



# Adquisición de infecciones por microorganismos resistentes en poblaciones especiales inmunodeprimidas ingresadas en UCI

Mariano Rinaudo

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

*A Emilce por confiar siempre en mí, y por ayudarme  
a llegar más allá de lo que creo...*



**ADQUISICIÓN DE INFECCIONES POR  
MICROORGANISMOS RESISTENTES EN  
POBLACIONES ESPECIALES INMUNODEPRIMIDAS  
INGRESADAS EN UCI**

TESIS PRESENTADA POR **MARIANO RINAUDO** PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
DOCTOR

**Directores:**

Dr. José María Nicolás

Dr. José A. Martínez

Dr. Pedro Castro

Barcelona 2014



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL**

El Dr. José María Nicolás Arfelis, jefe de sección y médico consultor senior del Área de Vigilancia Intensiva del Hospital Clínic de Barcelona

### **CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título "Adquisición de infecciones por microorganismos resistentes en poblaciones especiales inmunodeprimidas ingresadas en UCI", presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi supervisión. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firmo la presente en Barcelona, Julio de 2014.

Dr. José M. Nicolás



## **AUTORIZACIÓN DEL CODIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL**

El Dr. José Antonio Martínez-Martínez, médico consultor senior del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título "Adquisición de infecciones por microorganismos resistentes en poblaciones especiales inmunodeprimidas ingresadas en UCI", presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi supervisión. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firmo la presente en Barcelona, Julio de 2014.

Dr. José A. Martínez





## **AUTORIZACIÓN DEL CODIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL**

El Dr. Pedro Castro Rebollo, médico especialista senior del Área de Vigilancia Intensiva del Hospital Clínic de Barcelona

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título "Adquisición de infecciones por microorganismos resistentes en poblaciones especiales inmunodeprimidas ingresadas en UCI", presentada para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi supervisión. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia firmo la presente en Barcelona, Julio de 2014.

Dr. Pedro Castro



## **ÍNDICE**



<b>INDICE</b>	<b>11</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>15</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>19</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>27</b>
<b>1. Poblaciones especiales de pacientes inmunodeprimidos que requieren ingreso en UCI</b>	<b>29</b>
<b>1.1. Definición y tipos de Inmunosupresión.</b>	<b>29</b>
<b>1.2. Importancia de los pacientes inmunodeprimidos en las Unidades de Cuidados Intensivos</b>	<b>34</b>
<b>1.3. Pacientes Hemato-Oncológicos en las Unidades de Cuidados Intensivos</b>	<b>36</b>
1.3.1. Generalidades	36
1.3.2. Epidemiología y factores pronósticos de los pacientes hemato-oncológicos en la UCI	38
<b>1.4. Pacientes con infección por VIH en las Unidades de Cuidados Intensivos</b>	<b>41</b>
1.4.1. Generalidades	41
1.4.2. Epidemiología y factores pronósticos de los pacientes infectados por VIH en la UCI	43
<b>2. Infecciones por gérmenes resistentes en la UCI</b>	<b>47</b>
<b>2.1. Infección nosocomial. Definiciones</b>	<b>47</b>
<b>2.2. Microorganismos resistentes</b>	<b>49</b>
2.2.1. Definición	49
2.2.2. Mecanismos de resistencia	51
2.2.3. Epidemiología general de las infecciones por microorganismos resistentes	53

2.2.4. Epidemiología de las infecciones por microorganismos resistentes en la UCI	57
<b>3. Adquisición de infecciones por microorganismos resistentes en poblaciones especiales de pacientes inmunodeprimidos ingresados en la UCI</b>	<b>59</b>
3.1. <i>Generalidades. Infecciones e Inmunosupresión</i>	59
3.2. <i>Infecciones por microorganismos resistentes en pacientes críticos Hemato-Oncológicos</i>	61
3.3. <i>Infecciones por microorganismos resistentes en pacientes críticos infectados por VIH</i>	64
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>69</b>
Artículo 1: Hipótesis y Objetivos	71
Artículo 2: Hipótesis y Objetivos	73
<b>PUBLICACIONES ORIGINALES Y RESULTADOS</b>	<b>75</b>
<b>ARTÍCULO 1</b>	<b>79</b>
<b>ARTÍCULO 2</b>	<b>91</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>103</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>131</b>

## **AGRADECIMIENTOS**





*La finalización de esta Tesis Doctoral ha significado un largo viaje que comenzó uniendo dos continentes. Luego de alcanzar la meta, después de recorrer una larga distancia, no hay recompensa más grande que mirar hacia atrás y recordar a todos los seres queridos, mentores y amigos que me han ayudado a lo largo de todo este proyecto, a cumplir el objetivo. Puede que no hubiese llegado a donde estoy hoy, de no haber sido por el apoyo invaluable de los que voy a mencionar a continuación.*

*En primer lugar quisiera agradecer a mis padres que me enseñaron sobre el trabajo duro, la persistencia y la responsabilidad. Ambos siempre supieron ver lo mejor de mí, expresando lo orgullosos que estuvieron en cada paso de mi vida. Yo también estoy orgulloso de ellos y muy agradecido. Una mención especial para Emilce, que es mi musa inspiradora y mi motor, cuando creo que no puedo avanzar. A mi familia (hermanos, cuñados y sobrinos), que también contribuyeron soportando la distancia. A Mari, Eduardo, Andrea, Edu y Paula, seres queridos, que directa o indirectamente estuvieron a mi lado.*

*Me gustaría dar las gracias especialmente a los tres directores de esta tesis: al Dr. José María Nicolás, al Dr. José A. Martínez y al Dr. Pedro Castro por su papel fundamental en mi trabajo doctoral. A lo largo de mis*

*estudios, me han estado motivando, animando, y ayudando. El Dr. Nicolás, fue el primero en encender esa "chispa" del doctorado en mí, apoyándome y proporcionando conocimientos e ideas innovadoras que ayudaron al origen de esta tesis. Su rol de líder, me dio la libertad de hacer lo que quisiera, al tiempo que contribuyó con valiosa retroalimentación, consejos y aliento. Estoy muy agradecido al Dr. J.A. Martínez, que ha conocido la respuesta a cada pregunta y que siempre ha sido una gran ayuda, no importa la tarea o circunstancia. Gracias, usted es un destacado Director, del que he tenido la suerte conocer y aprender. Ya Pedro, mi "hermano", una excelente persona y profesional, mi ejemplo a seguir. Cuando me hice demasiado serio, su humor y ánimo positivo me permitió reír y mejorar mi perspectiva. Su flexibilidad y estímulo en la programación, el conocimiento inspirador, y su actitud tranquilizadora crearon una excelente relación de trabajo y un impulso para terminar el trabajo en el momento oportuno. Yo simplemente no puedo imaginar unos mejores directores de Tesis.*

*Además, dar las gracias a todos mis compañeros de trabajo (Gianluigi, Mauricio, Hugo) que prestaron apoyo excepcional durante este proceso.*

## **ABREVIATURAS**

<b>BLEE</b>	-lactamasas de espectro extendido
<b>CVC</b>	Catéter Venoso Central
<b>EPOC</b>	Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica
<b>ERV</b>	Enterococo Resistente a la Vancomicina
<b>IN</b>	Infección Nosocomial
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
<b>MMR</b>	Microorganismos Multirresistentes
<b>MRPR</b>	Microorganismos Resistentes o Potencialmente Resistentes
<b>PCP</b>	Neumonía por <i>Pneumocystis Jirovecii</i>
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>TAR</b>	Terapia antirretroviral
<b>TPH</b>	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VMI</b>	Ventilación Mecánica Invasiva
<b>VMNI</b>	Ventilación Mecánica No Invasiva



## **RESUMEN**



El riesgo de infección en cualquier ser humano depende, por un lado, de la intensidad de la exposición a microorganismos potencialmente patógenos y, por el otro, de la integridad de los mecanismos de defensa del huésped, incluidas las barreras anatómicas, la inmunidad humoral y la mediada por células. El estado de salud y la condición premórbida del paciente representan factores de riesgo adicionales al generar defectos cualitativos o cuantitativos en el funcionamiento de la respuesta inmune que pueden aumentar el riesgo de padecer diferentes tipos de infecciones. Ejemplo de ello son la diabetes mellitus o las enfermedades hepática, cardíaca o renal crónicas. Los pacientes con neoplasias son un ejemplo paradigmático, pues tienen un riesgo aumentado de infección debido a diferentes motivos: el daño a las barreras anatómicas es común después de la quimio o radioterapia o luego de procedimientos invasivos como son, por ejemplo, catéteres endovenosos o cirugías; además, la propia malignidad subyacente o las intervenciones terapéuticas inmunosupresoras (quimioterapia, corticosteroides y la radioterapia) son responsables de defectos inmunes. Por todo lo expuesto esta población de pacientes puede englobarse en el término inmunodeprimido.

Los inmunodeprimidos son un problema relevante de salud, debido al aumento de su prevalencia, y también por el alto consumo de recursos que suponen. Los pacientes inmunodeprimidos tienen mayor riesgo de enfermar y, consecuentemente, de requerir ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Dos de esas poblaciones, especialmente relevantes por el aumento de su incidencia y por sus potenciales complicaciones son los pacientes hemato-oncológicos y los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Cada vez con mayor frecuencia observamos en nuestra actividad diaria en UCI la necesidad de asistir a estos pacientes.



Los pacientes hospitalizados tienen riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales. Estas infecciones son relevantes por su potencial gravedad y el elevado coste que generan, sobre todo en el ámbito de la UCI. Una particularidad de estas infecciones es que, con frecuencia, son debidas a microorganismos multirresistentes (MMR), ya que el ingreso a estas unidades condiciona un cambio de la microflora endógena de los pacientes, provocando colonización por gérmenes del ámbito hospitalario, con una sensibilidad a antibióticos diferente.

Existe la sensación que los pacientes inmunodeprimidos críticos tienen un riesgo aumentado de presentar infecciones nosocomiales por MMR, así como de una peor evolución cuando las presentan. Sin embargo, hay pocos estudios que hayan analizado esta circunstancia. Esto resulta de interés pues serviría para elaborar guías y protocolos con la intención de determinar la mejor estrategia de uso de antibióticos, y establecer los factores potencialmente modificables para mejorar el pronóstico.

Por este motivo se planteó el desarrollo de esta Tesis Doctoral. En ella se incluyen dos trabajos que tienen como principales objetivos evaluar y comparar pacientes críticos con neoplasias malignas (hematológicas y nohematológicas) con aquellos sin neoplasia en términos de adquisición de MMR, infecciones y mortalidad (Artículo 1); y evaluar y comparar pacientes críticos infectados por el VIH con aquellos sin esta infección en los mismos términos (Artículo 2).

Para ello se realizó un estudio observacional, prospectivo de cohortes de pacientes ingresados en una UCI médica de ocho camas para adultos en un hospital universitario de 700 camas durante un período de 35 meses. Se obtuvieron frotis de fosas nasales, de faringe y de recto, y se recogieron cultivos de secreciones respiratorias dentro de las 48 h del ingreso y tres veces por semana a partir de entonces. Además se

obtuvieron otros cultivos según se considerara necesario por el médico tratante. Se recogieron también variables clínicas cuantitativas y cualitativas que se consideraron de importancia, como factores de riesgo o pronóstico, además de las escalas de gravedad al ingreso y durante la estancia en UCI. Se utilizó un análisis de regresión logística multivariante para evaluar la mortalidad en la UCI. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona.

