30 días sobre 1720 pacientes-día) de acuerdo con el gasto sanitario que suponen las infecciones por SARM. Si sólo aplicamos la vigilancia por PCR a los pacientes de UCI el coste se sitúa en 111,994 dólares USA. Cuando analizan el coste de evaluar sólo a pacientes de alto riesgo, también resulta coste-efectivo, con un coste, si aplicamos PCR en tiempo real (en el momento del ingreso) de 1,362,809 dólares USA anuales, si aplicamos cultivos en medios selectivos en forma de test rápido en 48h el coste asciende a 1,419,683 dólares USA anuales y, si no aplicamos ninguna medida de vigilancia para SARM, el coste se sitúa en 2,263,416 dólares USA. Es decir, aun aplicando el despistaje de SARM en pacientes con factores de riesgo con la metodología más costosa, el gasto siempre será inferior al generado por las infecciones por SARM en un hospital sin programa de vigilancia. El tener como único elemento de control epidemiológico el cultivo clínico (tomado con intención clínica) no genera buenos resultados.

Wibbenmeyer et al.<sup>102</sup> observaron que la prevalencia del SARM cuando se hizo despistaje a todos los pacientes al ingreso y a la semana fue 1.3 veces mayor que la prevalencia determinada con cultivos clínicos. De hecho, sólo el 30% de los pacientes en los que se detectó SARM en los cultivos de vigilancia tuvieron también resultado positivo en los clínicos.

Para Creamer et al.<sup>106</sup> en hospitales donde el SARM es endémico, el despistaje únicamente de los pacientes en riesgo de SARM (que en el estudio fueron mayores de 40 años, EPOC, infección previa por SARM y ingreso en hospital durante los 18 meses previos) puede ser coste-efectivo. En este estudio, en el que se compara la vigilancia universal frente al despistaje únicamente a los pacientes con factores de riesgo para SARM al ingreso hospitalario, el hacer screening universal aumentó el número de muestras en un 62%, y los costes un 60%. De hecho, asumiendo que cada cultivo negativo se estima en 5.50 euros y cada positivo en 12.50 euros, describen una diferencia de 73982 euros anuales entre la vigilancia universal y la vigilancia únicamente a los pacientes con los factores de riesgo descritos (201147 Vs 127165 euros al año). El incremento en casi un 60% de los costes no se acompañó de una gran diferencia en cuanto a la detección del SARM. De hecho, restringiendo la vigilancia a aquellos pacientes con factores de riesgo, fueron capaces de detectar el 93% de los pacientes colonizados por SARM.

Mientras que estos dos estudios previos se referían a población hospitalaria global, Lucet et al.<sup>98</sup> realizaron un estudio de coste-beneficio con pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos exclusivamente. A pesar de la dificultad para extrapolar estudios de coste-efectividad 10 años después y con importantes limitaciones metodológicas, es uno de los pocos estudios de este tipo publicados en UCI. Exponían cómo, con una prevalencia para estar colonizado o infectado por SARM de 4.4%, el adoptar un programa de vigilancia universal para todos los pacientes críticos resulta más barato que hacer vigilancia sólo a unos sujetos, seleccionados según factores de riesgo u origen del paciente. Mucho más reciente es el estudio de Robortham et al.<sup>191</sup> en el que, a través de un modelo dinámico de transmisión del SARM, evalúan desde el punto de vista coste-efectivo diferentes estrategias de vigilancia microbiológica en UCI. Estos autores establecen dos grupos de intervenciones: el primero constituido por aquellos grupos de medidas que incluyen el tratamiento descolonizador y el segundo en el que no se realiza dicho tratamiento. De entre todas las estrategias la descolonización universal con mupirocina fue la más coste efectiva a corto plazo aunque el riesgo de la aparición de resistencias hace que quizá sea más razonable enfocar los esfuerzos en estrategias más restrictivas. Dentro de todas ellas, el realizar PCR en tiempo real a todos los pacientes al ingreso y una vez por semana junto con descolonización con mupirocina para los positivos es la mejor, también desde el punto de vista coste-efectivo. En caso de decidir no usar tratamiento descolonizador, la mejor estrategia es la de aislar sólo a los pacientes con alto riesgo de poseer SARM, bien a través de factores de riesgo o tras demostrarse positivos en

cultivos de vigilancia al ingreso y semanales en agar cromogénico, incluso en UCI con prevalencia baja de SARM (5%). Por último optar por una estrategia que combine el aislamiento universal y la realización de PCR al ingreso y semanalmente, no es coste-efectiva, al menos hasta no alcanzar una prevalencia de colonizados superior al 20%.

En las UCI españolas la prevalencia de SARM es todavía baja por lo que una buena estrategia de control microbiológico puede ser la de aislar a los pacientes con altas probabilidades de estar colonizado/infectado por SARM, para lo cual debemos conocer los factores de riesgo que nos lleven a determinar dicho riesgo. Estudios como el de Olchanski et al.<sup>80</sup> ó el de Creamer et al.<sup>106</sup> explican porqué la mayoría de los expertos recomiendan, a nivel hospitalario, la búsqueda activa del multirresistente con una vigilancia basada en la detección de factores de riesgo, y no una vigilancia universal, especialmente en hospitales con una baja prevalencia de SARM.

Otra de las cuestiones que surgen al aplicar un sistema de vigilancia frente a este patógeno es qué hacer con los pacientes colonizados, habida cuenta del reto que supone en muchas ocasiones eliminar la colonización por SARM y del poco arsenal descolonizador, que se reduce fundamentalmente a dos fármacos: la mupirocina y la clorhexidina.

La mupirocina, antimicrobiano tópico que inhibe la síntesis proteica y que se usa como el principal agente intranasal para la descolonización, presenta varios problemas: está emergiendo resistencia de forma progresiva (a veces transmitida junto con la resistencia a clindamicina por un plásmido), existe una alta tasa de recolonización y el coste económico y humano asociado con la implementación de las estrategias de descolonización es muy elevado<sup>105</sup>. No existe una postura uniforme en cuanto a la recomendación del uso de mupirocina para prevenir las infecciones por SARM: aunque se estima eficaz en la erradicación la colonización por SARM y reduce la tasa de infección por cepas endógenas, no parece reducir la tasa global de infecciones, especialmente postoperatorias, por SARM<sup>19</sup> (aunque hay estudios en los que en determinados subgrupos, especialmente en aquellas poblaciones de alto riesgo, sí se ha observado una reducción de infecciones por SARM, como los enfermos sometidos a diálisis<sup>192</sup> ).

Mientras que la resistencia del SARM frente a la mupirocina, como se comenta, se ha documentado en varios estudios de descolonización (generalmente asociado al uso indiscriminado), la resistencia a clorhexidina es poco frecuente, incluso en EEUU<sup>75;193</sup>. La combinación de mupirocina nasal con higiene corporal con clorhexidina, asociando, para los casos de multicolonización o colonización en lugares no comunes, un antibiótico sistémico (trimetoprim-sulfametoxazol o rifampicina+doxicilina), son pautas recomendadas en el documento de consenso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la de Medicina Preventiva, Salud pública e Higiene (SEMPSPH) para la vigilancia y control del SARM<sup>96;111</sup>. También en el documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades

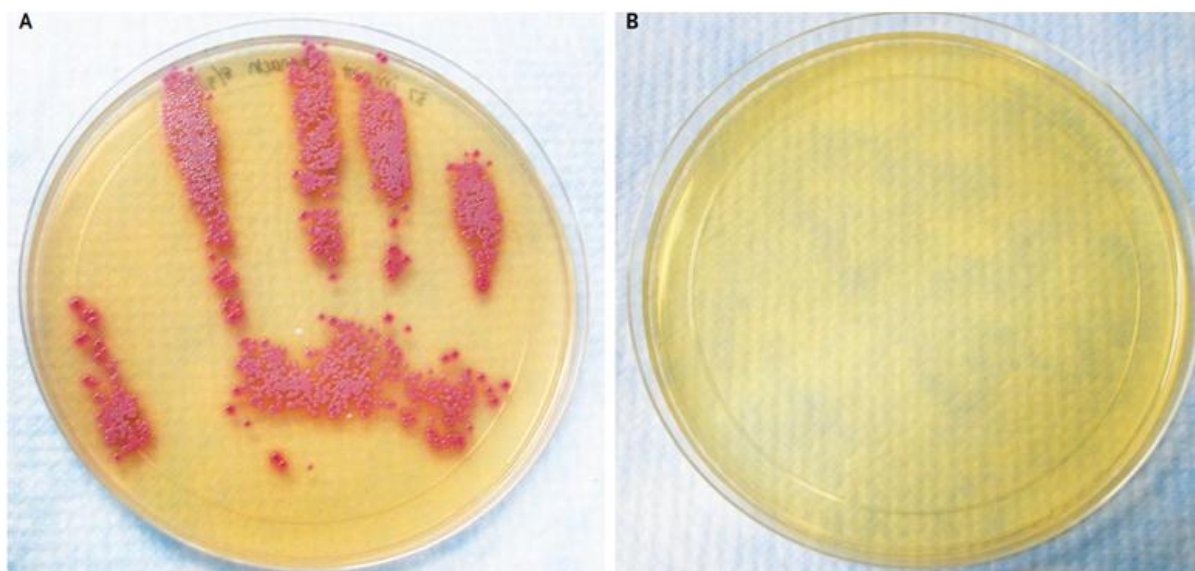


Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Asociación Española de Cirujanos (AEC) y la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia(AEHH)<sup>13</sup> recomiendan que ante todo paciente con infección por SARM, el tratamiento debe incluir la ampliación tópica de mupirocina en ambas fosas nasales (al 2% durante 5-7 días cada 8 horas) y asociarlo con baños de clorhexidina. Sin embargo en pacientes en UCI (intubados o portadores de sonda nasogástrica) no se recomienda el tratamiento descolonizador ya que es poco efectiva y puede inducir resistencias.

La clorhexidina ha sido estudiada en el contexto de "paquetes de medidas" en el control de brotes, especialmente en los lavados universales, en donde se ha mostrado eficaz. Y aunque el efecto independiente de la clorhexidina fuera de estos grupos de medidas no se conoce<sup>108</sup>, ya existen estudios en los que se observa que el baño diario de clorhexidina de todos los pacientes en UCI puede reducir la adquisición de MRSA, la concentración de bacteria en la superficie corporal y la bacteriemia originada por cualquier patógeno<sup>75</sup>. Sin embargo, prácticamente todos los estudios que han demostrado ser exitosos en la erradicación o el control del SARM aplican múltiples medidas tanto simultáneas como secuenciales. En una revisión publicada por los CDC<sup>79</sup>, de 35 estudios valorados, 13 lo fueron en unidades especiales (UCI, unidades de quemados, hemato-oncológicas...) con una media de 7 intervenciones diferentes para el control de los brotes. También Huang et al.<sup>94</sup> consiguen disminuir la bacteriemia por SARM (redujeron en un 67% la densidad de prevalencia) después de aplicar de forma simultánea la esterilidad en la colocación de catéteres, lavado de manos con solución alcohólica, campaña de lavado de manos y la toma rutinaria de cultivos de vigilancia y medidas de aislamiento. Jain et al.<sup>183</sup> publican una disminución del 62% en las infecciones por SARM en UCI tras combinar el screening nasal, aislamiento de contacto, lavado de manos y un cambio en la cultura institucional en cuanto a que la responsabilidad del control epidemiológico recae en todos los que entran en contacto con el paciente.

En muchos de estos "paquetes de medidas" se incluye la vigilancia universal para el SARM a nivel hospitalario y muchos expertos<sup>102</sup> y la mayoría de sociedades científicas han avalado la vigilancia activa de todas las poblaciones o unidades de alto riesgo como el enfermo crítico y las UCI<sup>77;93</sup> aconsejando, además del screening universal, acortar en lo posible el tiempo de aislamiento. Incluso en nuestro país, en el documento de consenso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)<sup>111</sup> para la vigilancia y control del SARM en los hospitales españoles, definen la aparición de un solo caso nuevo en unidades de alto riesgo, como motivo suficiente para iniciar medidas de control epidemiológico o de revisión de las implementadas previamente.

Sin embargo, a las dudas sobre el beneficio real de la vigilancia universal se le suman los resultados de dos estudios recientes que pueden romper el consenso en cuanto a que este tipo de vigilancia es la mejor a aplicar en las UCI. En un ensayo clínico bien diseñado en el que se evalúa la efectividad de la vigilancia universal y el aislamiento, denominado STAR\*UCI<sup>186</sup>, compararon el efecto de una política de cultivos de screening a todos los pacientes de UCI con aislamiento estricto en los positivos para SARM y ERV (grupo intervención) con pacientes de UCI (grupo control) en los que no se realizaban dichas medidas. No encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de colonización/infección entre las UCI del grupo intervención y las del grupo control. Entre los motivos que esgrimen los autores se encuentran dos: en primer lugar la falta de adherencia a las medidas de aislamiento por parte del personal (en casos de aislamiento estricto, sólo usaron guantes en el 82% o se lavaron las manos el tras el contacto el 69%). En segundo lugar, el tiempo “ventana” hasta conocer el resultado positivo de los cultivos de vigilancia, favorece la diseminación del patógeno. Este estudio justifica aún más la necesidad de predecir la colonización/infección por SARM de forma precoz, al ingreso en UCI. Por un lado disminuiríamos el porcentaje de pacientes portadores no aislados evitando la dispersión del SARM y, por otro, evitaremos el aislamiento universal y los problemas de adherencia que eso conlleva entre el personal sanitario.



**Figura 60: Efecto del tratamiento antiséptico: crecimiento de cepas de SARM tras realizar un examen abdominal sin guantes a un paciente portador (izqda). En la otra imagen, mismo examen tras limpieza de la mano con antiséptico (dcha) (reproducido de Donskey et al. con permiso del autor)**

Huang et al<sup>75</sup> realizaron un estudio conocido como REDUCE MRSA en 74 UCI, incluyendo más de 74000 pacientes que dividieron en tres grupos: en el primero se realizó screening nasal y aislamiento de contacto en todos los pacientes con historia de C/I por SARM y aquellos con positividad para cualquier test para MRSA. En el segundo grupo se realizó una descontaminación dirigida: screening nasal y aislamiento de contacto en todos los pacientes con historia de C/I por SARM y aquellos con positividad para cualquier test para MRSA al igual que el primer grupo con la diferencia de que en aquellos con C/I para SARM, se hizo tratamiento de 5 días con mupirocina nasal y baño diario con clorhexidina. En el tercer y último grupo, se realizó una descontaminación universal. No se hizo screening al ingreso, sí se mantuvo el aislamiento de contacto en todos los pacientes con historia de C/I por SARM y aquellos con positividad para cualquier test para MRSA y además en todos los pacientes sin excepción se hizo tratamiento de 5 días con mupirocina nasal y baño diario con clorhexidina.