Los principales resultados de ambos estudios demuestran que ambas poblaciones de pacientes críticos inmunodeprimidos (hemato-oncológicos o infectados por VIH) no parecen tener un mayor riesgo de adquisición de microorganismos resistentes o infecciones durante su estancia en UCI. Además, el pronóstico de su estancia en UCI no se relaciona con la adquisición de estos agentes patógenos o las infecciones adquiridas intra-UCI, ni tampoco con tener o no infección por VIH, sino a la gravedad de la enfermedad al ingreso y a la condición de tener una neoplasia hematológica.



## **INTRODUCCIÓN**



# 1. Poblaciones especiales de pacientes inmunodeprimidos que requieren ingreso en UCI

## 1.1. Definición y tipos de inmunosupresión

El sistema inmunitario está formado por los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo) y los secundarios (ganglios linfáticos y bazo), los cuales producen y activan todo el componente celular de la inmunidad (tanto innata como adaptativa): linfocitos T, linfocitos B, células presentadoras de antígenos (células dendríticas, monocitos y macrófagos) y células *Natural Killers*.

La inmunidad innata es la primera línea de defensa (luego de la piel y mucosa) de acción inmediata frente al agente infeccioso. No posee mecanismos específicos de reconocimiento del antígeno sino que tiene un desarrollo innato ante agentes infecciosos, y no genera memoria inmunológica. Sus principales componentes son células con capacidad de fagocitosis (monocitos-macrófagos, células dendríticas, granulocitos) y linfocitos *Natural Killers*, además de moléculas solubles como el complemento, las colectinas, la proteína C reactiva y otras pentraxinas, la proteína fijadora de lipopolisacárido, los péptidos antimicrobianos, las citoquinas y otros mediadores con actividad anti-infecciosa<sup>1</sup>.

La inmunidad adaptativa se caracteriza por una acción más tardía frente al agente infeccioso, y que posee mecanismos de reconocimiento específico de antígeno y desarrolla memoria inmunológica. Dentro de sus principales componentes encontramos los linfocitos B y T, además de moléculas solubles como los anticuerpos<sup>2</sup>.

La clasificación de la inmunidad en innata y adaptativa es de carácter académico y útil para la comprensión del proceso de reconocimiento y respuesta, pero en la

realidad biológica y clínica, ambos tipos de inmunidad se solapan y comparten mecanismos celulares y moleculares.

La inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, de la inmunidad humoral o celular, podría considerarse como inmunosupresión. Dicha alteración puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente (congénita o adquirida); o de forma intencional mediante el uso de medicamentos específicos llamados inmunosupresores que tienen el propósito de prevenir o tratar el rechazo de un trasplante o una enfermedad autoinmune; o como efecto colateral no deseable de otros tratamientos, como quimioterapia, radiación o cirugía (esplenectomía)<sup>3</sup>.

Un huésped inmunocomprometido es aquel que tiene inmunosupresión. Los pacientes también pueden considerarse inmunocomprometidos si tienen una ruptura de su piel o de las barreras de defensa de la mucosa que permiten que algún microorganismo pueda causar una infección local o sistémica<sup>4</sup>.

Las alteraciones de la inmunidad se pueden clasificar de diferentes maneras. Las principales serían las siguientes:

**A. En función de su origen y adquisición:**

**a. Inmunodeficiencias primarias:** De origen genético, se han descrito más de 100 estados distintos. La mayoría de ellos se reconocen durante la infancia; sin embargo, hasta un 40% se manifiesta en la adolescencia o la vida adulta.

**b. Inmunodeficiencias adquiridas:** Causadas por otra enfermedad como cáncer, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) u

otras enfermedades crónicas, o por la exposición a una sustancia química o un medicamento tóxico para el sistema inmunitario.

## **B. En función del grado de alteración de la inmunidad:**

Aunque en la práctica se utilizan como términos sinónimos, algunos autores<sup>5</sup> abogan por diferenciar el grado de alteración del sistema inmune en tres categorías diferentes:

**a. Paciente inmunocomprometido:** Aquel con enfermedad de base o comorbilidades causantes de leves alteraciones de su sistema inmunitario que conllevan un mayor riesgo ante los agentes infecciosos, como por ejemplo pacientes con diabetes mellitus, cirrosis hepática, malnutridos, ancianos o neonatos.

**b. Paciente inmunodeprimido:** Supone un escalón mayor en la afectación inmunitaria, englobando a aquellos con enfermedades agudas o crónicas que por sí mismas y/o por precisar de fármacos para su tratamiento que alteran los diferentes mecanismos inmunes, conllevan una depresión moderada del sistema inmunitario. Son ejemplos de pacientes inmunodeprimidos aquellos que padecen enfermedades autoinmunes y reciben corticoides, agentes inmunosupresores (ciclofosfamida, metotrexato, azatioprima) o nuevas terapias biológicas (anticuerpos monoclonales), y también los pacientes críticos, los grandes quemados o los pacientes oncológicos con cáncer sólido.

**c. Paciente inmunodeficiente:** Máximo escalón de afectación inmunitaria, al existir una inmunodeficiencia grave, congénita o adquirida, debida a la enfermedad subyacente o a los tratamientos de la misma, que



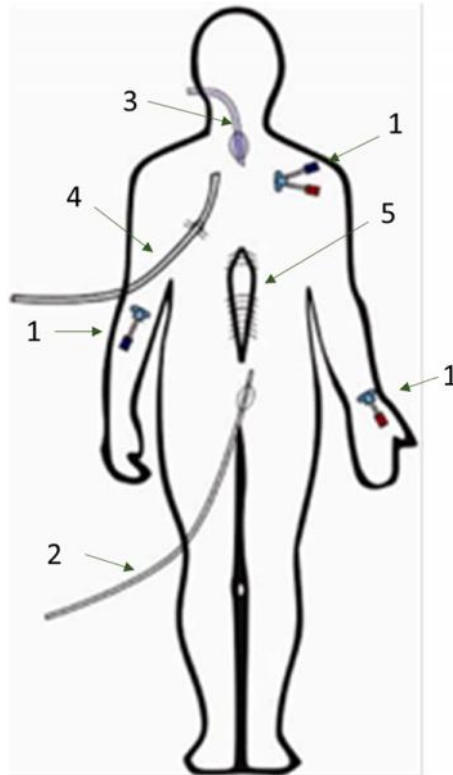
conlleven al fracaso total de los sistemas de defensa del individuo. Ejemplos serían los pacientes con inmunodeficiencias congénitas, infección por el VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), leucemias agudas en tratamiento de quimioterapia de inducción o consolidación, trasplante de órgano sólido y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

### **C. En función del mecanismo de defensa alterado**

No todos los mecanismos inmunitarios se afectan por igual en cada subgrupo de pacientes<sup>6</sup>.

#### **a. Alteraciones de los mecanismos de barrera y defensa**

**mucocutánea:** A menudo en relación a la presencia de cuerpos extraños. Ejemplos son las mucositis, catéteres vasculares, sondas urinarias o digestivas, cirugía previa, áreas de celulitis, lesiones dérmicas por quimio o radioterapia, intubación endotraqueal, y ventilación mecánica o traqueostomas (**Figura 1**).



**Figura 1:** Posibles formas de alteración de los mecanismos de barrera y defensa mucocutánea en un paciente crítico ingresado en Unidad de Cuidados Intensivos. 1. Catéteres vasculares (centrales y periféricos). 2. Sonda urinaria. 3. Tubo endotraqueal. 4. Drenajes. 5. Heridas quirúrgicas.

**b. Alteraciones cualitativas y cuantitativas de los leucocitos:**

Especialmente se refiere a la afectación de los neutrófilos o polimorfonucleares. Afectan la respuesta inmunitaria inmediata a las infecciones bacterianas y fúngicas y pueden provocar el desarrollo de abscesos recurrentes y neumonías graves. Posibles etiologías son la leucemia aguda, la quimioterapia o los defectos congénitos de la fagocitosis, así como la hiperglicemia y la acidosis metabólica.

**c. Defectos en la inmunidad celular:** Secundarios especialmente a alteraciones en los linfocitos T y el sistema monocito-macrófago. Los linfocitos T contribuyen a la destrucción de los patógenos intracelulares. Por ello, los pacientes con alteraciones en estas células pueden sufrir infecciones oportunistas como las causadas por *Pneumocystis jirovecii* o por criptococos. Pueden ser

secundarias, entre otras causas, al uso de inmunosupresores, el trasplante de órgano sólido o el, VIH.

**d. Defectos de la inmunidad humoral:** Por afectación, principalmente, de los linfocitos B y del bazo, con compromiso de la función inmunitaria derivada de las inmunoglobulinas y del sistema de factores del complemento. Los pacientes con este tipo de defecto por lo general sufren infecciones por microorganismos encapsulados (p. ej., *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). Los defectos primarios del sistema del complemento son muy infrecuentes. Los pacientes con este tipo de alteraciones pueden presentar infecciones recurrentes por bacterias piógenas (p. ej., bacterias encapsuladas, *Neisseria*). Las causas más comunes son el mieloma, leucemia linfática crónica, esplenectomizados o algunos trasplantados.

La **Tabla 1** resume las diferentes alteraciones inmunitarias y sus consecuencias patológicas.

## **1.2. Importancia de los pacientes inmunodeprimidos en las Unidades de Cuidados Intensivos**

La frecuencia de pacientes hospitalizados en general y en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) en particular con algún tipo de compromiso de sus defensas ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas<sup>7</sup>, de tal manera que es común que los médicos de las UCIs, tanto médicas como quirúrgicas, se enfrenten rutinariamente a pacientes inmunocomprometidos. De hecho, según los resultados de estudios multicéntricos americanos y europeos<sup>8,9</sup>, el porcentaje de pacientes inmunosuprimidos supone hasta el 8%-13% de los pacientes ingresados en UCI.

**Tabla 1.** Alteraciones de los diferentes mecanismos inmunitarios y cuadros asociados.

<b>Tipo de mecanismo inmunitario alterado</b>	<b>Déficit Inmunitario</b>	<b>Cuadros asociados</b>
<b>Fagocitosis</b>	Neutrófilos, macrófagos  Leucemia aguda, quimioterapia o defectos congénitos de la fagocitosis	Bacteriemia y aumento del riesgo de infecciones fúngicas  Abscesos recurrentes, neumonía grave. Infecciones fúngicas invasivas y diseminadas, <i>Candida</i> y <i>Aspergillus spp</i>
<b>Inmunidad Humoral</b>	Células B. Hipogammaglobulinemia  Mieloma, leucemia linfática crónica, esplenectomizados o algunos trasplantados	Infecciones por organismos encapsulados  Infecciones piógenas causadas por <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> y <i>Haemophilus influenzae</i>
<b>Inmunidad Celular</b>	Células T  Uso de inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, corticosteroides), TOS, VIH, CMV, enfermedad de Hodgkin u otros linfomas	Infecciones por bacterias intracelulares, parásitos y hongos  CMV, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , TBC

TOS: Trasplante de Órganos Sólidos, VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, CMV: Citomegalovirus, TBC: Tuberculosis.