**Tabla 54: Efecto del tratamiento antiséptico: crecimiento de cepas de SARM tras realizar un examen abdominal sin guantes a un paciente portador (izqda). En la otra imagen, mismo examen tras limpieza de la mano con antiséptico (dcha).**

	Screening nasal	Aislamiento de contacto	Mupirocina nasal y baño diario con clorhexidina
GRUPO 1: Screening y aislamiento	TODOS	Pacientes con historia de C/I por SARM y/o aquellos con positividad para cualquier test para SARM	
GRUPO 2: descontaminación dirigida	TODOS	Pacientes con historia de C/I por SARM y/o aquellos con positividad para cualquier test para SARM	En aquellos con C/I para SARM
GRUPO 3: descontaminación universal	NINGUNO	Pacientes con historia de C/I por SARM y/o aquellos con positividad para cualquier test para SARM	TODOS

Como conclusiones de este estudio, con un cumplimiento del 85%, los autores encontraron que la descolonización universal, sin “*screening*” nasal, redujo en un 37% la posibilidad de cultivos positivos para SARM y en un 44% la posibilidad de bacteriemia por cualquier patógeno, definiendo el 181 como el número de pacientes a descolonizar para prevenir un cultivo positivo para SARM y 54 pacientes para prevenir un caso de bacteriemia por cualquier patógeno. Sin embargo a la hora de prevenir la bacteriemia por SARM, no hubo diferencias entre los tres grupos. Por el propio diseño del estudio, como se ha citado anteriormente en cuanto a la clorhexidina,

tampoco en este caso se pudo determinar si el efecto beneficioso fue por la combinación de mupirocina y clorhexidina o si alguno de ellos por separado. Además, tampoco se valoró desde el punto de vista coste-efectivo el gasto en mupirocina y clorhexidina y la emergencia de resistencias frente al ahorro que supone evitar el screening nasal y las bacteriemias por cualquier patógeno.

De hecho una de las mayores preocupaciones de los planes de control de multirresistentes basados en la descolonización universal es la génesis de resistencias y es que también el SARM ha conseguido desarrollar mecanismos de resistencia frente a fármacos habitualmente utilizados en los tratamientos descolonizadores, tal y como se describe en el capítulo de introducción. McDanel et al.<sup>72</sup> encontraron hasta en un tercio de los aislamientos de SARM en centros de larga estancia, cepas resistentes a mupirocina. Además, el uso sistemático de clorhexidina puede producir una ventaja selectiva para otras cepas epidémicas, como se ha visto en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente<sup>73</sup> o promover la dispersión de cepas portadoras de genes *qacA/B*<sup>194</sup>.

En síntesis, la vigilancia universal es cara y no está exenta de complicaciones, como se ha expuesto. La recomendación de mantener este sistema en las Unidades de Cuidados Intensivos se fundamenta en la falta de alternativas válidas en el momento actual. En las UCI, un abordaje intermedio puede ser útil especialmente en las unidades con baja prevalencia para SARM. Se puede identificar a los pacientes de alto riesgo y someterles a pruebas de despistaje basadas en PCR y los de bajo riesgo, realizar cultivos de vigilancia convencionales<sup>124</sup> y probablemente evitar el aislamiento preventivo.

La vigilancia dirigida o limitada a los pacientes que presenten alto riesgo de estar colonizados o infectados por SARM, también permitiría ahorrar costes y evitar todos los problemas que conlleva el aislamiento. Para identificar qué pacientes son los de alto riesgo, especialmente al ingreso cuando se estima que en UCI pueden existir entre un 5-15% portadores de SARM<sup>102</sup>, debemos desarrollar un método que los seleccione de forma apropiada<sup>126</sup>. Una forma de hacerlo es a través de la construcción de un modelo predictivo basado en factores de riesgo. En cualquier caso, no debemos olvidar que el instaurar un determinado sistema de vigilancia microbiológica frente al SARM depende sobre todo de las tasa de infección y colonización locales y para establecer estas tasas es necesaria la vigilancia activa y el realizar estudios puntuales de prevalencia de colonización por SARM<sup>11</sup> además de valorar la capacidad económica de cada unidad. Es decir, el adoptar uno u otro tipo de programa es una decisión compleja que compete a cada unidad de cada hospital, basándose en múltiples criterios entre los que destacan la prevalencia, la aparición de brotes, los recursos humanos, materiales y arquitecturales y, por supuesto, los económicos. Esta decisión además no puede basarse en la Medicina basada en la evidencia ya que desconocemos aspectos tan importantes como cuáles deben ser los objetivos a alcanzar con nuestros programas de vigilancia en la realidad de nuestras UCI, cuántos pacientes

debemos identificar correctamente para que dichos objetivos sean cumplidos y qué porcentaje de pacientes detectados se consideraría óptimo desde el punto de vista coste-efectivo, además de poder cuantificar la repercusión microbiológica de cada programa.

Por último, a pesar de toda la literatura expuesta en el control del SARM fruto de la alta prevalencia en EEUU, hay que tener presente que en nuestras UCI co-existen otros patógenos multirresistentes, de tal forma que debemos abordar el problema del control epidemiológico desde un punto de vista más amplio, con capacidad de detección, control y erradicación de todos estos microorganismos, y no sólo de uno en particular, centrándonos en aquellas medidas más útiles según nuestro "medio-ambiente" microbiológico. Ello ha promovido que esta tesis no sólo se haya centrado en la predicción del SARM. También se ha construido un modelo predictivo que sea capaz de detectar la presencia de cualquier patógeno multirresistente (especialmente tras la baja sensibilidad del modelo predictivo para SARM) que se discute en el siguiente apartado.

Como resumen de lo que concierne al modelo descrito en esta tesis para SARM, su poder predictivo del no es suficiente como para recomendar el cribado al ingreso basándose exclusivamente en factores de riesgo, al menos en los de fácil obtención. No existe en mi conocimiento ningún estudio específico de pacientes graves en UCI que haya contado con el tamaño muestral de este trabajo ni con la amplitud en cuanto a la representatividad de los distintos grupos de patologías graves. Además, como se ha comentado, es el único en tratar de encontrar un modelo predictivo para la C/I por SARM en el momento preciso del ingreso en UCI, ya que en los otros dos estudios realizados en unidades de críticos, Minhas et al.<sup>145</sup> se centran en pacientes con cultivos negativos para SARM al ingreso y Yamakawa et al.<sup>103</sup> incluyen variables obtenidas durante las primeras 24 horas al ingreso en UCI para estudiar la infección por SARM, por lo que tampoco puede derivarse un modelo predictivo al ingreso. Estos motivos y los presentes resultados enfatizan la necesidad de continuar en el estudio de los factores de riesgo para SARM para tratar de encontrar factores nuevos, más sensibles y específicos. Pero, con la evidencia disponible, por el momento no se deben usar de forma aislada para predecir la presencia del patógeno. La combinación de un modelo basado en factores de riesgo para estimar la probabilidad pre-test en el ingreso en UCI<sup>172</sup>, calibrado con los condicionantes locales de cada UCI, complementado con el uso de un test de laboratorio de detección rápida, puede ser el camino para futuros estudios.

## MULTI-COLOLIZACIÓN EN UCI: ¿DEBEMOS CENTRARNOS EXCLUSIVAMENTE EN EL SARM?

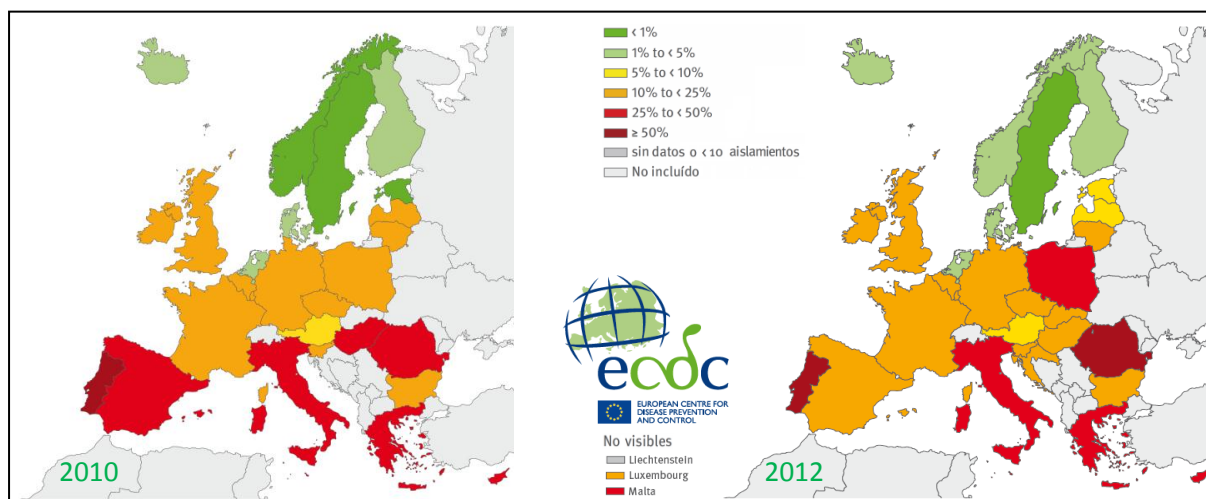
Las infecciones intrahospitalarias son causa directa de 37000 muertes en la unión europea<sup>81</sup> por lo que existe una profunda preocupación a todos los niveles, también a nivel institucional, ante el aumento de incidencia y la escasez de alternativas terapéuticas no sólo frente al SARM, sino en general frente a todos los patógenos multirresistentes (PMR) que se han englobado bajo el acrónimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Enterobacter*)<sup>195</sup>. Estos se han asociado a incrementos en días de estancia, morbilidad y mortalidad<sup>88;196</sup>, aunque en éste último término se discute si la infección por PMR es un factor de riesgo independientemente asociado a la mortalidad o si la mayor gravedad de la patología de base de los pacientes, el fallo o el retraso en el tratamiento antibiótico empírico correcto o las escasas antimicrobianos disponibles<sup>197</sup> son causa más que suficiente para justificar el aumento de la mortalidad en vez de atribuir mayor virulencia a las cepas resistentes.

Al igual que la mortalidad, el impacto económico de las infecciones intrahospitalarias es también alarmante: basados en los datos obtenidos en el año 2007, en los países de la Unión Europea se publicó un informe<sup>198</sup> en el que se estimó que el aumento del gasto sanitario, basado en el aumento de días de hospitalización fue de más de 900 millones de euros. Los gastos extrahospitalarios generados se estiman en unos 10 millones de euros y las pérdidas productivas por la ausencia en el trabajo, en más de 150 millones anuales. En el caso de los fallecidos por las infecciones intrahospitalarias, las pérdidas productivas se cifran en 450 millones de euros anuales. De forma global los costes que las infecciones por multirresistentes tienen en el continente europeo son de 1,5 billones de euros anuales. Los autores del informe incluso añaden que estas cifras pueden estar infra-estimadas.

En cuanto a la UCI, Álvarez Lerma et al.<sup>199</sup> exponen algunas consideraciones fármaco-económicas sobre el tratamiento antimicrobiano en unidades de críticos, fruto de una extensa revisión bibliográfica. La UCI es uno de los servicios hospitalarios que más gasto sanitario genera. En los hospitales estadounidenses, por ejemplo, se estima que el coste de la UCI constituye el 28 del gasto hospitalario total. Parte de este gasto sanitario lo constituye la infección nosocomial, especialmente la generada por patógenos multirresistentes. Sólo el gasto antibiótico diario en pacientes críticos con bacteriemia causada por patógenos multirresistentes fue el doble

comparado con patógenos no resistentes (165.05 frente a 82.67 euros) en el año 2006. En esta revisión se cita otro artículo, realizado en un sólo hospital de Estados Unidos<sup>200</sup>, en el que se calcula un coste atribuible de las infecciones por multirresistentes de entre 18588 y 29069 dólares USA por paciente (año 2008) incluso excediendo los 50000 euros si consideramos de forma global todas las consecuencias<sup>201</sup>, y un aumento de la estancia hospitalaria de entre 6.4 y 12.7 días, con una mortalidad atribuible del 6.5%.

Considerando todos estos datos, desde la propia Comisión Europea, dentro del sexto y séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea para acciones de investigación, desarrollo tecnológico y demostración, ha potenciado múltiples estudios e iniciativas como los proyectos IPSE (Improving Patient Safety in Europe), BURDEN (Burden of Resistance and Disease in European Nations), IMPLEMENT (Implementing Strategic Bundles for Infection Prevention & Management) o el MOSAR (European network for Mastering hOSpital Antimicrobial Resistance and its spread into the community)<sup>202</sup>. Iniciativas que, junto las que se han tomado a nivel nacional, regional y local, han permitido que en estos últimos años, baje la incidencia de SARM en nuestros hospitales y nuestras UCI. De hecho, en el último informe publicado por la EARSS, ya nos hemos situado en el grupo medio, con incidencias similares a países como Reino Unido, Francia o Alemania (Figura 61).





**Figura 61: En el informe EARSS se objetiva el descenso del SARM en países como España o Hungría en los dos años siguientes a la finalización del trabajo<sup>130</sup>.**

Muchas de estas iniciativas y recomendaciones para controlar el SARM en nuestras unidades, como se ha detallado en otros apartados del manuscrito, están de acuerdo con la Medicina Basada en la Evidencia. Sin embargo, los factores locales propios de las distintas regiones, en las que coexisten unidades con alta prevalencia con otras en donde el SARM es

anecdótico, pueden constituir una limitación en la aplicación práctica. Numerosas recomendaciones están basadas en estudios dirigidos de forma específica al SARM, y no tienen en cuenta el impacto sobre otros multirresistentes. La realidad de nuestras UCI en lo que a patógenos multirresistentes se refiere, va más allá del SARM. De hecho, la incidencia de éste ha comenzado a descender en los últimos años, mientras que otros patógenos, como los productores de BLEES, están tomando el relevo<sup>51</sup>.