El origen de este incremento es multifactorial e incluye: 1) la aparición de enfermedades relacionadas con la infección por el VIH desde principios de 1980, 2) el mayor uso de estrategias de trasplante tanto de órganos sólidos como de progenitores hematopoyéticos, 3) los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia convencional o inmunoterapia, cada vez con mayores alternativas y expectativas y por tanto más candidatos a un mayor cuidado intensivo, y 4) la introducción de las nuevas terapias de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, frente al factor de necrosis tumoral) para distintas condiciones mórbidas como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, u

otras que pueden ser controladas mediante la inmunosupresión farmacológica. Estas circunstancias no sólo han aumentado el número de pacientes inmunocomprometidos, sino también han modificado la incidencia, el período y forma de presentación, la gravedad, y la etiología de las infecciones en estos pacientes<sup>10</sup>.

A pesar de los significativos avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento en la infección del huésped inmunocomprometido, esta sigue siendo una causa importante de morbilidad, de aumento de la duración de la estancia hospitalaria, de aumento de los costes totales, y por supuesto, de la mortalidad<sup>11</sup>. La tasa de mortalidad en las UCIs es significativamente mayor entre los huéspedes inmunocomprometidos, consecuencia en parte de una mayor incidencia de infecciones graves en estos pacientes<sup>11,12</sup>. La combinación del compromiso de las defensas del huésped por un lado y su estado crítico por otro, hacen que la detección y el manejo de las infecciones en estos pacientes sea una tarea más difícil, pero crucial para salvar la vida del paciente.

Dos de las principales poblaciones de pacientes inmunodeprimidos que ingresan en las UCIs son los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas y los pacientes con infección por VIH. Es sobre estos dos grupos de pacientes y concretamente sobre su riesgo de adquirir infecciones por microbios resistentes en la UCI que versa la presente tesis doctoral.

### ***1.3. Pacientes Hemato-Oncológicos en las Unidades de Cuidados Intensivos***

#### ***1.3.1. Generalidades***

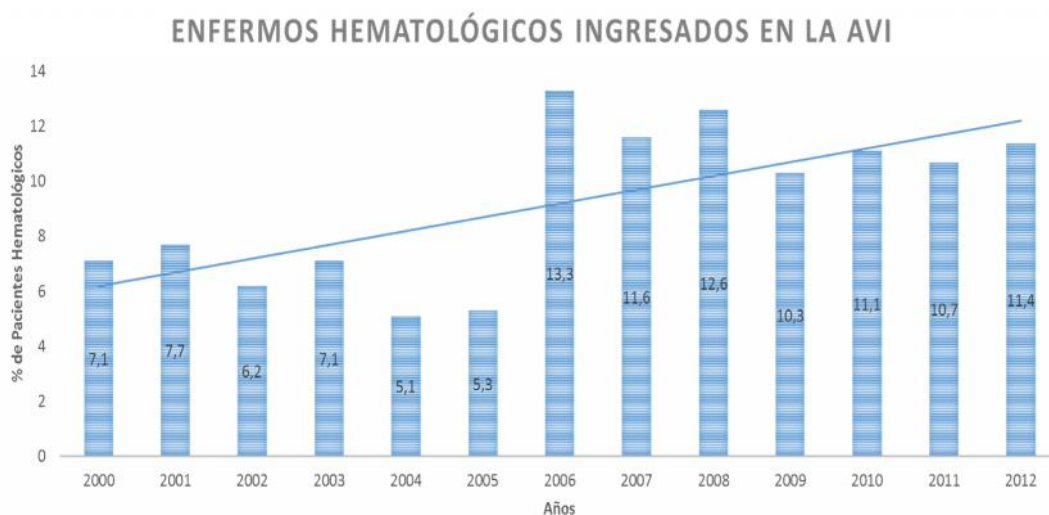
Los pacientes afectados de neoplasias hematológicas o de órgano sólido pueden presentar diversas alteraciones del sistema inmunitario que favorecen el desarrollo de

infecciones, tales como neutropenia, hipogammaglobulinemia o alteración de la inmunidad celular, entre otras. En el tipo y la frecuencia de las distintas infecciones no sólo influye la naturaleza de la enfermedad hematológica o neoplasia sino también su estadio, el tratamiento utilizado para su control y su respuesta al mismo. Así, como norma general, los pacientes con enfermedades en estadios más avanzados o con enfermedad recurrente o refractaria tienen un mayor riesgo de infecciones y se consideran de más alto riesgo. Por otro lado, los tratamientos quimioterápicos no sólo causan una disminución en el número de neutrófilos sino que también alteran la función fagocítica, la capacidad bactericida y la quimiotaxis de las células del sistema inmunitario<sup>13,14</sup>. Además, al afectar especialmente a los tejidos con un elevado índice de replicación celular, lesionan las mucosas del aparato gastrointestinal y la piel, favoreciendo también las infecciones.

Las enfermedades oncológicas (cánceres sólidos o neoplasias hematológicas) son cada vez más frecuentes, y han llegado a constituir una de las causas principales de mortalidad en Norteamérica y Europa, junto con las enfermedades cardiovasculares, los accidentes traumáticos y las enfermedades infecciosas. Las neoplasias hematológicas representaban el 20% de los diagnósticos de cáncer, con cerca de 900.000 pacientes diagnosticados en 2008 en todo el mundo, un número similar al de los pacientes con cáncer de próstata<sup>15,16,17</sup>. En las últimas dos décadas, los pacientes con neoplasias hematológicas se han beneficiado considerablemente de distintos avances significativo, tanto en el diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo de complicaciones graves, como en la quimioterapia, los regímenes de acondicionamiento y el TPH. Ello ha dado lugar a una gran mejoría en las tasas de supervivencia general de los pacientes con cáncer<sup>18</sup>, con lo que existe un número creciente de personas viviendo con neoplasias hematológicas activas<sup>16,19,20</sup>.

### 1.3.2. Epidemiología y factores pronósticos de los pacientes hemato-oncológicos en la UCI

Se estima que entre el 7% y el 15% de los pacientes hospitalizados con cáncer requieren ingreso en la UCI<sup>21,22</sup>, cifra que ha ido creciendo en los últimos años, suponiendo un número importante de los ingresos en las UCIs médicas. En el Área de Vigilancia Intensiva del Hospital Clínic, que es la Unidad en la que se ingresaron los pacientes de la presente tesis, en el periodo 2000-2005 aproximadamente un 5,5% de los ingresos eran pacientes hemato-oncológicos, aumentando dicha cifra a más del doble en el periodo 2005-2010 (**Figura 2**).

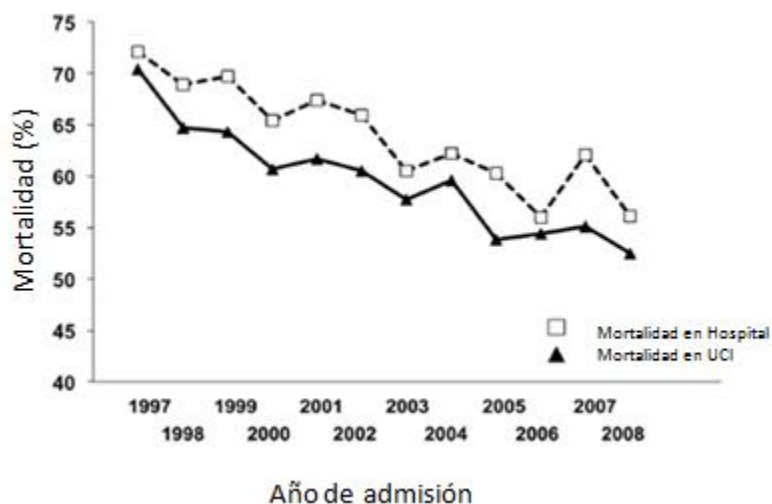


**Figura 2:** Evolución del porcentaje anual de pacientes hematológicos respecto al total de pacientes ingresados en el Área de Vigilancia Intensiva (AVI) del Hospital Clínic de Barcelona entre el año 2000 y 2012.

Los pacientes con cáncer que ingresan en las UCIs suponen una situación especial y a menudo un reto debido a que la enfermedad subyacente puede ser

incurable, o que presentan problemas agudos asociados con la terapia coadyuvante. Hasta hace poco más de 15 años, los pacientes con cáncer en estado crítico eran considerados malos candidatos para las unidades de cuidados intensivos debido a sus altas tasas de mortalidad a corto y largo plazo<sup>23</sup>. Así, en el caso concreto de los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea que requerían ingreso en UCI, algunos estudios demostraban una supervivencia de sólo un 10% al año<sup>24,25</sup>. Debido a la evolución de los conocimientos sobre aspectos especiales de estos pacientes, a una mejor comprensión de la disfunción de órganos de los pacientes ingresados en la UCI, y el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas no invasivas, como por ejemplo la aparición de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI)<sup>26</sup>, el pronóstico y por ende la supervivencia de pacientes con cáncer admitidos en la UCI ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas<sup>27</sup>, reflejando una disminución en la mortalidad en esta población, tanto hospitalaria como en la UCI (**Figura 3**)<sup>26</sup>. En un estudio reciente multicéntrico y prospectivo en pacientes con neoplasias hematológicas ingresados en UCI, Azoulay y cols.<sup>15</sup> demostraron que la tasa de mortalidad hospitalaria se había reducido hasta el 39,3% a pesar de que la mayoría de los pacientes tenían al menos dos disfunciones orgánicas, y hasta un 75% requerían ventilación mecánica, fármacos vasoactivos, o terapia de sustitución renal. Otro hallazgo importante de este estudio fue la identificación del ingreso en la UCI dentro de las 24 horas desde su llegada al hospital, como una variable asociada con una mejor supervivencia. Todo esto ha permitido pasar de una situación en la que el ingreso de estos pacientes en las UCIs era cuestionado por ser poco útil, a una falta de justificación para no ingresar a estos pacientes.





**Figura 3:** Mortalidad hospitalaria y en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), entre 1997 y 2008 de pacientes con shock séptico y enfermedad hematológica en 41 UCIs de Francia. Test de Chi-cuadrado para estudio de tendencia sobre la mortalidad hospitalaria y en UCI:  $p < 0,001$ . Modificado de Zuber B. y col. (Crit Care Med 2012; 40:55– 62)<sup>26</sup>.

Los pacientes hemato-oncológicos pueden requerir ingreso en la UCI por diversos motivos: infecciones, cuidados postoperatorios después de grandes resecciones quirúrgicas, toxicidad de los tratamientos intensivos y terapias dirigidas, y descompensación de enfermedades concomitantes. Entre las causas más frecuentes de ingreso en UCI se pueden nombrar las infecciones (en forma de sepsis grave – shock séptico) y la insuficiencia respiratoria (secundaria o no a infección).