En esta tesis además del SARM también se estudia la distribución de los PMR en nuestra muestra, encontrando que más de un 5% de todos los pacientes incluidos en los cinco años del estudio, estaban colonizados o infectados por algún patógeno multirresistente (1.5% para SARM, 1,67% para *Acinetobacter*, 1,17% para BLEES, 1,08% para *Pseudomonas* y un 0,07% en el caso del ERV). Incluso no es infrecuente que nos encontremos varios multirresistentes coexistiendo en un mismo paciente. De hecho, cuando analizamos la presencia de otros patógenos multirresistentes en los enfermos colonizados o infectados por SARM en nuestro trabajo, encontramos cómo la multicolonización (SARM + otro MR) no es infrecuente salvo en el caso del ERV, con tasas del 6.8, 5.45 y 11.3 para *Pseudomonas*, BLEES y *Acinetobacter*, respectivamente. La coexistencia del SARM con otros patógenos multirresistentes se comprueba repetidamente también en estudios publicados en la literatura, como el anteriormente citado EPIC II<sup>137</sup> (Tabla 55).

**Tabla 55: Coexistencia del SARM con otros multirresistentes en el estudio EPIC-II y el registro ENVIN-HELICS**

2010	<i>Acinetobacter</i>	BLEES	<i>Pseudomonas</i>	ERV	BGNMR
	8.9 %	0.6 %	15.4 %	-	9.3 %
	8.53 %	9.69 %	8.91 %	0.78 %	5.43 %

La multicolonización simultánea por varios PMR en el mismo paciente en UCI ya ha sido descrita y su estudio ha conllevado la identificación de múltiples factores de riesgo que son comunes a todos ellos. Safdar et al.<sup>203</sup> en una revisión de la literatura identificaron los principales: edad avanzada, comorbilidad grave, tratamiento antibiótico, uso de dispositivos invasivos, estancia hospitalaria prolongada, admisión desde un centro sanitario como los de larga estancia, el trasplante y la cirugía gastrointestinal. Por estos motivos, para muchos autores realizar programas preventivos que se centren en un solo patógeno multirresistente tienen pocas probabilidades de éxito.



En nuestras UCI el grado de multicolonización, aunque no alarmante, debe ser tenido en cuenta. En el último año del estudio, de los 16950 pacientes incluidos la prevalencia global fue del 2.12% (359 PMR fueron detectados al ingreso en UCI en 314 pacientes. La mayoría (87.58%) solo fueron colonizados o infectados por un solo PMR, pero en 12.42% de los casos se detectaron dos o más PMR simultáneamente. Además se observa el mismo patrón evolutivo descrito: a medida que disminuyen los casos de *Acinetobacter* o aumentan los BLEES, así lo hace la multicolonización: en el año 2010 existe un marcado descenso de la coinfección / co-colonización de SARM y *Acinetobacter* con un ascenso de la combinación SARM + BLEES (que casi duplica al año previo) y que se corresponde, al evaluar los MR de forma aislada, con un descenso de un 25% de la presencia de *Acinetobacter* y un aumento de casi un 50% en el caso de los BLEES.

En nuestro análisis los pacientes colonizados o infectados por algún multirresistente tienen mayor riesgo de estarlo también por SARM, tanto en el caso de *Acinetobacter* (1.79 veces), BLEES (1.43 veces), *Pseudomonas* (1.64 veces) y ERV (3.69 veces). Podríamos pensar que esta coexistencia se debe a fenómenos de contaminación cruzada una vez ingresado en UCI y no antes. De hecho, en esta serie el número de pacientes que adquirieron *Acinetobacter* o BLEES una vez en UCI triplica al de pacientes que ya portaban estos patógeno de forma previa. Sin embargo, no se observa el mismo fenómeno ni en el caso del SARM ni en el de *Pseudomonas*, que presentan la misma proporción de pacientes C/I previo al ingreso que durante su estancia en UCI. Además, al estudiar el SARM, también se comprueba cómo el estar C/I por algún multirresistente al ingreso, supone un factor de riesgo para la C/I por SARM. Desconocemos, ya que no es objetivo de este trabajo, si esta igualdad de proporciones se debe a una mayor presencia de la esperada de SARM o de *Pseudomonas* fuera del hospital o si pueda deberse a que estos pacientes hayan ingresado previamente en UCI.

En cualquier caso, el hecho de que al ingreso en Cuidados Intensivos ya existan pacientes multicolonizados ha hecho pensar en la existencia de factores de riesgo comunes para todos los multirresistentes y plantear la posibilidad de encontrar un modelo predictivo que, de forma análoga al desarrollado para el SARM, nos sirva para estimar la probabilidad de que un paciente esté colonizado o infectado por cualquier multirresistente al ingreso en UCI. De esa forma podríamos optimizar el tratamiento antibiótico empírico, clave para evitar fallos clínicos y su repercusión en la mortalidad<sup>204</sup> ya que tendremos más posibilidades de cubrir al patógeno si la valoración del riesgo se realiza antes de elegir el esquema antibiótico<sup>205</sup>. También contribuiríamos a un adecuado control microbiológico en nuestras unidades, siendo conscientes de que el principal reservorio de los PMR en las UCI son los pacientes colonizados y los vectores muy frecuentemente son los propios trabajadores sanitarios<sup>88</sup>.

## APLICABILIDAD DEL MODELO PREDICTIVO PARA LA DETECCIÓN DE CUALQUIER MULTIRRESISTENTE AL INGRESO EN UCI

La colonización en infección por PMR en UCI es un problema creciente a medida que nuestro pacientes tienen más edad, mayor co-morbilidad, más frecuentemente inmunodeprimidos y expuestos a múltiples tratamientos y procedimientos invasivos.

Sin embargo a diferencia del SARM, no existen muchos estudios que busquen modelos predictivos para los PMR considerados de forma global, y todavía menos que estén enfocados en el momento del ingreso en UCI. La mayoría se centran en patologías concretas, especialmente las respiratorias. De entre ellos destaca el modelo de Shorr et al.<sup>160</sup> para detectar neumonías por cualquier patógeno resistente a nivel hospitalario (pero no al ingreso en UCI), en el que aplican un “score” basado en los factores: hospitalización reciente, proveniente de un asilo/centro de larga estancia, hemodiálisis e ingreso en Cuidados Intensivos en las primeras 24 horas. La prevalencia de PMR entre los pacientes que no tenían ningún factor de riesgo fue del 15%, con una sensibilidad global del modelo del 88.6% y una especificidad de 54.5%.

Pero quizá la herramienta diagnóstica que más impacto ha tenido ha sido la propuesta por la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la IDSA que en sus guías del año 2005<sup>206</sup> publicaron un listado con los principales factores de riesgo para la neumonía intrahospitalaria por PMR, propuesta también para identificar pacientes de la comunidad con alto riesgo por estar infectados por multirresistentes. Como consecuencia de ello, el uso de antimicrobianos de amplio espectro se incrementó sin que la capacidad predictiva de dicha herramienta haya sido reproducida en otros estudios posteriores. Ante la ausencia de un modelo efectivo para la C/I por PMR algunos autores trataron de cuantificar la eficacia de la propuesta de la ATS y la IDSA aplicada a todos los pacientes críticos, fundamentándose en el hecho de que los factores de riesgo no son exclusivos de las neumonías sino todas la infecciones graves producidas por estos patógenos. Sin embargo en los artículos publicados no se demuestra una buena correlación o capacidad predictiva<sup>207;208</sup>.

En nuestro conocimiento este trabajo también constituye el primer intento de desarrollar un modelo predictivo para cualquier PMR basado exclusivamente en factores de riesgo clínicos y demográficos fáciles de obtener por los clínicos al ingreso en UCI con un notable tamaño muestral y en el que todo tipo de pacientes críticos y unidades están incluidas, tratando de hacer que el modelo resultante sea lo más fácilmente extrapolable. Y a pesar de lo poco restrictivo de este planteamiento y de que se limita al momento de ingreso, en el multivariable se identificaron unos factores de riesgo independientes para la C/I por cualquier PMR muy similares a los resumidos por Safdar et al.<sup>203</sup>, encontrando que nuestros pacientes, en comparación con los no C/I, eran

mayores, más frecuentemente varones, médicos o quirúrgicos (especialmente si se trataba de una cirugía urgente) frente a coronarios o traumatológicos, inmunodeprimidos, con patología infecciosa dérmica y más frecuentemente provenientes de otra UCI o de un centro de larga estancia.

La mayor parte de estos factores ya han sido discutidos y comparten grandes similitudes con los descritos para el SARM, además de haberse descrito algunos de ellos en otros trabajos<sup>204;209</sup>. Sin embargo, merece destacar uno de ellos por la disparidad con lo publicado hasta ahora. Mientras que en este trabajo se identifica la inmunosupresión como un claro factor de riesgo para la C/I por PMR, otros estudios no han podido demostrar una asociación significativa entre ambas<sup>196</sup>, aunque a diferencia del nuestro, estos trabajos han evaluado la C/I durante toda la estancia en UCI y no solo al ingreso. Esta disparidad resultados puedan deberse a diferencias en la propia definición de la variable (en este caso se excluyen de la definición la neutropenia y la inmunodeficiencia congénita o adquirida) pero la explicación más probable tenga que ver con el momento del ingreso en UCI: si un inmunodeprimido ingresa en UCI es más probable que en ese momento esté colonizado o infectado por algún PMR, mientras que, si está libre de PMR es menos probable que adquiera el patógeno ya que se le protege con medidas de aislamiento protector desde el primer momento.

Se ha elaborado un modelo probabilístico con la misma metodología que se utiliza en el caso del SARM pero con la variable resultado “estar colonizado o infectado por cualquier multirresistente”. Y al igual que ocurriera con el SARM, aunque el modelo resultante alcanza un buen índice predictivo, la baja sensibilidad los hace inservible en una UCI (ABC-COR, 0.775; 95% IC: (0.744-0.807); sensibilidad 67.4%, especificidad 75.7%), ante el impacto de los falsos negativos (corroborado también en la población de validación UCI). Como también ocurre en otros estudios<sup>124;125;126</sup>, tampoco al implementar al modelo otras variables más complejas se observa un aumento de la capacidad predictiva, con valores muy similares de ABC-COR y sensibilidad UCI ABC-COR 0.801 (95% IC:0.774-0.828; sensibilidad 71.4%, especificidad 73.8%).

Al compartir gran parte de la metodología, la explicación a la baja sensibilidad y las limitaciones son en gran parte las mismas. También en este caso las tasas de PMR pueden estar infraestimadas por la falta de uniformidad en las políticas de vigilancia microbiológica ya que, aunque nuestras tasas no son extrañas en los países europeos (en Alemania se ha comunicado una prevalencia de SARM al ingreso en UCI del 1.1%)<sup>210</sup>, se sitúan bastante por debajo de las medias que se han descrito entre el 13 y el 37%<sup>208;211</sup>. Y es que como el caso del modelo para el SARM, tanto por la evidencia disponible como por la que aporta este trabajo, en el caso de todos los PMR tampoco parece prudente basarnos exclusivamente en los factores de riesgo clínico-demográficos para predecir su presencia en UCI. También en este caso su asociación con pruebas

de laboratorio de detección rápida altamente sensible pueden ser el camino a seguir en futuros estudios. Sin embargo, y aunque se han realizado grandes progresos con técnicas como la PCR en tiempo real, de hibridación con sondas de ácidos nucleicos peptídicos, la tecnología del *microarray* o basadas en la espectrometría de masas (MALDI-TOF)<sup>212</sup>, todavía no se dispone de una técnica lo suficientemente efectiva tal y como Diekema et al<sup>213</sup> exponen en una revisión reciente sobre este tema. Y es que mientras en el caso del SARM o del ERV un sólo gen (*mecA*, *vanA*) suponen el "patrón oro" para su identificación, el caso de los GRAM negativos es mucho más complejo. En estos últimos no siempre que se detecta un gen de resistencia éste se expresa realmente y tiene significación clínica y además pueden existir múltiples mecanismos de resistencia en el mismo fenotipo resistente.

## LIMITACIONES:

El propio diseño de este trabajo constituye su principal limitación: la selección previa de los factores de riesgo a estudiar, escogidos según la literatura existente y que cumplan dos premisas determinadas (que sean sencillos de obtener y que sean al ingreso en UCI) impactan negativamente en el poder predictivo del modelo. Pero en lo que se refiere a la extrapolación de estos datos, hay que tener en cuenta que las variables evaluadas en este trabajo corresponden a las obtenidas en el marco del estudio ENVIN y ello determina algunas de las principales limitaciones:

El principal objetivo del registro ENVIN es la vigilancia de la infección nosocomial y aunque la recogida de variables hace que pueda constituirse una cohorte multipropósito, el diseño del registro no está dirigido hacia ese propósito. Además, y a pesar de en el registro ENVIN-UCI los datos se recogen de forma prospectiva, en el presente estudio se analizan de forma retrospectiva. Por otra parte, el registro ENVIN es modificado de forma continua por los coordinadores del estudio a voluntad propia o por sugerencia de los intensivistas que lo cumplimentan por lo que alguna de las definiciones de las variables han podido sufrir ligeras modificaciones a lo largo de los años del estudio.

Las UCI participantes en el registro ENVIN no siempre comparten la misma política antibiótica o de vigilancia microbiológica. En algunas unidades no se realiza vigilancia universal de portadores, por lo que existe la posibilidad de que algún paciente colonizado por SARM no haya sido detectado. También pueden existir diferencias en cuanto a la metodología de detección del patógeno, por lo que puede que las tasas expuestas podrían sufrir variaciones si se aplicara el mismo método en todos los centros<sup>153</sup>.

Tampoco se dispone de información genotípica por lo que no es posible diferenciar entre SARM intrahospitalario y comunitario. Aunque es cierto que la incidencia de este último en España es muy baja<sup>201</sup>, el desconocimiento de los factores de riesgo asociados al SARM-CO, puede invalidar cualquier modelo predictivo basado únicamente en factores descritos para el SARM intrahospitalario o al menos limitando su aplicabilidad a regiones con baja incidencia de SARM-CO.

Además, el estudio ENVIN fundamenta su recogida de datos en los meses de Abril-Mayo y Junio cada año, por lo que factores de estacionalidad como los descritos en el manuscrito para el SARM, pueden haber impactado en el modelo, habida cuenta del predominio del SARM intrahospitalario en los meses más fríos.

En la presente tesis, la validación se ha realizado en una población distinta de la utilizada para generar el modelo pero en pacientes que provienen del mismo ámbito, lo que puede dificultar la universalización del mismo. Sería necesaria una validación en una población de enfermos críticos en otros países, con tasas de colonizados o infectados por SARM distintas y en los que el SARM comunitario no sea anecdótico, ya que con el modelo actual sólo podremos extrapolar nuestros resultados a unidades de críticos similares a las de nuestro país.



# CONCLUSIONES

---





### **OBJETIVO PRINCIPAL**

- Este es en nuestro conocimiento el único trabajo para la predicción de la colonización o infección tanto por SARM como por cualquier PMR en pacientes críticos en el momento del ingreso en UCI, basado exclusivamente en factores de riesgo clínico-demográficos, obteniendo un modelo con buena potencia predictiva pero con una sensibilidad que no es suficiente para su uso generalizado en UCI, ante el impacto que suponen los falsos negativos. Los mismos resultados se obtienen al aplicar el modelo sobre la población de validación.
- Aunque la capacidad predictiva mejora al desarrollar el modelo para predecir la colonización o infección por cualquier patógeno multirresistente en pacientes críticos en el momento del ingreso en UCI, tampoco alcanza la sensibilidad suficiente.
- En ambos casos, no se observa un aumento notable en la capacidad predictiva del modelo al añadir factores de riesgo más complejos y difíciles de obtener al ingreso que justifique la sobrecarga de trabajo en la recogida de esos factores al ingreso.
- En nuestra opinión no debemos renunciar a poder predecir la colonización o infección por estos patógenos al ingreso en UCI, para lo cual se deben plantear otras estrategias hasta poder identificar nuevos factores de riesgo desconocidos y no descritos hasta ahora, más sensibles y específicos. La optimización de elementos de decisión basados en factores de riesgo y calibrados según los condicionantes locales de las UCI, combinados con técnicas microbiológicas de laboratorio de detección rápida, puede ser el camino a seguir.

## OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Las infecciones por SARM están disminuyendo progresivamente y de forma global las UCI españolas. Sin embargo, el descenso de las infecciones no se acompaña de un descenso de la presencia global del SARM en nuestras UCI (colonizados+infectados) que, aunque se mantiene en cotas bajas, no ha sufrido grandes cambios en los años estudiados.
- La presencia de SARM en nuestras UCI es sensiblemente inferior si lo comparamos con el hospital considerado de forma global (21.8% Vs 43%).
- Los pacientes colonizados o infectados por SARM en UCI son significativamente mayores, predominantemente varones, con estancias más prolongadas y presentan además una gravedad mayor al ingreso en UCI.
- La multicolonización en los pacientes con SARM (SARM + otro multirresistente MR) no es infrecuente salvo en el caso del ERV, con tasas del 6.8, 5.45 y 11.3 para *Pseudomonas*, BLEES y *Acinetobacter*, respectivamente. De hecho, los pacientes colonizados o infectados por algún multirresistente tienen mayor riesgo de estarlo también por SARM, tanto en el caso de *Acinetobacter* (1.79 veces), BLEES (1.43 veces), *Pseudomonas* (1.64 veces) y ERV (3.69 veces).
- Los pacientes colonizados o infectados por al menos un patógeno multirresistente suponen algo más del 5% de todos los pacientes incluidos en los cinco años del estudio. Ya en 2010 se observa un descenso de un 25% de la presencia de *Acinetobacter* y un aumento de casi un 50% en el caso de los BLEES.
- El número de pacientes que adquirieron *Acinetobacter* o BLEES una vez en UCI triplica al de pacientes que ya portaban estos patógenos de forma previa. Sin embargo, no se observa el mismo fenómeno ni en el caso del SARM ni en el de *Pseudomonas*, que presentan la misma proporción de pacientes colonizados/infectados previo al ingreso que durante su estancia en UCI

- Se identifican como **factores de riesgo independientes para la colonización/infección por SARM en el paciente crítico**: el haber recibido tratamiento antibiótico previo, la gravedad medida por APACHE superior a los 18 puntos, los pacientes con infección superficial de herida quirúrgica o con infección cutánea - tejidos blandos, el que se traten de pacientes politraumatizado o médicos (en contraste con los postoperados o coronarios), la edad mayor de 65 años y, sobre todo, si supera los 75, el ser varón, el provenir de de un centro de larga estancia y la inmunodeficiencia. Se observa una gran concordancia entre los factores de riesgo que se observan en esta tesis en pacientes críticos exclusivamente, con los descritos en la literatura para los pacientes hospitalarios considerados de forma global.
- En base al multivariable previo al desarrollo de los modelos predictivos se identifican una serie de **factores de riesgo independientes para la colonización/infección en el momento del ingreso en UCI tanto en el caso del SARM como en el de cualquier PMR** que permiten concluir:
  - que los pacientes colonizados/infectados por SARM son más frecuentemente varones, sometidos a cirugía urgente, traumatológicos, inmunodeprimidos, con patología infecciosa dérmica y más frecuentemente provenientes de otra UCI, comunidad y especialmente un centro de larga estancia.
  - que los pacientes colonizados/infectados por cualquier PMR comparten muchos de los factores para SARM como el que sean más frecuentemente varones, sometidos a cirugía urgente, inmunodeprimidos, con patología infecciosa dérmica y más frecuentemente provenientes de otra UCI o de un centro de larga estancia. Además en este caso también se observa que son sensiblemente mayores y es más frecuente que sean médicos o quirúrgicos (frente a coronarios o traumatológicos).



# **BIBLIOGRAFÍA**

---



- (1) Orenstein A. The Discovery and Naming of *Staphylococcus aureus*. Disponible en URL: <http://idhistory.tumblr.com/post/759949656/the-discovery-and-naming-of-Staphylococcus-aureus#>. *Internet* [serial online] 2010; Publicado 01/07/2010. Última actualización 09/08/2010. Consultado el 17/06/2013.
- (2) Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolving pathogen. *Clin Infect Dis* 2014;58 Suppl 1:S10-S19.
- (3) Que YA, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* (incluido el síndrome del shock tóxico). En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas y Bennet - Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica. 7ª edición. Madrid, España; Editorial Elsevier. 2012;pág 2543-2582.
- (4) Watkins RR, David MZ, Salata RA. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol* 2012;61:1179-1193.
- (5) Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 4:S19-S22.
- (6) Mensa J, Soriano A, Llinares P et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. [Guidelines for the antimicrobial treatment on infections caused by *Staphylococcus aureus*]. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(Suppl 1):1-84.
- (7) Prats G. Bacteriología (II). En G. Prats. Microbiología Clínica. 1ª edición. Madrid; Editorial Médica Panamericana. 2005;pág 48-59.
- (8) Mehndiratta PL, Bhalla P. Typing of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a technical review. *Indian J Med Microbiol* 2012;30:16-23.
- (9) Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2000;38:1008-1015.
- (10) Bouza E. Papel del microbiólogo en el control y vigilancia de la infección: programas internacionales de control de la infección. En Nieto M, Pérez Calvo. Prevención y control de la infección y de la resistencia bacteriana. 1ª Edición. Madrid, España; Editorial Entheos. 2013;pág 67-77.
- (11) Harbarth S, Hawkey PM, Tenover F, Stefani S, Pantosti A, Struelens MJ. Update on screening and clinical diagnosis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:110-117.
- (12) Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2009;49:1072-1079.
- (13) Mensa J, Barberan J, Llinares P et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. [Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:234-258.
- (14) Vidal PM, Trindade PA, Garcia TO et al. Differences between "classical" risk factors for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and risk factors

- for nosocomial bloodstream infections caused by multiple clones of the staphylococcal cassette chromosome mec type IV MRSA strain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:139-145.
- (15) Gould IM, David MZ, Esposito S et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:96-104.
- (16) Jevons MP. "Celbenin" - resistant Staphylococci. *British Medical Journal* 1961;1:124-125.
- (17) Tong SY, Chen LF, Fowler VG, Jr. Colonization, pathogenicity, host susceptibility, and therapeutics for *Staphylococcus aureus*: what is the clinical relevance? *Semin Immunopathol* 2012;34:185-200.
- (18) Chang S, Sievert DM, Hageman JC et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med* 2003;348:1342-1347.
- (19) Rice LB. Controlling antibiotic resistance in the ICU: different bacteria, different strategies. *Cleve Clin J Med* 2003;70:793-800.
- (20) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Laboratory Detection of Oxacillin/Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/mrsa/lab/lab-detection.html>. Internet [serial online] 2010; Publicado 03/08/2010. Última revisión 24/11/2010. Consultado el 23/02/2014.
- (21) Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis* 2014;58 Suppl 1:S20-S27.
- (22) Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 4:S7-11.
- (23) Gasch O, Camoez M, Dominguez MA et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1423-30.
- (24) Mascitti KB, Edelstein PH, Fishman NO, Morales KH, Baltus AJ, Lautenbach E. Prior vancomycin use is a risk factor for reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible but not methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:160-166.
- (25) Khatib R, Riederer K, Shemes S, Musta AC, Szpunar S. Correlation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vancomycin minimal inhibitory concentration results by Etest and broth microdilution methods with population analysis profile: lack of Etest overestimation of the MIC. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:803-6.
- (26) Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:99-139.
- (27) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.



- (28) Sader HS, Jones RN, Rossi KL, Rybak MJ. Occurrence of vancomycin-tolerant and heterogeneous vancomycin-intermediate strains (hVISA) among *Staphylococcus aureus* causing bloodstream infections in nine USA hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:1024-1028.
- (29) Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001;357:1179.
- (30) Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005;5:209-218.
- (31) Mudd AJ. Is it time to ban all antibiotics as animal growth-promoting agents? *Lancet* 1996;348:1454-1456.
- (32) Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 3:iii13-iii21.
- (33) Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci. *Am J Med* 1997;102:284-293.
- (34) Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:788-794.
- (35) Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:617-628.
- (36) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. Disponible en URL: <http://www.eucast.org>. *Internet* [serial online] 2013; Publicado 11/02/2013. Última actualización 11/02/2013. Consultado el 17/06/2013.
- (37) Holmes NE, Johnson PD, Howden BP. Relationship between vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus*, high vancomycin MIC, and outcome in serious *S. aureus* infections. *J Clin Microbiol* 2012;50:2548-2552.
- (38) DiMondi VP, Rafferty K. Review of continuous-infusion vancomycin. *Ann Pharmacother* 2013;47:219-227.
- (39) Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011;52:975-981.
- (40) Shime N, Kosaka T, Fujita N. The importance of a judicious and early empiric choice of antimicrobial for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1475-1479.
- (41) Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1985 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1735-1738.

- (42) Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Increasing consumption of MRSA-active drugs without increasing MRSA in German ICUs. *Intensive Care Med* 2011;37:1628-1632.
- (43) Soriano A, Marco F, Martinez JA et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
- (44) Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest* 2010;138:1356-1362.
- (45) van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755-771.
- (46) Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1050-1057.
- (47) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-e55.
- (48) Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011;204:340-347.
- (49) Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-629.
- (50) Sanchez GM, De la Torre MA, Morales G et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010;303:2260-2264.
- (51) Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC-GTEI). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informe del año 2013 [online]. Disponible en URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. *Internet* [serial online] 2014; Consultado el 26/05/2014.
- (52) Sanchez-Garcia M, de la Torre-Ramos MA. Resistencia al linezolid: ¿una curiosidad de laboratorio o un problema clínico relevante?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:127-129.
- (53) Robbel L, Marahiel MA. Daptomycin, a bacterial lipopeptide synthesized by a nonribosomal machinery. *J Biol Chem* 2010;285:27501-27508.
- (54) Raad I, Hanna H, Jiang Y et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1656-1660.
- (55) Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on Daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;45:601-608.

- (56) Peleg AY, Miyakis S, Ward DV et al. Whole genome characterization of the mechanisms of daptomycin resistance in clinical and laboratory derived isolates of *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2012;7:e28316.
- (57) Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2006;44:595-597.
- (58) Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodriguez-Avial I, Gomez M, Lopez-Fabal F. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: sensibilidad a la daptomicina a lo largo de un periodo de 10 años (2001-2010). [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: changes in the susceptibility pattern to daptomycin during a 10-year period (2001-2010)]. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:107-111.
- (59) Bismuth R, Zilhao R, Sakamoto H, Guesdon JL, Courvalin P. Gene heterogeneity for tetracycline resistance in *Staphylococcus spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1611-1614.
- (60) Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1963-1971.
- (61) van Rensburg MJ, Whitelaw AC, Elisha BG. Genetic basis of rifampicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* suggests clonal expansion in hospitals in Cape Town, South Africa. *BMC Microbiol* 2012;12:46.
- (62) Burke SL, Rose WE. New pharmacological treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:483-491.
- (63) United States Food and Drug Administration (FDA). FDA Webinar: 60-Day Draft GFI On antibacterial therapies for patients with unmet medical need for the treatment of serious bacterial diseases - September 27, 2013. . Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Training/GuidanceWebinars/ucm369019.htm>. *Internet* [serial online] 2013; Publicado 27/09/2013. Última actualización 27/09/2013. Consultado el 30/01/2014.
- (64) European Medicines Agency. Human Medicines: European public assessment report (EPAR) for Zinforo (ceftaroline fosamil). Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002252/human\\_med\\_001584.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002252/human_med_001584.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). *Internet* [serial online] 2012; Publicado 18/09/2012. Consultado el 10/04/2014.
- (65) European Medicines Agency. Human Medicines. Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use recommendation for Vibativ (telavancin). Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001240/human\\_med\\_001467.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001240/human_med_001467.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). *Internet* [serial online] 2012; Publicado 29/09/2011. Última revisión 22/08/2012. Consultado el 10/04/2014.
- (66) United States Food and Drug Administration (FDA). Dalvance Approval History. Disponible en URL: <http://www.drugs.com/history/dalvance.html>. *Internet* [serial online] 2014; Publicado 23/05/2014. Consultado el 26/05/2014.
- (67) United States Food and Drug Administration (FDA). Sivextro Approval Status. Disponible en URL: <http://www.drugs.com/history/sivextro.html>. *Internet* [serial online] 2014; Publicado 31/03/2014. Consultado el 26/05/2014.