En la década de los 90, los principales factores pronósticos de los pacientes hemato-oncológicos ingresados en UCI eran ser portador de TPH, ya fuese autólogo o alogénico, la puntuación de APACHE II al ingreso, y la necesidad de ventilación mecánica invasiva y/o soporte hemodinámico<sup>28,29</sup>. Diferentes estudios mostraron una mejoría en la supervivencia a inicios de la década pasada (2000-2004), apuntando a

otros factores pronósticos como el tiempo para el uso de la VMNI, el fracaso multiorgánico<sup>30</sup> y la presencia de bacteriemia previa. Curiosamente, en un estudio no se halló que la enfermedad hematológica subyacente o la fuente celular de TPH condicionaran el pronóstico de estos pacientes cuando ingresaban en la UCI<sup>31</sup>. Más recientemente (2004-2010), diferentes estudios han descrito otros factores pronósticos relacionados con el tratamiento de la enfermedad hematológica, como la intensidad mielotóxica de la quimioterapia previa, el TPH alogénico no mieloablativo, y la inducción y/o consolidación de regímenes para la leucemia aguda (frente a TPH)<sup>32, 33, 34</sup>.

#### **1.4. Pacientes con infección por VIH en las Unidades de Cuidados Intensivos**

##### **1.4.1. Generalidades**

El VIH es responsable de una infección crónica que causa la destrucción progresiva de linfocitos T CD4+. Inicialmente, el virus infecta las células T, las células de Langerhans, otras células dendríticas y, probablemente, los macrófagos presentes en las mucosas, que migran a los tejidos linfáticos regionales. Poco después las partículas víricas se liberan en el torrente sanguíneo con un rápido aumento de los niveles circulantes de virus (carga viral en plasma) y la disminución del número de células T CD4+. Esta etapa temprana de viremia de VIH o infección primaria es asintomática en más del 50% de los casos, aunque en algunos casos, aparecen síntomas dos o cuatro semanas después de la infección dando lugar al cuadro clínico conocido como síndrome retroviral agudo. Este cursa como un síndrome gripal o mononucleósico, con fiebre, faringitis, artralgias, anorexia, erupción maculopapular, linfadenopatía, y astenia. Estos síntomas desaparecen rápidamente y espontáneamente la persona infectada entra en la

fase de portadora clínicamente asintomática, aumentando el recuento de linfocitos T CD4+ y disminuyendo la carga viral en plasma<sup>35,36</sup>. Después de la seroconversión del paciente, la carga viral y el recuento de células CD4+ se mantienen estables por un tiempo que varía entre 5 a 10 años. Durante este período, las personas pueden tener síntomas mínimos o no de infección por VIH como por ejemplo febrícula crónica, pérdida de peso, diarrea, candidiasis oral, o una infección por herpes zoster. Pero con el tiempo los signos biológicos revelarán la inmunosupresión, cuyo signo principal es la linfopenia de linfocitos T CD4+<sup>35,36</sup>.

Una vez que el recuento de CD4+ es  $< 200/\text{mm}^3$  (situación conocida como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA) los pacientes están en riesgo de desarrollar infecciones oportunistas graves como por ejemplo, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP), mientras que la infección por otros patógenos, como *Mycobacterium avium*, *Cryptococcus neoformans*, y citomegalovirus por lo general ocurre con recuentos de células CD4+ mucho más bajos<sup>35,36</sup>.

Además de las infecciones oportunistas, los pacientes con infección por el VIH o SIDA están en mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. El sarcoma de Kaposi, fue una de las primeras enfermedades que se asociaron con el SIDA en la década de 1980. Esta enfermedad es aproximadamente 200 veces más común en estos pacientes que en la población general<sup>37</sup>. El linfoma no-Hodgkin, el cáncer de cérvix, y el cáncer anal también se presentan con mayor frecuencia en personas con infección por VIH que en personas sin el virus<sup>38</sup>.

El pronóstico y el manejo de los pacientes infectados por VIH han cambiado de forma sustancial desde el inicio de la epidemia del SIDA. Durante los primeros años era muy desfavorable, con una alta mortalidad a corto plazo por los pobres resultados tanto

en el tratamiento como en el diagnóstico de las infecciones oportunistas o las neoplasias asociadas al SIDA. Sin embargo, dos intervenciones supusieron un punto de inflexión en el pronóstico de estos pacientes: la profilaxis de las infecciones oportunistas y la aparición de los fármacos antirretrovirales.

A día de hoy se dispone de más de 20 fármacos con actividad antirretroviral que han modificado drásticamente la historia natural de esta enfermedad. Un ejemplo claro de ello es la disminución de la incidencia de infecciones oportunistas como la PCP, la enfermedad por *Mycobacterium avium* complex o por citomegalovirus<sup>39</sup>. El tratamiento antirretroviral (TAR) ha cambiado tanto la epidemiología como el pronóstico de los pacientes infectados por VIH tanto en el hospital como en la UCI, ya que ha aumentado la supervivencia y disminuido las infecciones oportunistas y el ingreso hospitalario, siendo actualmente la esperanza de vida de un paciente infectado por VIH parecida a la de un paciente no infectado e incluso mayor que la de otros enfermos crónicos<sup>40</sup>.

#### 1.4.2. Epidemiología y factores pronósticos de los pacientes infectados por VIH en la UCI

Desde el punto de vista de los cuidados intensivos, los pacientes con infección por VIH han vivido diferentes períodos en cuanto a su utilización y, lo que es más importante, en cuanto a su pronóstico.

PCP fue la principal causa de ingreso en la UCI (hasta el 70% de los casos) desde la primera aparición del VIH en 1981 hasta la llegada de la TAR a mediados de la década de 1990. Su pronóstico era infausto, con una mortalidad global hospitalaria del 69% y superior al 85% en aquellos pacientes que necesitaban VMI. Además, los

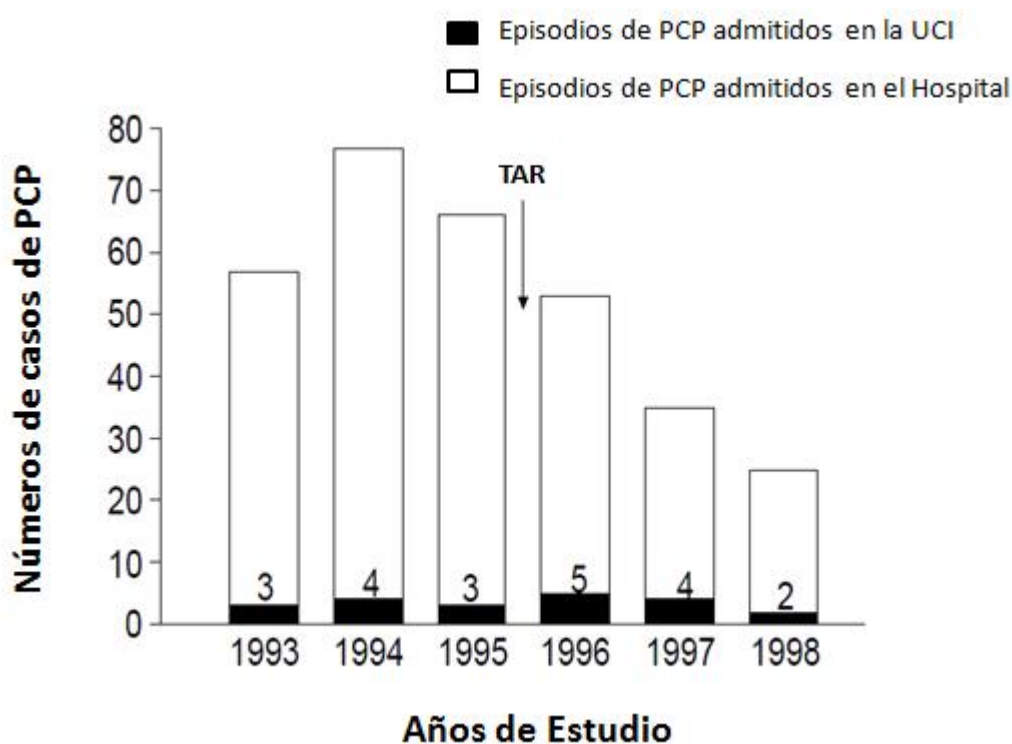
pacientes que eran dados de alta del hospital tenían una supervivencia media de tan sólo 7 meses. Como consecuencia de esta elevada mortalidad a corto y medio plazo se consideraba que el ingreso en UCI de estos pacientes era fútil, lo que conllevó una reducción progresiva del número de ingresos en UCI, a pesar de que el número de ingresos hospitalarios de este grupo de pacientes aumentó<sup>41</sup>. La profilaxis primaria y secundaria de la PCP y el uso de corticoides como parte de su tratamiento mejoraron el pronóstico de estos pacientes<sup>42</sup>.

Desde la disponibilidad del TAR a mediados de la década de los 90 se produjo un aumento de la tasa de ingreso de pacientes infectados por VIH en la UCI, así como una mejoría en su supervivencia y una reducción de los ingresos por infecciones oportunistas como PCP (**Figura 4**)<sup>43</sup>.

Actualmente se estima que el 4-12% de los pacientes hospitalizados infectados por el VIH requieren cuidados intensivos. De hecho, mientras que las tasas de hospitalización para esta población de pacientes tienden a ir disminuyendo, las tasas de ingreso en la UCI se han mantenido relativamente estables<sup>44</sup>, e incluso es probable que aumenten debido al creciente envejecimiento de esta población<sup>45,46</sup>. Así, podemos decir que la mortalidad de los pacientes infectados por VIH en UCI es comparable con la de pacientes no VIH<sup>47</sup>, con una supervivencia incluso superior al 90 % en alguna serie.

Los motivos de ingreso también han cambiado, al estar menos relacionado con las infecciones oportunistas y más con problemas no relacionados con la infección por el VIH<sup>48,49</sup>, suponiendo estos últimos más de la mitad de los ingresos en UCI en algunas series<sup>50,51,52,53</sup>. Las enfermedades comórbidas no relacionadas con el SIDA y asociadas

con el envejecimiento, como la enfermedad cardiovascular, el cáncer no-SIDA, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la cirrosis son cada vez más frecuentes en los pacientes con infección por VIH<sup>54</sup>, y pueden o no estar asociados con marcadores biológicos tradicionales de infección por el VIH (recuento de células CD4+ y carga viral de VIH)<sup>55</sup>. Actualmente estas comorbilidades no relacionadas con el SIDA representan la mayoría de las razones de hospitalización en las UCI médicas para las personas infectadas por VIH<sup>55</sup>. Así, las principales causas de ingreso son la insuficiencia respiratoria y la sepsis en sus diferentes estadios. La neumonía bacteriana,



**Figura 4:** Episodios de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, admitidos en las UCIs del Hospital Clínic de Barcelona entre 1993 y 1998. Con la introducción de la TAR se observa una disminución de los casos de PCP. Modificado de Alves C, Nicolás JM, Miró JM, et al. (Eur Respir J 2001; 17: 87-93)<sup>43</sup>.

ya sea causada por patógenos de la comunidad o nosocomiales es otra consideración importante en el paciente con VIH y un cuadro respiratorio sugestivo de infección<sup>56</sup> (casi uno de cada tres ingresos en UCI por insuficiencia respiratoria es secundario a neumonía bacteriana). Entre otros motivos de ingreso de estos pacientes en la UCI, se han descrito las alteraciones del sistema nervioso central (que son la segunda causa de ingreso en algunas series)<sup>53,56</sup>, las complicaciones de una enfermedad hepática terminal<sup>57</sup>, la hipertensión pulmonar, las neoplasias pulmonares o las complicaciones de tratamientos como la quimioterapia, o las producidas por el mismo TAR<sup>58</sup>.