- (68) European Medicines Agency acceptance of Tedizolid. Disponible en URL:[http://www.cubist.com/news/128-cubist\\_announces\\_ema\\_acceptance\\_of\\_tedizolid](http://www.cubist.com/news/128-cubist_announces_ema_acceptance_of_tedizolid). *Internet* [serial online] 2014; Publicado 27/02/2014. Consultado el 26/05/2014.
- (69) Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisation application for Mersarex (iclaprim). Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0/01057/wapp/Initial\\_authorisation/human\\_wapp\\_000026.jsp&mid=WC0b01ac058001d128&source=homeMedSearch&category=human](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0/01057/wapp/Initial_authorisation/human_wapp_000026.jsp&mid=WC0b01ac058001d128&source=homeMedSearch&category=human). *Internet* [serial online] 2014; Publicado 19/11/2009. Consultado el 26/05/2014.
- (70) Guo B, Wu X, Zhang Y et al. Safety and clinical pharmacokinetics of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone, in healthy Chinese volunteers following single and multiple oral doses. *Clin Drug Investig* 2012;32:475-486.
- (71) Lee AS, Macedo-Vinas M, Francois P et al. Impact of combined low-level mupirocin and genotypic chlorhexidine resistance on persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage after decolonization therapy: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2011;52:1422-1430.
- (72) McDanel JS, Murphy CR, Diekema DJ et al. Chlorhexidine and mupirocin susceptibilities of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from colonized nursing home residents. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:552-558.
- (73) Naparstek L, Carmeli Y, Chmelnitsky I, Banin E, Navon-Venezia S. Reduced susceptibility to chlorhexidine among extremely-drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect* 2012;81:15-19.
- (74) Cobrado L, Azevedo MM, Silva-Dias A, Ramos JP, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. Cerium, chitosan and hamamelitannin as novel biofilm inhibitors? *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1159-1162.
- (75) Huang SS, Septimus E, Kleinman K et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013;368:2255-2265.
- (76) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Toxic shock syndrome (other than Streptococcal)(TSS) 2011 Case Definition. CSTE Position Statement(s) 10-ID-14. Disponible en URL: <http://wwwn.cdc.gov/NNDSS/script/casedef.aspx?CondYrID=869&DatePub=1/1/201112:00:00AM>. *Internet* [serial online] 2014; Publicado 30/03/2013. Última revisión 17/01/2014. Consultado el 23/02/2014.
- (77) Lopez-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva* 2011;35:41-53.
- (78) Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002;162:2229-2235.
- (79) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35:S165-S193.
- (80) Olchanski N, Mathews C, Fufeld L, Jarvis W. Assessment of the influence of test characteristics on the clinical and cost impacts of methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* screening programs in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:250-257.
- (81) Kock R, Becker K, Cookson B et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. In URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688>. Published June 15, 2010. Accessed March 3, 2013. *Euro Surveill* 2010;15:19688.
- (82) Alvarez LF, Palomar M, Insausti J et al. Infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)* 2006;126:641-646.
- (83) Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 4:iv43-iv48.
- (84) Jimenez JN, Ocampo AM, Vanegas JM et al. A comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* reveals no clinical and epidemiological but molecular differences. *Int J Med Microbiol* 2013;303:76-83.
- (85) Alvarez-Lerma F, Palomar MM, Olaechea AP et al. Análisis de los tratamientos utilizados en las infecciones por cocos grampositivos multirresistentes en pacientes críticos ingresados en UCI. [Analysis of treatments used in infections caused by gram-positive multiresistant cocci in critically ill patients admitted to the ICU]. *Rev Esp Quimioter* 2012;25:65-73.
- (86) Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:346-351.
- (87) Hayden MK. Insights into the epidemiology and control of infection with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2000;31:1058-1065.
- (88) Salgado CD, O'Grady N, Farr BM. Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients. *Crit Care Med* 2005;33:2373-2382.
- (89) Ministerio De Sanidad y Política Social. Informe estudios e investigación 2010. Unidades asistenciales: Estándares y recomendaciones. Unidad de cuidados intensivos. Madrid; Editorial Ministerio De Sanidad y Política Social (NIPO en línea: 840-10-098-6). 2010; pág 8.
- (90) Tacconelli E. New strategies to identify patients harbouring antibiotic-resistant bacteria at hospital admission. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:102-109.
- (91) Humphreys H. Can we do better in controlling and preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit (ICU)? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:409-413.
- (92) Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001;134:298-314.
- (93) Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:362-386.

- (94) Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL et al. Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;43:971-978.
- (95) Lee AS, Huttner B, Harbarth S. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25:155-179.
- (96) Lucet JC, Regnier B. Screening and decolonization: does methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* hold lessons for methicillin-resistant *S. aureus*? *Clin Infect Dis* 2010;51:585-590.
- (97) Tacconelli E, Venkataraman L, De Girolami PC, D'Agata EM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia diagnosed at hospital admission: distinguishing between community-acquired versus healthcare-associated strains. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:474-479.
- (98) Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B. Prevalence and risk factors for carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:181-188.
- (99) Charlebois ED, Bangsberg DR, Moss NJ et al. Population-based community prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the urban poor of San Francisco. *Clin Infect Dis* 2002;34:425-433.
- (100) Goetz A, Posey K, Fleming J et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community: a hospital-based study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:689-691.
- (101) Oztoprak N, Cevik MA, Akinci E et al. Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 2006;34:1-5.
- (102) Wibbenmeyer L, Appelgate D, Williams I et al. Effectiveness of universal screening for vancomycin-resistant *enterococcus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to a burn-trauma step-down unit. *J Burn Care Res* 2009;30:648-656.
- (103) Yamakawa K, Tasaki O, Fukuyama M et al. Assessment of risk factors related to healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection at patient admission to an intensive care unit in Japan. *BMC Infect Dis* 2011;11:303.
- (104) Harinstein L, Schafer J, D'Amico F. Risk factors associated with the conversion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation to healthcare-associated infection. *J Hosp Infect* 2011;79:194-197.
- (105) Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: does methicillin resistance matter? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:584-591.
- (106) Creamer E, Galvin S, Dolan A et al. Evaluation of screening risk and nonrisk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission in an acute care hospital. *Am J Infect Control* 2012;40:411-415.
- (107) Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:999-1005.

- (108) David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:616-687.
- (109) Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1032-1040.
- (110) Milstone AM, Goldner BW, Ross T, Shepard JW, Carroll KC, Perl TM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and risk of subsequent infection in critically ill children: importance of preventing nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission. *Clin Infect Dis* 2011;53:853-859.
- (111) Rodriguez-Bano J, Bischofberger C, Alvarez-Lerma F et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:285-298.
- (112) Ajao AO, Harris AD, Roghmann MC et al. Systematic review of measurement and adjustment for colonization pressure in studies of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, and clostridium difficile acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:481-489.
- (113) Tacconelli E, De AG, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:26-38.
- (114) Furuno JP, Harris AD, Wright MO et al. Prediction rules to identify patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci upon hospital admission. *Am J Infect Control* 2004;32:436-440.
- (115) Wang FD, Chen YY, Chen TL, Lin YT, Fung CP. Risk factors and mortality of nosocomial infections of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *J Crit Care* 2011;26:82-88.
- (116) Millan AB, Dominguez MA, Borraz C et al. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:336-341.
- (117) Garcia-Garcia JA, Santos-Morano J, Castro C et al. Prevalencia y factores asociados a la colonización por SARM en centros de larga estancia en el sur de España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29:405-410.
- (118) Wakatake H, Fujitani S, Kodama T et al. Positive clinical risk factors predict a high rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in emergency department patients. *Am J Infect Control* 2012;40:988-991.
- (119) Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC-GTEI). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) (online). Disponible en URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics>. *Internet* [serial online] 2014; Consultado el 25/02/2014.
- (120) Lopez-Pueyo MJ, Olaechea-Astigarraga P, Palomar-Martinez M, Insausti-Ordenana J, Alvarez-Lerma F. Quality control of the surveillance programme of ICU-acquired infection (ENVIN-HELICS registry) in Spain. *J Hosp Infect* 2013;84:126-131.

- (121) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
- (122) Stevens V, Lodise TP, Tsuji B et al. The utility of acute physiology and chronic health evaluation II scores for prediction of mortality among intensive care unit (ICU) and non-ICU patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:558-564.
- (123) Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. National Healthcare Safety Network. CDC / NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections (online). Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/nhsn/LTACH/mdro-cdi/index.html>. *Internet* [serial online] 2013; Publicado 05/02/2013. Última revisión 18/02/2014. Consultado el 23/02/2014.
- (124) Robicsek A, Beaumont JL, Wright MO, Thomson RB, Jr., Kaul KL, Peterson LR. Electronic prediction rules for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:9-19.
- (125) Harbarth S, Sax H, Fankhauser-Rodriguez C, Schrenzel J, Agostinho A, Pittet D. Evaluating the probability of previously unknown carriage of MRSA at hospital admission. *Am J Med* 2006;119:275-23.
- (126) Pan A, Lee A, Cooper B et al. Risk factors for previously unknown methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on admission to 13 surgical wards in Europe. *J Hosp Infect* 2013;83:107-113.
- (127) Huang SS, Rifas-Shiman SL, Warren DK et al. Improving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance and reporting in intensive care units. *J Infect Dis* 2007;195:330-338.
- (128) Hanberger H, Gill H, Njimi H, Walther S, Vincent J. Prevalence of infections among patients admitted to ICUs in Nordic countries and the Netherlands in comparison with Mediterranean countries: a report from the EPIC II study. *Crit Care* 2010;14:60.
- (129) Lin MY, Hayden MK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococcus*: recognition and prevention in intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38:S335-S344.
- (130) European Center for Disease and Control (ECDC). European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Disponible en URL: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance\\_reports/arhai/Pages/arhai.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/arhai/Pages/arhai.aspx). *Internet* [serial online] 2013; Consultado el 1/10/2014.
- (131) Gonzalez-Castillo J, Cenci C, Rodriguez-Adrada E et al. Infección por *Staphylococcus aureus* y factores asociados con la resistencia a metilicina en un servicio de urgencias hospitalario. Infección por *Staphylococcus aureus* y factores asociados con la resistencia a metilicina en un servicio de urgencias hospitalario. [*Staphylococcus aureus* infections and factors associated with resistance to methicillin in a hospital emergency department]. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:337-345.
- (132) Jarvis WR, Jarvis AA, Chinn RY. National prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in inpatients at United States health care facilities, 2010. *Am J Infect Control* 2012;40:194-200.



- (133) Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Informe EPINE 1990-2011. Disponible en URL: <http://hws.vhebron.net/epine/>. *Internet* [serial online] 2013; Consultado el 06/06/2013.
- (134) Krankenhaus Infektions Surveillance System (KISS) de Alemania (componente ITS-Kiss dedicado a UCI. Disponible en URL: [www.nrz-hygiene.de](http://www.nrz-hygiene.de). *Internet* [serial online] 2011; Publicado 23/05/2011. Consultado el 20/05/2013.
- (135) Reseau Alerte Investigation Surveillance des Infections (RAISIN) de Francia. Disponible en URL: <http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA.htm>. *Internet* [serial online] 2011; Publicado 01/2011. Consultado el 26/05/2014.
- (136) Institut Scientifique de Santé Publique et surveillance Infections liées aux soins (NSIH) de Bélgica. Disponible en URL: [http://www.nsih.be/surv\\_icu/download\\_fr.asp](http://www.nsih.be/surv_icu/download_fr.asp). *Internet* [serial online] 2012; Publicado 30/07/2012. Consultado el 26/05/2014.
- (137) Hanberger H, Walther S, Leone M et al. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:331-335.
- (138) Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-2329.
- (139) Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, Kuppermann N, Uleryk EM, Parkin PC. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:e666-e677.
- (140) Cardoso T, Ribeiro O, Aragao IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis* 2012;12:375.
- (141) Harbarth S, Sax H, Uckay I et al. A predictive model for identifying surgical patients at risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage on admission. *J Am Coll Surg* 2008;207:683-689.
- (142) Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2008;168:2205-2210.
- (143) Torre-Cisneros J, Tejero GR, Natera KC et al. Factores de riesgo de neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. [Risk factors of nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Med Clin (Barc)* 2012;138:99-106.
- (144) Jinno S, Chang S, Donskey CJ. A negative nares screen in combination with absence of clinical risk factors can be used to identify patients with very low likelihood of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a Veterans Affairs hospital. *Am J Infect Control* 2012;40:782-786.
- (145) Minhas P, Perl TM, Carroll KC et al. Risk factors for positive admission surveillance cultures for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci in a neurocritical care unit. *Crit Care Med* 2011;39:2322-2329.
- (146) Haley CC, Mittal D, Laviolette A, Jannapureddy S, Parvez N, Haley RW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission:

- multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. *J Clin Microbiol* 2007;45:3031-3038.
- (147) Hsu CC, Lin YE, Chen YS, Liu YC, Muder RR. Validation study of artificial neural network models for prediction of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:607-614.
- (148) Ziakas PD, Anagnostou T, Mylonakis E. The Prevalence and Significance of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization at Admission in the General ICU Setting: A Meta-Analysis of Published Studies\*. *Crit Care Med* 2014;42:433-444.
- (149) Huang SS, Labus BJ, Samuel MC, Wan DT, Reingold AL. Antibiotic resistance patterns of bacterial isolates from blood in San Francisco County, California, 1996-1999. *Emerg Infect Dis* 2002;8:195-201.
- (150) Paul M, Kariv G, Goldberg E et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2658-2665.
- (151) Wang J, Wang M, Huang Y et al. Colonization pressure adjusted by degree of environmental contamination: a better indicator for predicting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition. *Am J Infect Control* 2011;39:763-769.
- (152) Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, Reilly J. Should healthcare workers be screened routinely for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A review of the evidence. *J Hosp Infect* 2011;77:285-289.
- (153) Dulon M, Haamann F, Peters C, Schablon A, Nienhaus A. MRSA prevalence in European healthcare settings: a review. *BMC Infect Dis* 2011;11:138.
- (154) Chen LF. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 50 years of a superbug. *Am J Infect Control* 2012.
- (155) Van Rijen MM, Kluytmans JA. Adjustment of the MRSA Search and Destroy policy for outpatients in the Netherlands: a prospective cohort study with repeated prevalence measurements. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3:3.
- (156) Klein EY, Sun L, Smith DL, Laxminarayan R. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: a national observational study. *Am J Epidemiol* 2013;177:666-674.
- (157) Casado-Verrier B, Gomez-Fernandez C, Pano-Pardo JR et al. Prevalencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidas por SARM Comunitario en Madrid. [Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in Madrid: prevalence study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:300-306.
- (158) Eells SJ, McKinnell JA, Wang AA et al. A comparison of clinical outcomes between healthcare-associated infections due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and healthcare-associated methicillin-resistant *S. aureus* strains. *Epidemiol Infect* 2013;141:2140-2148.
- (159) Lekkerkerk WS, van Genderen PJ, Severin JA, Peper JP, Storm EF, Vos MC. Seafarers: a new risk group for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Euro Surveill* 2013;18.

- (160) Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. *Clin Infect Dis* 2012;54:193-198.
- (161) Riedel S, Von SD, Richardson K et al. Development of a prediction rule for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococcus* carriage in a Veterans Affairs Medical Center population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:969-971.
- (162) Pita S, Pértegas S. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria* 2003;10:120-124.
- (163) Van GJ, Florence E, Van den Ende J. Validation of clinical scores for risk assessment. *Clin Infect Dis* 2012;54:1520-1521.
- (164) Evans RS, Wallace CJ, Lloyd JF et al. Rapid identification of hospitalized patients at high risk for MRSA carriage. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15:506-512.
- (165) Robinson JO, Phillips M, Christiansen KJ, Pearson JC, Coombs GW, Murray RJ. Knowing prior methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection or colonization status increases the empirical use of glycopeptides in MRSA bacteraemia and may decrease mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013;20:530-5.
- (166) Skyman E, Bergbom I, Lindahl B et al. Notification card to alert for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is stigmatizing from the patient's point of view. *Scand J Infect Dis* 2014;46:440-446.
- (167) Manzur A, Pujol M. Impacto y control de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en los centros de larga estancia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43:235-238.
- (168) Serrano M, Barcenilla F, Limon E. [Nosocomial infections in long-term health care facilities]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:191-198.
- (169) Bouza E, Giannella M, Bunsow E et al. Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J Hosp Infect* 2012;80:150-155.
- (170) Doménech JM, Navarro JB. Regresión logística binaria, multinomial, de poisson y binomial negativa. 7ªed. Barcelona; Editorial Signo. 2014;pág 219.
- (171) de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1598-1605.
- (172) Zilberberg MD, Shorr AF. Impact of prior probabilities of MRSA as an infectious agent on the accuracy of the emerging molecular diagnostic tests: a model simulation. *BMJ Open* 2012;2:e001804. doi:10.1136/bmjopen-2012-001804.
- (173) Furuno JP, McGregor JC, Harris AD et al. Identifying groups at high risk for carriage of antibiotic-resistant bacteria. *Arch Intern Med* 2006;166:580-585.
- (174) Laurent F, Chardon H, Haenni M et al. MRSA harboring mecA variant gene mecC, France. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1465-1467.

- (175) Bartels MD, Boye K, Rohde SM et al. A common variant of staphylococcal cassette chromosome mec type IVa in isolates from Copenhagen, Denmark, is not detected by the BD GeneOhm methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* assay. *J Clin Microbiol* 2009;47:1524-1527.
- (176) Polisena J, Chen S, Cimon K, McGill S, Forward K, Gardam M. Clinical effectiveness of rapid tests for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized patients: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;11:336.
- (177) Vera Artázcoz P. *Indicadores de calidad y de uso de antimicrobianos en pacientes críticos [tesis doctoral]*. [ Universidad Autónoma de Barcelona.Servicio de Publicaciones; 2012.
- (178) Hubner C, Hubner NO, Hopert K, Maletzki S, Flessa S. Analysis of MRSA-attributed costs of hospitalized patients in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1817-22.
- (179) Centers for Medicare & Medicaid Services. Hospital-Acquired Conditions (Present on Admission Indicator). Disponible en URL:<http://www.cms.gov/HospitalAcqCond>. *Internet* [serial online] 2014; Publicado 10/02/2014. Última revisión 10/02/2014. Consultado el 23/02/2014.
- (180) Boyer AF, Kollef MH. Prevention and Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in the ICU: A Process of Care That Should Be Considered Mandatory. *Crit Care Med* 2014;42:477-480.
- (181) Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). Política pública. Mapas legislativos. Disponible en URL: <http://apic.org/Advocacy/Legislative-Map/Issue-by-legislation>. *Internet* [serial online] 2014; Última actualización 21/04/2011. Consultado el 17/11/2013.
- (182) Kavanagh KT, Saman DM, Yu Y. A perspective on how the united states fell behind Northern Europe in the battle against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5789-5791.
- (183) Jain R, Kralovic SM, Evans ME et al. Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2011;364:1419-1430.
- (184) Robicsek A, Beaumont JL, Paule SM et al. Universal surveillance for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 3 affiliated hospitals. *Ann Intern Med* 2008;148:409-418.
- (185) Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J et al. Universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA* 2008;299:1149-1157.
- (186) Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med* 2011;364:1407-1418.
- (187) Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA* 2003;290:1899-1905.
- (188) Catalano G, Houston SH, Catalano MC et al. Anxiety and depression in hospitalized patients in resistant organism isolation. *South Med J* 2003;96:141-145.
- (189) Zahar JR, Garrouste-Org, Vesin A et al. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med* 2013;39:2153-2160.

- (190) Batra R, Eziefula AC, Wyncoll D, Edgeworth J. Throat and rectal swabs may have an important role in MRSA screening of critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1703-1706.
- (191) Robotham JV, Graves N, Cookson BD et al. Screening, isolation, and decolonisation strategies in the control of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units: cost effectiveness evaluation. *BMJ* 2011;343:d5694 doi: 10.1136/bmj.d5694.
- (192) Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, Ferreira G, Foreman MG, D'Agata EM. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37:1629-1638.
- (193) Edmond MB, Wenzel RP. Screening inpatients for MRSA--case closed. *N Engl J Med* 2013;368:2314-2315.
- (194) Schlett CD, Millar EV, Crawford KB et al. Prevalence of Chlorhexidine-resistant Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Following Prolonged Exposure. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4404-10.
- (195) Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
- (196) Nseir S, Di PC, Diarra M et al. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study. *Crit Care Med* 2007;35:1318-1323.
- (197) Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? *Virulence* 2013;4:172-184.
- (198) European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency (ECDC/EMA). Joint technical report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm:ECDC/EMA; 2009. Disponible en URL:[http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf). *Internet* [serial online] 2009; Publicado: 17/09/2009. Consultado el 03/03/2013.
- (199) Alvarez-Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2012;72:447-470.
- (200) Roberts RR, Hota B, Ahmad I et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009;49:1175-1184.
- (201) Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. [Epidemiology and impact of nosocomial infections]. *Med Intensiva* 2010;34:256-267.
- (202) COMISION EUROPEA: Report from the Commission to the Council on the basis of Member States' reports on the implementation of the Council Recommendation (2009/C 151/01) on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Disponible en URL: [http://ec.europa.eu/health/patient\\_safety/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/patient_safety/policy/index_en.htm). *Internet* [serial online] 2012; Publicado: 13/11/2012. Consultado el 11/03/2013.

- (203) Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002;136:834-844.
- (204) Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care* 2010;14:R20.
- (205) Drinka P, Niederman MS, El-Solh AA, Crnich CJ. Assessment of risk factors for multi-drug resistant organisms to guide empiric antibiotic selection in long term care: a dilemma. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:321-325.
- (206) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- (207) Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM et al. Epidemiology and Predictors of Multidrug-Resistant Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:5262-5268.
- (208) Nseir S, Grailles G, Soury-Lavergne A, Minacori F, Alves I, Durocher A. Accuracy of American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America criteria in predicting infection or colonization with multidrug-resistant bacteria at intensive-care unit admission. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:902-908.
- (209) Seguin P, Fedun Y, Laviolle B, Nessler N, Donnio PY, Malledant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:342-346.
- (210) Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:87-93.
- (211) Xie J, Ma X, Huang Y et al. Value of American Thoracic Society guidelines in predicting infection or colonization with multidrug-resistant organisms in critically ill patients. *PLoS One* 2014;9:e89687.
- (212) Tojo M, Fujita T, Ainoda Y et al. Evaluation of an automated rapid diagnostic assay for detection of Gram-negative bacteria and their drug-resistance genes in positive blood cultures. *PLoS One* 2014;9:e94064.
- (213) Diekema DJ, Pfaller MA. Rapid detection of antibiotic-resistant organism carriage for infection prevention. *Clin Infect Dis* 2013;56:1614-1620.







# **INDICE DE TABLAS**

---



Tabla 1: Mecanismos de Resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> frente a los principales antimicrobianos (reproducido, traducido y modificado de <sup>2</sup> y Oxford University Press en nombre de la IDSA, con permiso). .....	59
Tabla 2: Principales Factores de Riesgo para Colonización / Infección por SARM descritos en la literatura (multivariable o caso-control). Para cada factor se describe el número de veces en los que se repite así como las referencias bibliográficas .....	81
Tabla 3: UCI participantes en el ENVIN-Helics .....	93
Tabla 4: Patologías codificadas en el estudio ENVIN-HELICS .....	97
Tabla 5: Nº de UCI y hospitales participantes en el estudio ENVIN-HELICS .....	112
Tabla 6: Nº de pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS y su distribución autonómica por años .....	113
Tabla 7: Estadísticos por años para la variable EDAD .....	114
Tabla 8: Descriptivo de las variables SEXO y ENFERMEDAD DE BASE de todos los pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS .....	115
Tabla 9: Descriptivo de la variable APACHE II de todos los pacientes incluidos en el estudio ENVIN-HELICS. Se describen los estadísticos por años para la variable APACHE II .....	116
Tabla 10: Distribución de las estancias medias por años .....	115
Tabla 11: Descriptivo de los factores de riesgo para SARM en el global del estudio (2006-2010). (1/3) .....	117
Tabla 12: Descriptivo de los factores de riesgo para SARM en el global del estudio (2006-2010). (2/3) .....	118
Tabla 13: Descriptivo de los factores de riesgo para SARM en el global del estudio (2006-2010). (3/3) .....	119
Tabla 14: Distribución autonómica de las Infecciones por SARM frente al total de infecciones por <i>S.aureus</i> año 2010 .....	122
Tabla 15: Análisis Univariante - Comunidades Autónomas año 2010 .....	123
Tabla 16: Análisis univariable de la mortalidad en los C/I por SARM en los dos últimos años del estudio .....	124
Tabla 17: Distribución anual y autonómica de la Incidencia Acumulada de Colonización/Infección por SARM (ver mapas en la página siguiente).....	125
Tabla 18: Diferencias entre los colonizados e infectados por SARM y aquellos pacientes que no lo está con respecto a las variables edad, sexo, estancia y APACHE. Años 2006-2010 .....	128
Tabla 19: Análisis Univariable de las variables a estudio (1/4). .....	129
Tabla 20: Análisis Univariable de las variables a estudio (2/4) .....	130
Tabla 21: Análisis Univariable de las variables a estudio (3/4). .....	131
Tabla 22: Análisis Univariable de las variables a estudio (4/4). .....	132
Tabla 23: Análisis Multivariable sobre los factores de riesgo de fácil obtención al ingreso en UCI. Años 2006-2010 (1/2).....	134
Tabla 24 : Análisis Multivariable sobre los factores de riesgo de fácil obtención al ingreso en UCI. Años 2006-2010 (2/2).....	135
Tabla 25 : Análisis Multivariable sobre los factores de riesgo de fácil obtención al ingreso en UCI. Años 2006-2010: Variables significativas que finalmente permanecen en el modelo. ....	136
Tabla 26: Número de pacientes C/I de forma simultánea por SARM y otro multirresistente en el global del estudio .....	137
Tabla 27: Número de pacientes colonizados o infectados de forma simultánea por SARM y otro multirresistente por años .....	138
Tabla 28: Análisis Univariable: riesgo de, estando C/I por otros multirresistentes, estarlo también por SARM.....	139
Tabla 29: Pacientes colonizados o infectados por SARM y otros multirresistentes, en el momento del ingreso en UCI.....	140
Tabla 30: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio (1/4) .....	142
Tabla 31: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio (2/4) .....	143
Tabla 32: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio (3/4) .....	144
Tabla 33: Comparación entre las poblaciones de análisis y validación entre las variables a estudio (4/4) .....	145
Tabla 34: Análisis Univariable diferencias entre los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (1/3)* .....	147

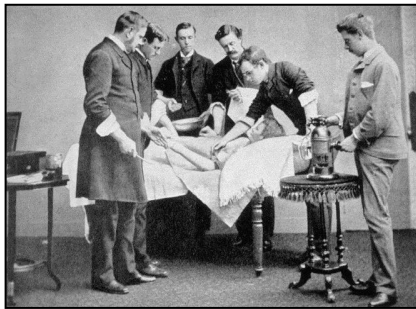
Tabla 35: Análisis Univariable diferencias entre los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (2/3)* .....	148
Tabla 36: Análisis Univariable diferencias entre los pacientes colonizados o infectados por SARM al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (3/3)* .....	149
Tabla 37: Modelo Predictivo Simple para SARM .....	150
Tabla 38: Modelo Predictivo Completo para SARM.....	151
Tabla 39: Validación de modelo simple para la predicción del SARM .....	153
Tabla 40: Recuento de pacientes colonizados o infectados por algún multirresistente según sea previa al ingreso o adquirida durante la estancia en UCI.....	155
Tabla 41: Análisis Univariable: diferencias en las variables a estudio del entre los pacientes colonizados o infectados por cualquier PMR al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (1/3)* .....	157
Tabla 42: Análisis Univariable: diferencias en las variables a estudio del entre los pacientes colonizados o infectados por cualquier PMR al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (2/3)* .....	158
Tabla 43: Análisis Univariable: diferencias en las variables a estudio del entre los pacientes colonizados o infectados por cualquier PMR al ingreso y resto de pacientes del año 2010 (3/3)* .....	159
Tabla 44: Modelo Predictivo Simple para PMR .....	160
Tabla 45: Modelo Predictivo Completo para PMR.....	161
Tabla 46: Validación de modelo simple para la predicción del SARM .....	163
Tabla 47: Datos demográficos de los años 2009 y 2010 del Estudio EARSS.....	171
Tabla 48: Porcentaje de SARM en las infecciones por <i>S.aureus</i> (estafilococos aislados en cultivos clínicos, excluyendo las colonizaciones).....	172
Tabla 49: Principales variables relativas a los estudios APIC y ENVIN (incluyendo pacientes tanto colonizados como infectados por SARM.....	173
Tabla 50: Comparativa de la proporción de SARM en el ENVIN-UCI con los principales registros europeos.....	174
Tabla 51: Principales variables del estudio EPIC II y su correspondencia en el registro ENVIN-HELICS .....	175
Tabla 52: Resumen de las características de algunos de los principales modelos descriptivos publicados en la literatura.....	202
Tabla 53: Diferencias fundamentales entre la presente tesis doctoral y los estudios sobre factores de riesgo para SARM en UCI. ....	203
Tabla 54: Efecto del tratamiento antiséptico: crecimiento de cepas de SARM tras realizar un examen abdominal sin guantes a un paciente portador (izqda). En la otra imagen, mismo examen tras limpieza de la mano con antiséptico (dcha). ....	219
Tabla 55: Coexistencia del SARM con otros multirresistentes en el estudio EPIC-II y el registro ENVIN-HELICS .....	224

# ICONOGRAFÍA

---



IMAGEN Portada

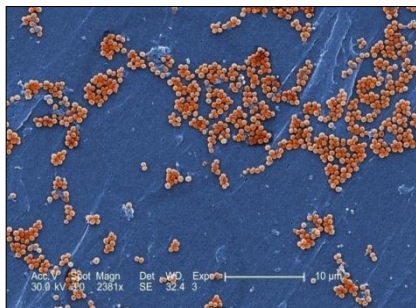


- Imagen de una intervención quirúrgica, incluyendo a Sir Alexander Ogston (4º por la izquierda). (Finales del siglo XIX, principios del siglo XX).