Nuestra capacidad para predecir qué pacientes infectados por VIH estarán en mayor riesgo de malos resultados después de la admisión en UCI es limitada a pesar de existir varios sistemas de puntuación de gravedad que se han desarrollado y validado para predecir mortalidad hospitalaria<sup>59</sup>. Estos sistemas de puntuación con frecuencia incluyen la edad, las variables fisiológicas y de laboratorio al ingreso en UCI y una selección de comorbilidades tales como el SIDA, pero se han desarrollado antes que la TAR transformara la infección por VIH en una enfermedad crónica manejable<sup>60</sup>. Por ello, estos sistemas de puntuación no dan puntos para el VIH en ausencia de SIDA sintomático que es común en la era actual.

El pronóstico de los pacientes con infección por VIH ingresados en UCI parece depender más, según diversos estudios, de la gravedad de la enfermedad aguda y de las disfunciones orgánicas que de la inmunodeficiencia y otras variables relacionadas con el SIDA (recibir tratamiento, recuento de CD4+, carga viral)<sup>60, 61</sup>, influyendo, eso sí, en la supervivencia a largo plazo<sup>56</sup>. Existe sin embargo cierta controversia en cuanto al recuento de linfocitos T CD4+, pues existen estudios que no encuentran relación entre un menor recuento de CD4+ y una mayor mortalidad<sup>45,62</sup>, mientras que otros sí la

encuentran<sup>43,63</sup>. Una mala situación funcional previa al ingreso también conlleva un peor pronóstico<sup>59</sup>.

## **2. Infecciones por gérmenes resistentes en la UCI**

### **2.1. Infección nosocomial. Definiciones**

La clasificación de las infecciones según su origen y el tiempo transcurrido en relación a un ingreso hospitalario es crucial en cualquier programa de vigilancia de la infección, en particular en las UCIs. Desde el punto de vista práctico, podemos diferenciar las infecciones comunitarias, en las que no existe una exposición del paciente al entorno sanitario como origen del proceso, y las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios, que son aquellas que se producen en pacientes en contacto con personal de la salud: pacientes en diálisis crónica, en residencias, hospitales, etc. Por otro lado, la infección nosocomial (IN) se define clásicamente como aquella que, no estando presente ni en periodo de incubación en el momento de ingreso del paciente en el hospital, se manifiesta transcurridas 72 horas o más después del mismo<sup>64,65</sup>. En las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde estas infecciones son unas veces motivo de ingreso y, otras, consecuencia de la estancia<sup>66</sup>, constituyen uno de los problemas más relevantes pues conllevan una mayor mortalidad y unos costes sanitarios más elevados<sup>66</sup>.

Las infecciones nosocomiales son muy importantes por diversos motivos, todos ellos relacionados entre sí. En primer lugar, porque se considera que la estancia en el Hospital o en la UCI favorece la colonización del paciente por gérmenes no habituales en la comunidad, con perfil de sensibilidad antibiótica diferente, a menudo multirresistentes (MMR). Por ello, cuando se produce una infección nosocomial, los



causantes más probables son estos MMR, y será por tanto necesario adaptar el tratamiento antibiótico, pues la probabilidad de errar y por tanto de empeorar el pronóstico son más elevadas. Los MMR son una de las principales causas de realizar un tratamiento antibiótico empírico inadecuado<sup>67</sup> y del retraso del inicio de un tratamiento correcto, factores claramente relacionados con un aumento de la mortalidad<sup>66</sup>. Por otro lado, las infecciones nosocomiales conducen a una mayor mortalidad, prolongan el tiempo de hospitalización, y aumentan los costes del tratamiento. Finalmente, la incidencia de infecciones nosocomiales es un marcador de la calidad de la asistencia en los pacientes críticos<sup>68</sup>.

Muchos factores intrínsecos y extrínsecos predisponen a los pacientes hospitalizados a infectarse por estos patógenos. En ocasiones, simples prácticas de higiene hospitalaria y el seguimiento estricto de los procedimientos médicos estándar reducen en gran medida el riesgo de infección, aunque no todas las infecciones nosocomiales son evitables.

Prácticamente todo patógeno tiene el potencial de causar infección en pacientes hospitalizados, pero sólo un número limitado de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas son responsables de la mayoría de las infecciones nosocomiales, fundamentalmente *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterococos.

El espectro clínico causado por patógenos nosocomiales depende del sitio del cuerpo donde se produzca la infección, del agente patógeno responsable y de la condición subyacente del paciente (por ejemplo, inmunodepresión)<sup>69</sup>.

Las infecciones nosocomiales afectan al 25% de los pacientes ingresados en UCI y pueden duplicar el riesgo de muerte<sup>70</sup>. Las principales infecciones diagnosticadas y / o tratadas en pacientes de UCI son: infecciones del tracto respiratorio (neumonía nosocomial / asociada a ventilación mecánica (NAVIM)), infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia primaria / bacteriemia asociada a catéter), infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, endocarditis, e infecciones de heridas quirúrgicas.

## **2.2. Microorganismos resistentes**

### **2.2.1. Definición**

Existen diferentes definiciones en referencia a microorganismos resistentes a múltiples fármacos. La cuestión es que no existe una definición universalmente aceptada de bacteria multirresistente que sea aplicable a todos los microorganismos y que el concepto puede tener matices diferentes en función de que el enfoque sea clínico, microbiológico o epidemiológico. Así, desde un punto de vista general, la definición debe incluir, por un lado una parte microbiológica-clínica, es decir, que exista resistencia a más de una familia o grupo de antimicrobianos de uso habitual<sup>71</sup> y que esa resistencia tenga relevancia clínica (suponer una dificultad para el tratamiento) y, por el otro, una parte epidemiológica (posibilidad de brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.)<sup>71</sup>. Para darle un enfoque cuantitativo desde el punto de vista microbiológico, el comité europeo de sensibilidad de los microorganismos (EUCAST, por su sigla en inglés *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)<sup>72</sup> define a los microorganismos, según su susceptibilidad a un antibiótico, como:

- **Clínicamente Sensible (S):** Un microorganismo se define como sensible a un grado de actividad antimicrobiana asociada con una alta probabilidad de éxito terapéutico, aplicando un punto de corte adecuado en un sistema de prueba fenotípica definido.
- **Clínicamente Intermedio (I):** Un microorganismo se define como intermedio por un grado de actividad del agente antimicrobiano asociado con efecto terapéutico incierto. Esto implica que una infección causada por la cepa en cuestión puede ser tratada adecuadamente si el microbio radica en sitios donde el antibiótico se concentra físicamente o cuando una alta dosis del medicamento puede ser utilizada. Un microorganismo se clasifica como de sensibilidad intermedia (I) mediante la aplicación de los puntos de corte apropiados en un sistema de prueba fenotípica definido.
- **Clínicamente Resistente (R):** Un microorganismo se define como resistente por un grado de actividad antimicrobiana asociado con una alta probabilidad de fracaso terapéutico, mediante la aplicación del punto de corte apropiado en un sistema de prueba fenotípica definido.

Recientemente, un grupo de expertos ha propuesto una estandarización de las definiciones de la resistencia adquirida que aplica los términos “multirresistencia” a la no sensibilidad a un antibiótico al menos de cada una de tres categorías de antimicrobianos, “resistencia extendida” a la no sensibilidad a un agente al menos de todas salvo una o dos categorías y “panresistencia” a la no sensibilidad a todos los antibióticos de todas las categorías<sup>73</sup>.

### 2.2.2. Mecanismos de resistencia

La resistencia a un antibiótico puede ser inherente a una especie bacteriana en particular o adquirirse mediante mutaciones o la transmisión de genes portados por otros microorganismos. Estos genes codifican diferentes mecanismos para la resistencia (**Tabla 2**).

Los genes que codifican la resistencia pueden transmitirse entre 2 células bacterianas por los siguientes mecanismos:

- Transformación (captación de ADN desnudo de otro microorganismo).
- Transducción (infección por un bacteriófago).
- Conjugación (intercambio de material genético en forma de plásmidos, que son porciones de ADN extracromosómico que se replican en forma independiente; o transposones, que son partes móviles del ADN cromosómico). Los plásmidos y transposones pueden diseminar rápidamente genes de resistencia.

A medida que se crean nuevos antibióticos las bacterias expresan nuevos mecanismos de resistencia contra ellos. El *S aureus* resistente a la penicilina se aisló sólo 4 años después de la aparición de la penicilina.

**Tabla 2.** Mecanismos comunes de resistencia a los antibióticos

Mecanismo	Ejemplo
Disminución de la permeabilidad de la pared celular	Pérdida de la porina D2 de la membrana externa en <i>P. aeruginosa</i> resistente a imipenem
Inactivación enzimática	Producción de betalactamasas que inactivan a las penicilinas en <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores resistentes a beta-lactámicos. Producción de enzimas inactivadoras de los aminoglucósidos en bacilos Gram negativos resistentes a aminoglucósidos
Cambios en el objetivo	<p>Disminución de la afinidad de las proteínas de unión a la penicilina por los antibióticos betalactámicos (p. ej., en <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a la penicilina, resistencia a meticilina en estafilococos)</p> <p>Disminución de la afinidad del ARN ribosómico metilado objetivo de los macrólidos, clindamicina y quinupristina en <i>S. aureus</i> y estreptococos resistente a MLSB, de los aminoglucósidos en bacilos Gram negativos y del linezolid en estafilococos resistentes</p> <p>Disminución de la afinidad de los precursores alterados de la pared celular por la vancomicina (p. ej., en <i>Enterococcus faecium</i>)</p> <p>Disminución de la afinidad de la ADN girasa por las fluoroquinolonas en <i>microorganismos</i> resistente a fluoroquinolonas</p>
Aumento de la actividad de bombas de expulsión activa de antibióticos	Aumento de la expulsión de tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas y determinados beta-lactámicos (p. ej., en <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> y bacilos Gram negativos)
Evitación de la inhibición antibiótica	Desarrollo de mutantes bacterianos que pueden sobrevivir con productos presentes en el ambiente (como la timidina), y no sólo con productos sintetizados dentro de la bacteria (p. ej., en determinadas bacterias expuestas a trimetoprim/sulfametoxazol)

MLSB = macrólidos, lincósidos, estreptogramina B.

### 2.2.3. Epidemiología general de las infecciones por microorganismos resistentes

Hoy en día, entre los principales fenotipos de resistencia en la microbiota nosocomial se encuentran: 1) la resistencia/heteroresistencia y la tolerancia a la vancomicina en bacterias Gram-positivas (SARM, enterococo) y 2) los mecanismos enzimáticos de resistencia (  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido [BLEEs], AmpC, carbapenemasas) y la sobre-expresión de bombas de eflujo en las bacterias Gram negativas<sup>74</sup>.

Se han descrito tasas de prevalencia de SARM de hasta el 25%-50% en gran parte de América, Australia y Europa del Sur. La resistencia a vancomicina en *S. aureus* (CMI 16 mg/L)<sup>75</sup>, debida a la adquisición del genotipo *vanA* procedente de enterococo, es todavía excepcional, con un único caso reportado en Europa (Portugal) por el momento<sup>76</sup>. La resistencia intermedia a glucopéptidos (VISA o GISA, CMI para vancomicina de 4 u 8 mg/L) continúa siendo rara y el problema emergente más común es el de la heteroresistencia (hVISA o hGISA), que consiste en la presencia de subpoblaciones con resistencia intermedia a la vancomicina en el seno de una población de SARM mayoritariamente sensible a la misma. La heteroresistencia se asocia con una peor respuesta clínica a la vancomicina<sup>77</sup>, pero es difícil de detectar en el laboratorio y su prevalencia varía según el área geográfica; algunos datos procedentes de nuestro país sitúan su frecuencia en torno al 6%<sup>78</sup>. Por otra parte, el enterococo, históricamente considerado como un patógeno de segunda categoría y con baja virulencia, se ha convertido en uno de los problemas nosocomiales más desafiantes. Hoy en día, *Enterococcus faecium* es casi tan común como el *Enterococcus faecalis* como causa de infección nosocomial<sup>79</sup>. Todos los enterococos muestran tolerancia a la vancomicina<sup>80</sup>. En EE.UU. la resistencia a la vancomicina de los *E. faecium* aislados se

incrementó del 0% a mediados de la década de 1980 al 80% en el 2007<sup>81</sup>. En Europa la prevalencia de resistencia a la vancomicina es variable, desde <1% a > 40%<sup>82</sup>. En España, aunque algunos centros han reportado tasas de resistencia a vancomicina en *E. faecium* de hasta el 14,3%<sup>83</sup>, prevalencias endémicas no superiores al 5% son las habituales en la mayoría de centros<sup>84,85</sup>. El aumento en el uso de vancomicina para el tratamiento de las infecciones por SARM parece haber fomentado la emergencia de ERV en el ámbito hospitalario. Además, el uso intensivo de la vancomicina oral para infecciones por *Clostridium difficile* también es probable que seleccione y aumente el transporte fecal de ERV<sup>86</sup>. Igualmente, entre otros factores relacionados con la colonización de ERV en pacientes críticos, podemos citar la estancia prolongada en UCI (cada día en la UCI aumenta un 3% el riesgo de adquirirlo) y el uso previo de antibióticos, sobre todo de los de amplio espectro<sup>87</sup>. Por otro lado, los factores de riesgo para el desarrollo de las infecciones de ERV incluyen la hospitalización prolongada, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, ser portador de catéter intravascular o de sondaje vesical, la proporción de pacientes colonizados y la exposición a los antibióticos<sup>88,89</sup>.

La resistencia es también un problema creciente entre las bacterias nosocomiales Gram negativas, debido principalmente a las enzimas que inactivan los antibióticos, a veces en combinación con sobre-expresión de bombas de flujo y/o déficits de porina. En general, las -lactamasas de mayor relevancia clínica se pueden clasificar en tres grupos: 1) BLEE, 2) AmpC y 3) Carbapenemasas. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los microorganismos más problemáticos en este sentido, siendo a menudo multirresistentes a antibióticos<sup>90</sup>. En España, la proporción de *A. baumannii* resistentes a los carbapenémicos, ceftazidima, aminoglucósidos y fluroquinolonas es del orden del 50%-

75%, >94%, 50%-90% y 87%-100%, respectivamente; y las resistencias en *P. aeruginosa* son aproximadamente del 20%-47% para carbapenemas, del 15%-40% para ceftazidima y piperacilina-tazobactam, del 25%-42% para quinolonas y del 10%-20% para amikacina<sup>85,90,91,92,93</sup>. Respecto a *K. pneumoniae* en los pacientes críticos, las tasas de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos están alrededor del 10%-20%, del 18%-40% para las quinolonas, y en torno al 2% para carbapenemas por producción de carbapenemasas<sup>90,94</sup>.

La creciente experiencia con estos organismos ha mejorado el entendimiento de las rutas de transmisión y medidas de prevención. A pesar que su transmisión es mayoritariamente documentada en centros de atención de pacientes agudos, todos los entornos de cuidado de la salud se ven afectados por la aparición y transmisión de microorganismos resistentes. La frecuencia de las infecciones nosocomiales resistentes a los antibióticos se ha incrementado cada año durante las dos últimas décadas<sup>95</sup>, y las infecciones con bacterias resistentes a múltiples fármacos se han vinculado a los aumentos de la morbilidad, la duración de la hospitalización, el coste de salud y la mortalidad<sup>68</sup>. Así, las infecciones causadas por bacterias resistentes, como el SARM, el *Clostridium difficile* y los ERV producen aproximadamente 12.000 muertes y un coste en atención de la salud de 3,5 mil millones de dólares por año en los EEUU<sup>96</sup>. En la misma línea, se ha demostrado que la infección por un MMR, comparada con la causada por uno sensible, incrementa los costes entre 5.000 y 25.000 dólares<sup>97</sup>.

La severidad y extensión de las enfermedades causadas por estos patógenos varía según la población afectada y según la institución en la que son aislados (internación a largo plazo; unidades de cuidados especiales tales como UCIs, quemados, neonatología, etc.; y servicios de atención terciaria). Los pacientes en riesgo



están además a menudo en situación crítica con múltiples comorbilidades, con infecciones concurrentes, y exposición a cursos prolongados de antibióticos, por lo que es difícil distinguir entre colonización e infección<sup>98,99</sup>. Por otra parte, la colonización es un factor de riesgo para la infección posterior<sup>100</sup>.

Por todo ello, los enfoques en la prevención y el control de estos patógenos deben adaptarse a las necesidades específicas de cada población e institución. Las medidas de prevención de estos organismos resistentes en general son de 2 clases: control de la transmisión y prevención de la aparición mediante el empleo racional de los antibióticos<sup>95</sup>.

El control de la transmisión se centra sobre la prevención de la diseminación de las bacterias, principalmente a través de las manos contaminadas de los trabajadores sanitarios y del ambiente, como las superficies y los equipos contaminados.

La herramienta que complementa la prevención de la transmisión para el control de microorganismos resistentes es el empleo racional de los antimicrobianos. El empleo de antimicrobianos, especialmente el empleo incorrecto, es la causa principal del surgimiento de resistencia a los antibióticos. Un antibiótico elimina preferentemente a las bacterias no resistentes y aumenta así la proporción de bacterias resistentes de la población. Estos fármacos tienen ese efecto no sólo sobre las bacterias patógenas, sino también sobre la flora normal, de modo que la flora normal resistente puede convertirse en un reservorio de genes de resistencia que posteriormente pueden transmitirse a los patógenos. Considerando el aumento del número y la incidencia de bacterias resistentes y la gama cada vez más limitada de antibióticos para tratarlas, una de las estrategias esenciales de control de MMR es el empleo racional de los antimicrobianos disponibles<sup>101</sup>. Puesto que por lo menos un tercio de los pacientes que ingresan al

hospital recibirán algún tipo de antibiótico, abundan las oportunidades para su empleo inapropiado<sup>67</sup>. La exposición a estos fármacos no sólo afecta al paciente que los recibe, sino que también aumenta el riesgo de colonización por organismos resistentes entre los contactos cercanos<sup>95</sup>. Los programas que promueven el empleo riguroso de antibióticos pueden tener efecto importante sobre el control de estos microbios. El objetivo fundamental del empleo racional de los antibióticos es promover la elección de antimicrobianos que traten la infección y al mismo tiempo eviten las reacciones tóxicas y el riesgo del surgimiento de resistencia<sup>100</sup>.

#### 2.2.4. Epidemiología de las infecciones por microorganismos resistentes en la UCI

Las infecciones adquiridas en la UCI representan una fracción importante del total de las infecciones nosocomiales y están frecuentemente relacionados con las bacterias resistentes a múltiples fármacos<sup>102</sup>. La población de UCI está generalmente compuesta de pacientes de alto riesgo con múltiples comorbilidades por lo que son significativamente vulnerables a las complicaciones infecciosas. Los microorganismos causales proceden ya sea de la propia flora endógena del paciente o de fuentes exógenas.

El creciente uso de los agentes antimicrobianos y el aumento de procedimientos invasivos, se asocian a una mayor frecuencia de infecciones nosocomiales por patógenos resistentes a antibióticos en la UCI. Las principales entidades en la IN del paciente crítico se relacionan con el uso de algún dispositivo invasivo concreto o a la realización de alguna práctica diagnóstica o terapéutica<sup>68</sup>. Así, las principales IN en UCI

son la neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva, la bacteremia asociada a catéter vascular, la infección del tracto urinario asociada a sonda vesical o la ventriculitis asociada a los drenajes ventriculares externos, entre otras.

Los MMR más estudiados en UCI han sido: *SARM*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, aunque estas últimas son todavía infrecuentes en nuestro entorno.

En España, los datos arrojados por el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) en las Unidades de cuidados Intensivos entre los años 2003 al 2013<sup>68,85</sup>, demuestran algunos datos preocupantes. Se ha producido un aumento de resistencias de *P. aeruginosa* frente a la mayoría de antibióticos llamados antipseudomónicos que oscila entre el 38%-47%, con la excepción de amikacina que mantiene una tasa de sensibilidad en torno al 80% y colistina, que es activa contra 95% de las cepas. Asimismo, se ha observado incremento de cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino (desde el 16,7% hasta el 39%) igual que en la resistencia a cefotaxima (que ha llegado al 18%). También han aumentado las cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem, desde el 28,6% hasta el 76,2% en el último año. Sin embargo, y al igual que en otras series europeas, a pesar de un incremento inicial en las UCIs españolas (desde el 13% en 1997 al 42,3% en 2006<sup>65</sup>), la prevalencia de SARM ha disminuido progresivamente, pasando por valores del 27,4% en el 2009, hasta el 16% registrado en 2013. La aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos es un obstáculo importante para el manejo adecuado de las infecciones de los pacientes en las UCIs. Como consecuencia del constante aumento de la resistencia a los antibióticos y la fuerte asociación entre la terapia antibiótica empírica inadecuada y la mortalidad, los médicos se ven obligados a emplear con una frecuencia creciente regímenes antibióticos

empíricos de más amplio espectro en el manejo de las infecciones graves en pacientes críticamente enfermos. A pesar de ello, las principales IN provocadas por MMR continúan asociándose a un retraso en el inicio de una terapia adecuada y al fracaso terapéutico, con prolongación de la estancia hospitalaria y aumento de los costes y la mortalidad<sup>103,104</sup>.

La resistencia bacteriana en gérmenes Gram negativos es un problema creciente en las unidades de cuidados intensivos. La proporción de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación aumentó entre 1986 y 2003 casi diez veces en *Klebsiella pneumoniae* y más del doble en *Escherichia coli*<sup>105</sup>. La proporción de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente aumentó tres veces entre 1993 y 2002<sup>106</sup>. La proporción de las especies de *Acinetobacter* resistentes a carbapenemas pasó de ninguna en 1986 a casi 20% en 2002<sup>105</sup>. Las enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido se han convertido en un problema mundial<sup>107</sup>, y las infecciones causadas por estos patógenos se asocian con un aumento de la mortalidad<sup>108</sup>, de estancia hospitalaria y de costes hospitalarios<sup>109</sup>.