- Surgeons' Hall Museum. Royal College of Surgeons of Edinburgh. Nicolson Street. Edinburgh. UK. EH8 9DW.

- **Publicado en:** "Newsom SWB. *Journal of Hospital Infection*.2003;55:246–253", con permiso del autor.

IMAGEN Nº:1  
PÁGINA Nº: 29



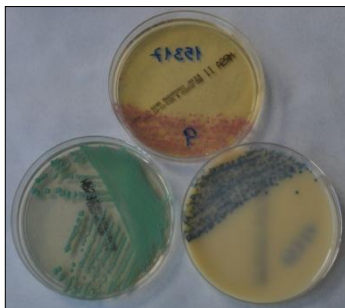
- *S. aureus* al microscopio electrónico de barrido (aumentado 2381x).

- **Archivo de origen:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 10048.jpg.

- **Disponible en:** [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Methicillin-resistant\\_Staphylococcus\\_aureus\\_10048.jpg](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:Methicillin-resistant_Staphylococcus_aureus_10048.jpg)

- **Licencia/autores:** Public Domain Contributors: CDC / Jeff Hageman, M.H.S. / Janice Haney Carr.

IMAGEN Nº:2  
PÁGINA Nº: 31



- Placas cromogénicas para detección de SARM.

- **Licencia/autores:** fondo iconográfico propio: el autor y el Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario de Burgos.

IMAGEN Nº: 3  
PÁGINA Nº: 32



- PCR en tiempo real para la detección DE SARM.

- **Licencia/autores:** fondo iconográfico propio: el autor y el Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario de Burgos.

IMAGEN Nº: 4  
PÁGINA Nº: 35



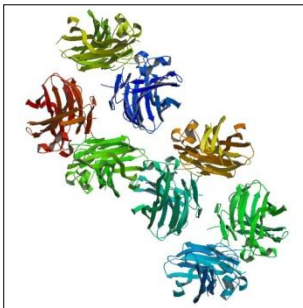
*Hemólisis por Staphylococcus aureus.*

- **Archivo de origen:** *Hemolisis por Staphylococcus aureus.jpg*.

- **Disponible en:** [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hemolisis\\_por\\_Staphylococcus\\_aureus.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hemolisis_por_Staphylococcus_aureus.jpg).

- **Licencia/autores:** *Creative Commons Attribution 2.0 Generic License.*  
*Contributors: adonofrio [www.biology101.org].*

IMAGEN Nº: 5  
PÁGINA Nº: 36



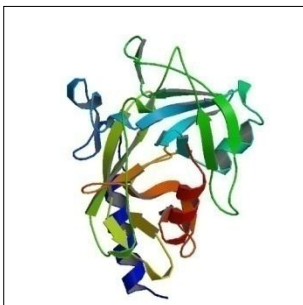
- *Estructura de la Leucocidina Pantón-Valentine del Staphylococcus aureus.*

- **Archivo de origen:** *Structure of the panton-valentine leucocidin S component from S. aureus.*

- **Disponible en:** [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). DOI:10.2210/pdb1t5r/pdb.

- **Publicado en:** *Published in Guillet V, Roblin P, Werner S, Coraiola M, Menestrina G, Monteil H, Prévost G, Mourey L. Crystal structure of leucotoxin S component: new insight into the Staphylococcal beta-barrel pore-forming toxins. J Biol Chem. 2004 Sep 24;279(39):41028-37, de acuerdo con licencia.*

IMAGEN Nº: 6  
PÁGINA Nº: 36



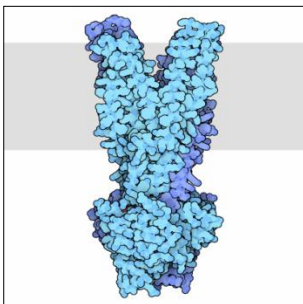
- *Toxina Exfoliativa A*

- **Archivo de origen:** *EXFOLIATIVE TOXIN A.*

- **Disponible en:** [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). DOI:10.2210/pdb1exf/pdb.

- **Publicado en:** *Vath GM, Earhart CA, Rago JV, Kim MH, Bohach GA, Schlievert PM, Ohlendorf DH. The structure of the superantigen exfoliative toxin A suggests a novel regulation as a serine protease. Biochemistry. 1997 Feb 18;36(7):1559-66, de acuerdo con licencia.*

IMAGEN Nº: 7  
PÁGINA Nº: 39



- *Bomba / Transportador de fármaco en Staphylococcus (Sav1866): conformada por dos subunidades idénticas, que dejan un túnel en su interior que se abre en presencia del fármaco, sacándolo fuera de la célula.*

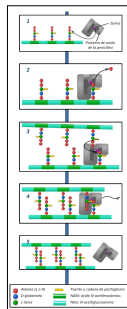
- **Archivo de origen:** *Sav1866 from PDB entry 2onj*

- **Disponible en:** [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org). DOI: 10.2210/rcsb\_pdb/mom\_2007\_11

- **Licencia/autores:** *November 2007 Molecule of the Month by David Goodsell, de acuerdo con licencia.*

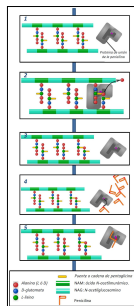


IMAGEN Nº: 8  
PÁGINA Nº: 40



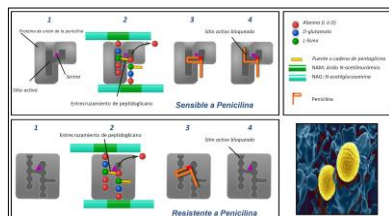
- Mecanismo de acción de la PBP normo-funcionante
- **Archivo de origen:** modificado de PBP catalysis.svg
- **Disponible en:** [http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:PBP\\_catalysis.svg](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=File:PBP_catalysis.svg)
- **Licencia/autores:** Creative Commons Attribution 3.0 Contributors: Mcstrother

IMAGEN Nº: 9  
PÁGINA Nº: 41



- Mecanismo de acción de la PBP normo-funcionante
- **Archivo de origen:** modificado de Penicillin inhibition.svg
- **Disponible en:** [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Penicillin\\_inhibition.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Penicillin_inhibition.svg)
- **Licencia/autores:** Creative Commons Attribution 3.0 Contributors: Mcstrother

IMAGEN Nº: 10  
PÁGINA Nº: 43



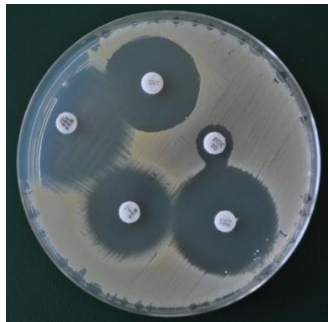
- Mecanismo de resistencia a la penicilina
- **Archivo de origen:** modificado de MecA Resistance.svg
- **Disponible en:** [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:MecA\\_Resistance.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:MecA_Resistance.svg)
- **Licencia/autores:** Creative Commons Attribution 3.0 Contributors: Mcstrother

IMAGEN Nº: 11  
PÁGINA Nº: 44



- MICRODILUCIÓN EN PLACA. Crecimiento en los pozos de oxacilina (concentración de 0.25-0.5-1-2).
- **Licencia/autores:** fondo iconográfico propio: el autor y el Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario de Burgos.

IMAGEN Nº: 12  
PÁGINA Nº: 44

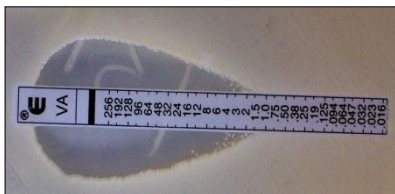


- PLACA MÜLLER-HINTON PARA ANTIBIOGRAMA (DIFUSIÓN EN DISCO)

SXT: cotrimoxazol                      FD: ácido fusídico  
MUP: mupirocina                      FOX: ceftioxina

- **Licencia/autores:** fondo iconográfico propio: el autor y el Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario de Burgos.

IMAGEN Nº: 13  
PÁGINA Nº: 45



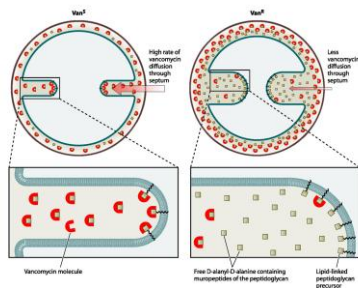
- E-test en *Staphylococcus aureus* para vancomicina

- **Archivo de origen:** Etest Vancomycin S aureus.jpg

- **Disponible en:** [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Etest\\_Vancomycin\\_S\\_aureus.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Etest_Vancomycin_S_aureus.jpg)

- **Licencia/autores:** Public domain by its author, Microrao, JMMMC, Davangere, Karnataka, India, who grants anyone the right to use this work

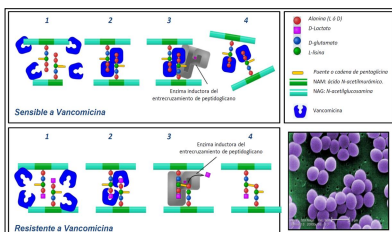
IMAGEN Nº: 14  
PÁGINA Nº: 47



- **Mecanismo de resistencia a la vancomicina:** la actividad de vancomicina en el septo de división y los cambios asociados al fenotipo VISA.

- **Publicado en:** Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):99-139, con permiso del autor.

IMAGEN Nº: 15  
PÁGINA Nº: 48



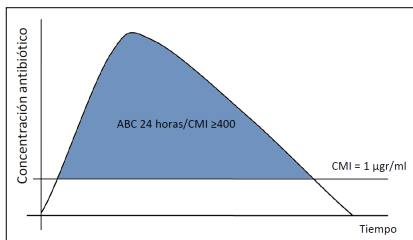
- **Mecanismo de resistencia a la vancomicina**

- **Archivo de origen:** modificado de Vancomycin resistance.svg

- **Disponible en:** [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vancomycin\\_resistance.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vancomycin_resistance.svg)

- **Licencia/autores:** Creative Commons Attribution 3.0 Contributors: Mcstrother

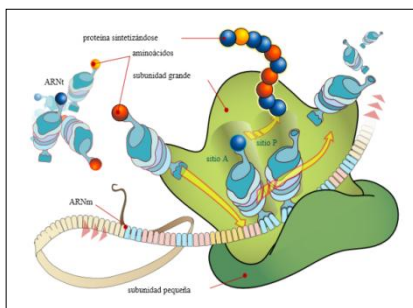
IMAGEN Nº: 16  
PÁGINA Nº: 51



- Área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria, cuyo valor se ha consensuado en  $(AUC/MIC) \geq 400$ , por parte de diversas sociedades científicas.

- **Licencia/autores:** fondo iconográfico propio: elaborado por el autor.

IMAGEN Nº: 17  
PÁGINA Nº: 54



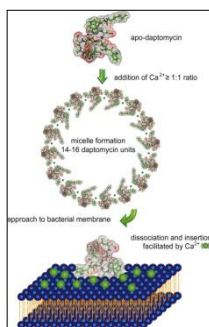
- Mecanismo de acción de linezolid: ocupa el sitio A y evita la unión con ARNt.

- **Archivo de origen:** Ribosome mRNA translation en.svg

- **Disponible en:** [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ribosome\\_mRNA\\_translation\\_en.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ribosome_mRNA_translation_en.svg)

- **Licencia/autores:** Public domain by its author, LadyofHats who grants anyone the right to use this work.

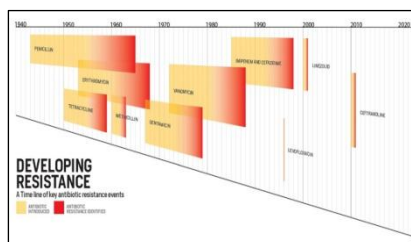
IMAGEN Nº: 18  
PÁGINA Nº: 56



- Mecanismo de acción propuesto para daptomicina

- **Publicado en:** Lars Robbel and Mohamed A. Marahiel. Daptomycin, a Bacterial Lipopeptide Synthesized by a Nonribosomal Machinery\*. J Biol Chem. 2010; 285(36): 27501–27508, con permiso del autor.

IMAGEN Nº: 19  
PÁGINA Nº: 60



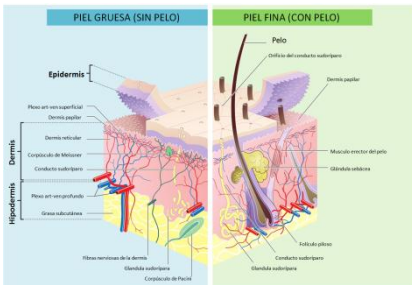
-Desarrollo de las resistencias a antimicrobianos

- **Archivo de origen:**

- **Disponible en:** <http://www.lakewoodamedex.com/#antimicrobials>

- **Licencia/autores:** con permiso del autor: Lakewood-Amedex, Inc. (gráfico) and United States Centers for Disease Control and Prevention (datos).