### **3. Adquisición de infecciones por microorganismos resistentes en poblaciones especiales de pacientes inmunodeprimidos ingresados en la UCI**

#### **3.1. Generalidades. Infecciones e inmunosupresión**

En términos generales, las infecciones afectan típicamente a los pacientes que están inmunocomprometidos debido a la edad, a las enfermedades subyacentes o a los tratamientos médicos o quirúrgicos. El envejecimiento de la población y las intervenciones médicas y terapéuticas cada vez más agresivas, incluidos los trasplantes

de órganos, han creado un grupo de personas especialmente vulnerable. Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria son eventos adversos importantes en la historia de la enfermedad de los pacientes con, por ejemplo, neoplasias hematológicas, que no solo a veces culminan en la muerte del paciente, sino que también son responsables de la mayor estancia hospitalaria y el aumento de los costes sanitarios<sup>110,111</sup>.

La inmunosupresión representa una situación especialmente problemática para los pacientes críticos, ya que se ha identificado como un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad infecciosa. Estos pacientes no solamente ingresan más por procesos infecciosos, sino que presentan mayor estancia hospitalaria, son expuestos a más procedimientos invasivos y a un mayor uso empírico de agentes antimicrobianos, provocando cambios en la flora bacteriana de estos pacientes, pudiendo ser las bacterias seleccionadas responsables de IN. Por ello, a menudo, se ha considerado la inmunosupresión como un factor de riesgo para adquirir infecciones por MMR y de mal pronóstico una vez se han adquirido<sup>112,113,114</sup>. Sin embargo, hay relativamente pocos datos, y algunos controvertidos, en pacientes críticos considerados inmunodeprimidos sobre la epidemiología y los patrones de adquisición de infecciones nosocomiales y MMR, así como sobre su pronóstico en comparación con el resto de pacientes<sup>7,23</sup>. Así por ejemplo encontramos estudios donde la inmunosupresión fue identificada como un factor de riesgo para la neumonía adquirida en el hospital<sup>115</sup> y de IN después de la cirugía cardíaca<sup>116</sup>, pero también otros donde no se ha hallado una asociación significativa entre la inmunosupresión y la neumonía asociada a ventilación mecánica<sup>113</sup> o entre la inmunosupresión y las infecciones adquiridas en el hospital en general<sup>117</sup>.

Si tenemos en cuenta que las poblaciones de pacientes inmunodeprimidos son cada vez más frecuentes en las UCIs y que a menudo se les prescriben de forma

empírica antibióticos de amplio espectro para cubrir infecciones por microorganismos resistentes, resulta de interés clarificar si las poblaciones de pacientes inmunodeprimidos atendidas con mayor frecuencia en las UCIs, concretamente los pacientes infectados por VIH o aquellos con cánceres sólidos o hematológicos, se comportan de forma diferente al resto de la población de enfermos críticos en lo que respecta a la adquisición de infecciones nosocomiales y de microbios resistentes durante su estancia en estas unidades.

### ***3.2. Infecciones por microorganismos resistentes en pacientes críticos Hemato-Oncológicos***

Existen discrepancias y pocos estudios del papel que tiene padecer un cáncer, hematológico o no, sobre el riesgo de sufrir IN y por gérmenes resistentes. En el ámbito de UCI todavía los estudios son más escasos.

Los pacientes con cáncer son más susceptibles a adquirir infecciones, presentando casi 10 veces más episodios de sepsis que los pacientes sin cáncer<sup>118,119</sup>. Las nuevas pautas de quimioterapia, el mayor número de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, así como la utilización de potentes fármacos inmunosupresores han logrado, por una parte, una mayor supervivencia global de estos pacientes; pero como contrapartida producen una mayor alteración del sistema inmunitario con neutropenia, déficit de la inmunidad humoral y celular con el consiguiente incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas.

Así, los pacientes neutropénicos están en riesgo de infección bacteriana grave y posterior sepsis o shock séptico<sup>120</sup>, y varios estudios han demostrado que la

neutropenia<sup>121,122</sup> y la sepsis se asocian con una mayor mortalidad en los pacientes con cáncer<sup>118,123</sup>.

Sin embargo, muy pocos estudios en sepsis han evaluado los desenlaces clínicos de los pacientes con cáncer y sepsis<sup>124,125</sup>, y ninguno de ellos se ha centrado en pacientes hemato-oncológicos neutropénicos con sepsis grave o shock séptico. Legrand y cols.<sup>23</sup> realizaron un estudio prospectivo de cohorte, incluyendo todos los pacientes oncológicos neutropénicos con sepsis grave o shock séptico ingresados en una UCI durante un período de 11 años, objetivando que la supervivencia mejoró con el tiempo, que el uso de aminoglucósidos y la retirada del catéter temprana en pacientes con sepsis de origen incierto podría mejorar la supervivencia, y que las condiciones no infecciosas agudas se asociaban con una mayor mortalidad.

Sin embargo, en el aspecto concreto de si padecer un cáncer (hematológico o de órgano sólido) aumenta el riesgo de sufrir IN y por gérmenes resistentes no está tan claro y existen relativamente pocos estudios al respecto, especialmente en el ámbito del paciente crítico. Un estudio reciente demostró tasas de hasta un 30% de IN en pacientes hematológicos ingresados<sup>126</sup>, con un incremento en los últimos años de las bacteriemias asociadas a catéter. La mortalidad atribuible a bacteriemia adquirida en el hospital en pacientes con cáncer varía en rangos de entre el 10% y el 20%<sup>127,128,129</sup>, mientras que la mortalidad de la neumonía adquirida en el hospital es mucho más alta, entre 40% y 60%<sup>130,131</sup>.

Otros estudios han investigado la relación entre inmunosupresión y colonización o infección relacionada con diferentes patógenos. Se han publicado tasas elevadas de colonización e infección por microorganismos resistentes en pacientes hemato-oncológicos<sup>14,132</sup>, y que la inmunosupresión, la neutropenia y los tumores malignos son

factores de riesgo asociados con la colonización por ERV<sup>133</sup>. En la misma línea, Noskin y cols.<sup>134</sup> hallaron que el cáncer y la neutropenia se asocian significativamente con la bacteriemia por enterococos resistentes, y que su mortalidad es mayor en los pacientes con cáncer. Sin embargo, la mayoría de estos estudios corresponden a salas de hematología/oncología y no a UCIs, siendo además estudios no comparativos.

La realidad es que sólo un estudio en el año 2007 publicado por Nseir y cols.<sup>7</sup> analizó, mediante un estudio caso-control retrospectivo, el efecto de las enfermedades hematológicas y tumores malignos de órganos sólidos en la adquisición (colonización o infección) de bacterias resistentes a múltiples fármacos en pacientes críticos mediante hisopados de región nasal, axilar y anal, así como cultivos de sangre, de orina y muestras respiratorias cuando clínicamente estaba indicado. El estudio, que incluyó 128 casos y 128 controles de 1065 pacientes ingresados en una UCI de Francia entre 1999 y 2001, concluyó que, si bien las tasas de MMR adquiridas en la UCI fueron significativamente mayores en los pacientes hemato-oncológicos, dicha diferencia no se pudo atribuir a la inmunosupresión sino que eran el tratamiento antibiótico previo y el tratamiento con antibióticos en la UCI los factores de riesgo independientes para adquirir este tipo de bacterias.

En resumen, podríamos decir que los pacientes hemato-oncológicos son una población cada vez más frecuente en la UCI debido a su predisposición a adquirir infecciones graves. Esto puede ser explicado ya que la quimioterapia y la enfermedad inducen inmunosupresión. Dicha inmunosupresión podría estar asociada con un aumento significativo en la frecuencia y gravedad de las infecciones, y puede resultar en un mayor uso de antibióticos y más infecciones asociadas con MMR. Sin embargo, muy pocos estudios han evaluado los resultados de los pacientes con cáncer en cuanto a si



estos tienen una mayor predisposición a adquirir microorganismos resistentes en la UCI que el resto de los pacientes ingresados, y a si tal eventualidad tiene un impacto en el pronóstico.

### **3.3. Infecciones por microorganismos resistentes en pacientes críticos infectados por VIH**

Como se ha mencionado anteriormente, la frecuencia de ingresos de pacientes infectados con VIH en las unidades de cuidados intensivos ha aumentado progresivamente. Según algunos estudios<sup>63,135,136</sup> los pacientes con VIH se consideran en mayor riesgo de adquirir infecciones nosocomiales en comparación con aquellos que no tienen el VIH, debido a la inmunosupresión, a la administración frecuente de antibióticos y a la mayor exposición a procedimientos invasivos. Sin embargo, y como en el caso de los paciente hemato-oncológicos, la existencia de estudios comparativos que demuestren dicha asociación en pacientes VIH críticos respecto a los pacientes no VIH es prácticamente inexistente.

Los pacientes infectados con VIH presentan, además de la disfunción inmunocelular característica, otros trastornos inmunes tales como una inmunidad humoral insuficiente, alteraciones en la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad bactericida, ruptura de la piel como consecuencia de condiciones dermatológicas relacionadas con el SIDA tales como dermatosis bacterianas y fúngicas y el sarcoma de Kaposi, así como una mayor tasa de colonización por *Staphylococcus aureus*, que pueden conducir a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas dentro de la UCI<sup>137</sup>. Sin embargo, aparte de *S. aureus*, no se han descrito en la literatura otros

mecanismos o factores que relacionen específicamente la presencia o adquisición de MMR dentro de las UCIs con la propia infección VIH. Por lo tanto, no queda claro que en la actualidad exista en esta población una mayor carga proporcional de infecciones nosocomiales o adquiridas en las UCIs. Debido a la falta de información precisa y detallada sobre este tema, a veces se realizan paralelismos con observaciones realizadas en otros grupos de pacientes inmunológicamente deteriorados<sup>138</sup>. Incluso, según Laing y cols.<sup>139</sup> parece probable que la incidencia real de infección nosocomial en los pacientes con infección por VIH se subestime, debido a la combinación del retraso entre la exposición y el diagnóstico, la presentación atípica de las infecciones y los ingresos hospitalarios repetidos de estos pacientes, pudiendo ser mal clasificada una infección como adquirida en la comunidad, cuando en realidad es nosocomial. Los datos sugieren además que agentes infecciosos tales como *Cryptosporidium parvum*, *Mycobacterium avium complex* y *Pneumocystis jirovecii*, se pueden adquirir en centros hospitalarios llevando a una propagación nosocomial de infecciones oportunistas<sup>138</sup>.

Sería por tanto interesante esclarecer si estos pacientes están más predispuestos a adquirir y ser infectados por patógenos resistentes a antimicrobianos de uso habitual y, en caso afirmativo, si tal predisposición está relacionada con una función inmune pobre y/o con un aumento de la mortalidad.