IMAGEN Nº: 20  
PÁGINA Nº: 66



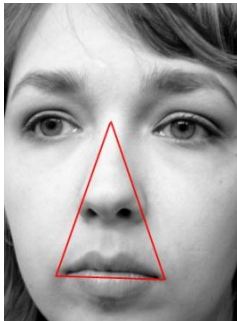
- Estructura de la piel humana

- **Archivo de origen:** Traducido de: *Skin layers.svg*.

- **Disponible en:** [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Skin\\_layers.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Skin_layers.svg)

- **Licencia/autores:** Creative Commons Attribution 3.0 Contributors: Madhero88 and M.Komorniczak.

IMAGEN Nº: 21  
PÁGINA Nº: 66



- Zona desde donde infecciones dérmicas pueden propagarse hacia SNC.

- **Archivo de origen:** *Danger triangle of the face diagram.jpg*.

- **Disponible en:** [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Danger\\_triangle\\_of\\_the\\_face\\_diagram.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Danger_triangle_of_the_face_diagram.jpg)

- **Licencia/autores:** Creative Commons Attribution-Share Alike 2.0 Generic license. Contributors: derivative work: pfctdayalise.

IMAGEN Nº: 22  
PÁGINA Nº: 67



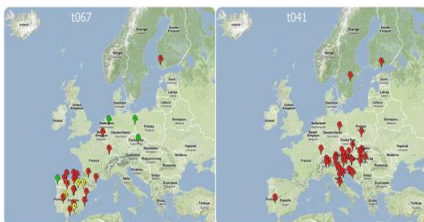
- Fascitis Necrosante en pierna izquierda

- **Archivo de origen:** *Necrotizing fasciitis left leg.JPG*.

- **Disponible en:** [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Necrotizing\\_fasciitis\\_left\\_leg.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Necrotizing_fasciitis_left_leg.JPG)

- **Licencia/autores:** Creative Commons Attribution 2.0 Generic license. Contributors: Piotr Smuszkiewicz, Iwona Trojanowska and Hanna Tomczak

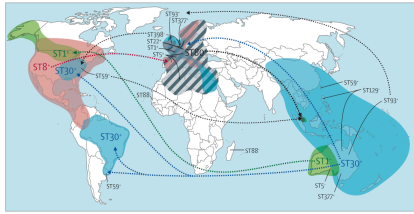
IMAGEN Nº: 23  
PÁGINA Nº: 75



- Localización de laboratorios aislando distintos tipos de SARM (verde), SARM (rojo) y mezcla de ambos (amarillo).

- **Publicado en:** Grundmann H, Aanensen DM, van den Wijngaard CC, Spratt BG, Harmsen D, Friedrich AW; European Staphylococcal Reference Laboratory Working Group. Geographic distribution of *Staphylococcus aureus* causing invasive infections in Europe: a molecular-epidemiological analysis. *PLoS Med*. 2010;7(1):e1000215, con permiso del autor.

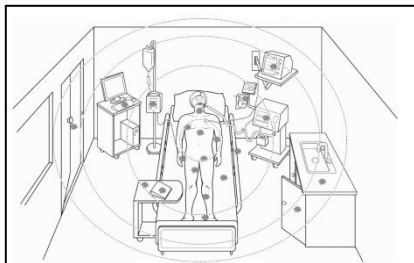
IMAGEN Nº: 24  
PÁGINA Nº: 75



- Distribución global del SARM comunitario, en el que se señalan las posibles rutas de diseminación de las distintas cepas.

- **Publicado en:** DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *S. aureus*. *Lancet* 2010; 375:1557-68, con permiso del autor.

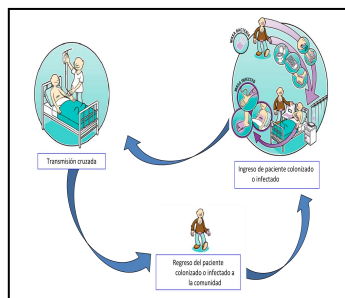
IMAGEN Nº: 25  
PÁGINA Nº: 77



- Principales localizaciones donde se suele detectar frecuentemente el SARM en UCI, con el paciente como principal reservorio y epicentro.

- **Publicado en:** Lin MY, Hayden MK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin resistant enterococcus: Recognition and prevention in intensive care units. *Crit Care med* 2010;38(8):s335-44, con permiso del autor.

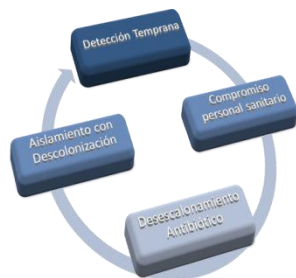
IMAGEN Nº: 26  
PÁGINA Nº: 78



- Estado de endemidad: flujo constante de multirresistentes en la unidad, contaminación cruzada, incorporación del multirresistente a la comunidad y reingreso hospitalario

- **Disponible en:** <http://www.infectionprotection.org.uk/stages/mrsa.html>, con permiso del autor.

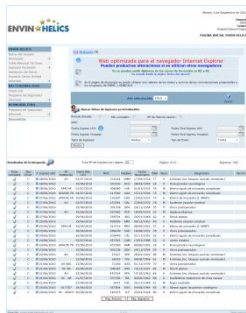
IMAGEN Nº: 27  
PÁGINA Nº: 79



- Principales medidas para el control epidemiológico del SARM en UCI.

- **Publicado en (modificado):** Humphreys H. Can we do better in controlling and preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit (ICU)? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(6):409-13. Epub 2008 Feb 13.

IMAGEN N°: 28  
PÁGINA N°: 90



- Página inicial del Registro ENVIN-HELICS..

- **Disponible en:** URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>.

IMAGEN N°: 29  
PÁGINA N°: 92



- Página para la Ficha de Ingreso del Registro ENVIN-HELICS..

- **Disponible en:** URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>.

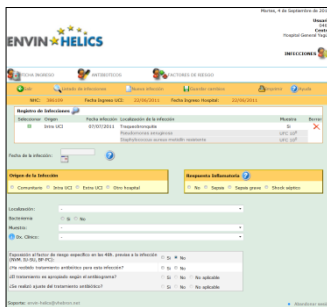
IMAGEN N°: 30  
PÁGINA N°: 102



- Página de registro de resistencia antibiótica para *S.aureus*.

- **Disponible en:** URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>.

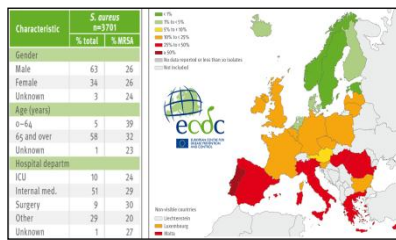
IMAGEN N°: 31  
PÁGINA N°: 104



- Página de registro de Infecciones en ENVIN-HELICS.

- **Disponible en:** URL: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>.

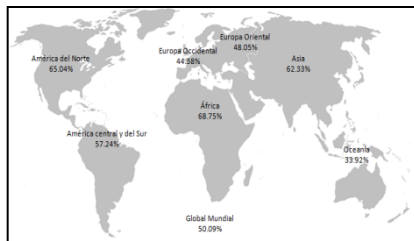
TABLA Nº: 47  
PÁGINA Nº: 171



- Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. European Centre for Disease Prevention and Control

- **Disponible en:** URL: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance\\_reports/arhai/Pages/arhai.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/arhai/Pages/arhai.aspx)

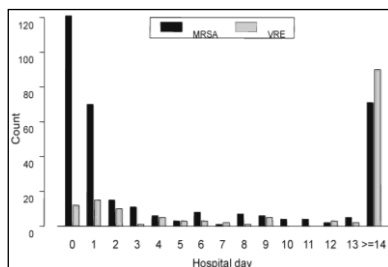
IMAGEN Nº: 54  
PÁGINA Nº: 174



- EPIC II - Distribución Mundial del porcentaje de infecciones por SARM frente al total de S.aureus..

- **Publicado en (modificado):** EPIC-II: Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009;302:2323-2329.

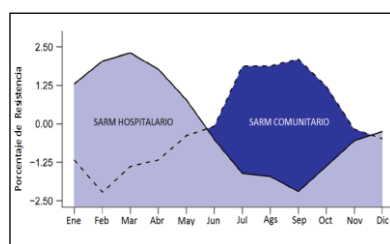
IMAGEN Nº: 55  
PÁGINA Nº: 179



- Distribución de los aislamientos de SARM y ERV según los días de estancia hospitalaria.

- **Publicado en:** Huang S, Labus BJ, Samuel MC, Wan DT, Reingold AL. Antibiotic Resistance Patterns of Bacterial Isolates from Blood in San Francisco County, California, 1996–1999. Emerging Infect Dis 2002;8(2):195-20.

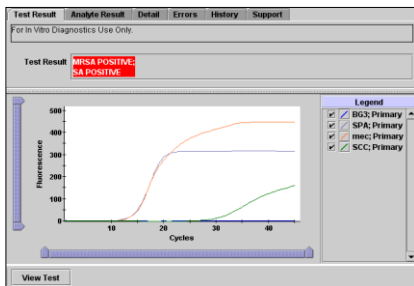
IMAGEN Nº: 56  
PÁGINA Nº: 183



- Estacionalidad en la infección por SARM en EEUU.

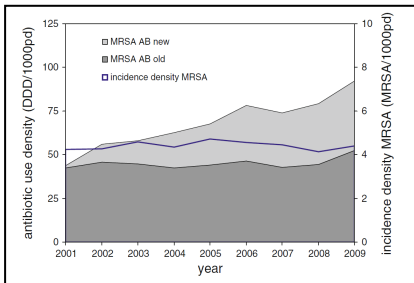
- **Publicado en:** Klein EY, Sun L, Smith DL, Laxminarayan R. The changing epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the United States: a national observational study. Am J Epidemiol. 2013 Apr 1;177(7):666-74., con permiso del Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, Inc.

IMAGEN Nº: 57  
PÁGINA Nº:207



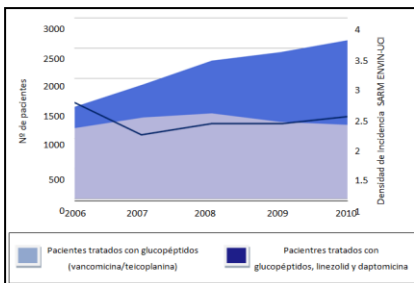
- PCR en tiempo real para la detección DE SARM (2).
- **Licencia/autores:** fondo iconográfico propio: el autor y el Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario de Burgos.

IMAGEN Nº: 58a  
PÁGINA Nº: 210



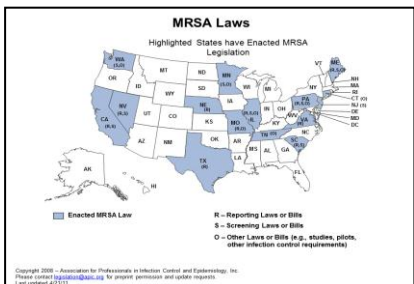
- Comparativa del consumo de clásicos y nuevos antimicrobianos frente a SARM en Alemania..
- **Publicado en:** Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Increasing consumption of MRSA-active drugs without increasing MRSA in German ICUs. *Intensive Care Med* 2011;37:1628-1632, con permiso de la editorial Springerlink.

IMAGEN Nº: 58b  
PÁGINA Nº: 210



- Comparativa del consumo de clásicos y nuevos antimicrobianos frente a SARM en las UCI españolas..
- **Publicado en:** Vera Artázcoz P. Indicadores de calidad y de uso de antimicrobianos en pacientes críticos [tesis doctoral]. [ Universidad Autónoma de Barcelona.Servicio de Publicaciones; 2012..

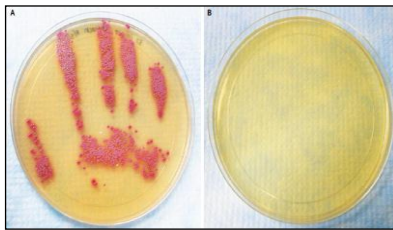
IMAGEN Nº: 59  
PÁGINA Nº: 212



- Estados que han promulgado medidas legislativas en cuanto al SARM.
- **Archivo de origen:** Traducido de: MRSA\_map.gif.
- **Disponible en:** [http://apic.org/Resource\\_/TinyMceFileManager/Advocacy-PDFs/MRSA\\_map.gif](http://apic.org/Resource_/TinyMceFileManager/Advocacy-PDFs/MRSA_map.gif)
- **Licencia/autores:** con permiso de APIC - Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology



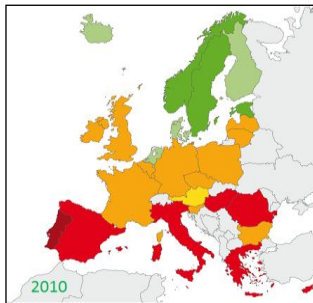
IMAGEN Nº: 60  
PÁGINA Nº: 218



- Efecto del tratamiento antiséptico: crecimiento de cepas de SARM

- **Publicado en:** Donskey CJ, Eckstein BC. Images in clinical medicine. The hands give it away. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):e3. doi: 10.1056/NEJMicm0707259, con permiso del autor.

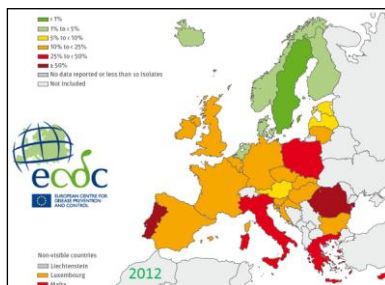
IMAGEN Nº: 61a  
PÁGINA Nº: 223



- *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. European Centre for Disease Prevention and Control*

- **Disponible en:** URL: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance\\_reports/arhai/Pages/arhai.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/arhai/Pages/arhai.aspx)

IMAGEN Nº: 61b  
PÁGINA Nº: 223



- *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. European Centre for Disease Prevention and Control*

- **Disponible en:** URL: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance\\_reports/arhai/Pages/arhai.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/arhai/Pages/arhai.aspx)

IMAGEN PORTADA



- *Medical illustration of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Centers for Disease Control and Prevention Newsroom*

- **Disponible en:** URL: <http://www.cdc.gov/media/subtopic/library/diseases.htm>





---

**Universidad de Valladolid**

**Universidad de Valladolid** - Plaza de Santa Cruz, 8 - 47002 Valladolid - ☎ 983 184277 - 📠 983 184481 - rectorado@uva.es - www.uva.es