Los estudios hasta la fecha son fundamentalmente retrospectivos y no comparativos. Ortega y cols.<sup>140</sup> realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo entre enero de 1991 y diciembre de 2006, sobre la epidemiología y el patrón de sensibilidad de los agentes patógenos que causan bacteriemia adquirida en la comunidad y nosocomial en pacientes adultos infectados por el VIH y sobre los factores de riesgo para mortalidad. Encontraron 443 episodios de bacteriemias nosocomiales y los

microorganismos más frecuentemente aislados fueron *S. coagulasa-negativa* y *S. aureus*. La conclusión final fue que la bacteriemia nosocomial en pacientes adultos infectados por el VIH es a menudo causada por patógenos Gram positivos y que el tratamiento empírico inadecuado y la presencia de otros factores inmunosupresores (como la cirrosis hepática, el tratamiento con corticoides y la neutropenia) son factores de riesgo independientes de mortalidad.

Según algunos estudios, la incidencia de las IN en la población con infección por VIH oscila desde 7,9 hasta 15 casos por cada 100 ingresos<sup>136</sup>, siendo los principales factores de riesgo un mayor tiempo de hospitalización (29,8 vs. 10,8 días), el uso de catéteres urinarios (35% vs. 11%), los procedimientos endoscópicos gastrointestinales (23% frente al 3%), y los accesos vasculares (41% vs. 19%)<sup>141</sup>. Las infecciones más frecuentes oscilan entre las bacteriemias, debidas principalmente a los catéteres intravasculares, o las pulmonares, en función del estudio<sup>142</sup>. Panis y cols.<sup>142</sup> describieron en su estudio que incluyó 969 pacientes ingresados en un servicio de Infecciones de un Hospital en el Sur de Brasil (año 2003-2004) que el principal sitio de infección de estos pacientes fue el pulmonar (50%) y los principales microorganismos aislados fueron *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli*. Además, observó una mayor incidencia de la infección en pacientes con recuento de células CD4+ inferior a 50 células/mm<sup>3</sup>. En otro estudio, Petrosillo y cols. describieron que el 15%-18,3% de las IN en estos pacientes eran infecciones de las vías respiratorias inferiores<sup>143</sup>.

Diferentes estudios apuntan también a *P. aeruginosa* como el microorganismo más frecuentemente causante de neumonía nosocomial en la población VIH (16%-67% de los casos)<sup>142</sup>. Como factores de riesgo de esta infección se han descrito una mayor estancia en el hospital, la disminución de los niveles de CD4+ y el uso de la dapsona o

trimetoprim-sulfametoxazol, mientras que el uso de azitromicina fue protector<sup>144</sup>. En cambio, para Meynard y cols. la infección por *P. aeruginosa* no es frecuente en los pacientes con infección por VIH, salvo en las etapas avanzadas de la enfermedad, especialmente cuando los pacientes han recibido cotrimoxazol, penicilinas o esteroides<sup>145</sup>. Otro patógeno oportunista con un origen nosocomial predominante, *Acinetobacter* spp, puede ser responsable de una considerable morbilidad en estos pacientes cuando los factores de riesgo adicionales (inmunodeficiencia, enfermedades subyacentes y hospitalización) están presentes<sup>146</sup>.

Por otro lado, estudios en niños con infección por VIH también apuntan a la infección respiratoria como principal IN, suponiendo hasta el 67% de los casos, siendo en algunos entornos *S. pneumoniae* y *S. aureus* resistente a meticilina los microorganismos Gram positivos más comunes y *K. pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido el microorganismo Gram negativo más frecuente<sup>147</sup>. Además, en determinadas áreas geográficas se ha descrito que los niños con infección VIH están colonizados por patógenos que en su mayoría presentan resistencias a los antibióticos de uso común y que la colonización por estos microorganismos es causa de enfermedad invasiva<sup>148</sup>. Dicha colonización parece tener un papel importante en el desarrollo de las IN en esta población inmunodeficiente también en adultos<sup>136</sup>.

A destacar que Franzetti y cols.<sup>149</sup> han descrito una disminución en la incidencia de neumonías bacterianas nosocomiales en individuos infectados por el VIH después de la introducción de la TAR. *S. aureus* y *P. aeruginosa* fueron las principales causas de estas infecciones nosocomiales, siendo el SAMR el único predictor de mortalidad<sup>149</sup>.

Cabe comentar que en otros estudios las proporciones de IN más frecuentes fueron distintas. Así, en un estudio prospectivo dirigido por Frank y cols.<sup>150</sup>, las

frecuencias proporcionales de las infecciones nosocomiales acaecidas durante 528 admisiones fueron un 3% de piel y partes blandas (incluyendo infecciones localizadas asociadas a catéter), un 2,7% de infecciones de vías respiratorias, un 2,1% de bacteriemias y un 0,9% de infecciones del tracto urinario. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron *S. aureus* (27,6%), *P. aeruginosa* (13,8%) y *Enterobacter cloacae* (13,8%).

Existe un único estudio comparativo de la incidencia de IN entre pacientes con y sin infección por VIH, pero no se realizó en pacientes críticos. Padoveze y cols.<sup>151</sup> en un estudio de cohortes prospectivo, compararon la incidencia de la IN entre los pacientes VIH-positivos y VIH-negativos en salas de enfermedades infecciosas durante 21 meses. La incidencia IN por 1000 pacientes/día fue de 8,16 para los pacientes infectados por el VIH y de 3,94 para los pacientes no infectados por el VIH ( $P = 0,01$ ). En este trabajo, las bacteriemias fueron las responsables de la mayor parte de las infecciones nosocomiales, seguidas de las infecciones del tracto urinario, infecciones vasculares y neumonía, concluyendo que los pacientes con infección por VIH son más propensos a tener IN. Otro hallazgo importante de este estudio fue que, aunque los pacientes infectados con VIH tenían más días de CVC, no se encontraron diferencias en el número de bacteriemias entre ambas poblaciones, lo que sugiere que la incidencia de esta infección en los pacientes con VIH no está exclusivamente relacionada con el uso de CVC.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **Artículo 1**

**Comparación de adquisición de microorganismos resistentes e infecciones en los pacientes críticos con y sin enfermedades malignas.**

**Rinaudo M, Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Hernández C, Nicolas JM, Vila J, Morata L, Pumarol J, Soriano A, Mensa J, Martínez JA.**

*Minerva Anestesiol* 2013; 79:1217-1228

### **HIPÓTESIS**

Los pacientes críticos (ingresados en UCI) con neoplasias hemato-oncológicas tienen una mayor incidencia de infecciones nosocomiales (adquiridas en la UCI) y una mayor asociación con infecciones por Microorganismos Resistentes o Potencialmente Resistentes (MRPR).

### **OBJETIVOS**

Comparar los pacientes críticos con neoplasias hemato-oncológicas con aquellos que no tienen dicha comorbilidad en términos de adquisición de MRPR en UCI, infecciones y su mortalidad.





## **Artículo 2**

### **Adquisición de microorganismos resistentes y de infecciones en los pacientes infectados por el VIH ingresados en la UCI.**

Cobos-Trigueros N, **Rinaudo M**, Solé M, Castro P, Pumarol J, Hernández C, Fernández S, Nicolás JM, Mallolas J, Vila J, Morata L, Gatell JM, Soriano A, Mensa J, Martínez JA.

*Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 611-620.

#### **HIPÓTESIS**

Los pacientes críticos (ingresados en UCI) con infección por VIH tienen una mayor incidencia de infecciones nosocomiales (adquiridas en la UCI) y una mayor asociación con infecciones por MRPR.

#### **OBJETIVOS**

Comparar los pacientes críticos infectados por el VIH ingresados en la UCI con aquellos que no tienen dicha comorbilidad en términos de adquisición de MRPR en UCI, infecciones y su mortalidad.



## **PUBLICACIONES ORIGINALES Y RESULTADOS**



Los estudios que integran esta Tesis Doctoral se han publicado en revistas científicas revisadas por pares, como se detalla a continuación

**Article 1: Rinaudo M**, Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Hernández C, Nicolas JM, Vila J, Morata L, Pumarol J, Soriano A, Mensa J, Martínez J. Comparison of acquisition of resistant microorganisms and infections in critically-ill patients with and without malignancies. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79: 1217-28.

Impact Factor 2,818, based on the 2012 Journal Citation Reports® Science Edition.

**Article 2:** Cobos-Trigueros N, **Rinaudo M\***, Solé M, Castro P, Pumarol J, Hernández C, Fernández S, Nicolás JM, Mallolas J, Vila J, Morata L, Gatell JM, Soriano A, Mensa J, Martínez JA. Acquisition of resistant microorganisms and infections in HIV-infected patients admitted to the ICU. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 611-620.

\* Cobos-Trigueros N and **Rinaudo M** equally contributed to this work.

Impact Factor 3,024, based on the 2012 Journal Citation Reports® Science Edition.

The cumulative impact factor of these publications is **5.842**, based on the 2008-2012 Journal Citation Reports® Science Edition.

**Article 1: Rinaudo M,** Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Hernández C, Nicolas JM, Vila J, Morata L, Pumarol J, Soriano A, Mensa J, Martínez J. Comparison of acquisition of resistant microorganisms and infections in critically-ill patients with and without malignancies. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79: 1217-28.

## Comparison of acquisition of resistant microorganisms and infections in critically-ill patients with and without malignancies

M. RINAUDO <sup>1</sup>, N. COBOS-TRIGUEROS <sup>2</sup>, M. SOLÉ <sup>3</sup>, P. CASTRO <sup>1</sup>, C. HERNÁNDEZ <sup>1,2</sup>, J. M. NICOLÁS <sup>1</sup>, J. VILA <sup>3</sup>, L. MORATA <sup>2</sup>, J. PUMAROL <sup>1</sup>, A. SORIANO <sup>2</sup>, J. MENSA <sup>2</sup>, J. A. MARTÍNEZ <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Intensive Care Unit, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB, Universitat de Barcelona), Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB, Universitat de Barcelona), Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Department of Clinical Microbiology, Hospital Clínic-IDIBAPS- Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB, Universitat de Barcelona), Barcelona, Spain

### ABSTRACT

**Background.** Patients with malignancies are often considered at risk of acquiring infections by resistant or potentially resistant microorganisms (RPRMs). However, data supporting this contention is scarce. We have compared critically ill patients with haematological malignancies (HM), solid tumours (ST) and without cancer (NC) in terms of acquisition of RPRMs, infections and mortality.

**Methods.** Observational, prospective cohort study of patients admitted to a medical intensive care unit (ICU). Swabbing of nares, pharynx and rectum, and culture of respiratory secretions were obtained within 48 h of admission and thrice weekly thereafter. Clinical samples were obtained as deemed necessary by the attending physician. Clinical variables, severity scores on admission and exposures during ICU stay were also collected. Multivariable logistic regression analysis was used to evaluate ICU mortality.

**Results.** Out of 969 included patients 127 (13.1%) had HM and 93 (9.6%) had ST. Patients with malignancies were more frequently exposed to central venous catheterization, methylprednisolone, and any antipseudomonal antibiotic whereas they were less commonly exposed to invasive mechanical ventilation. Patients with HM were more often admitted with an infection. There were no differences among groups in terms of RPRMs acquisition during ICU stay or prevalence of ICU-acquired infections due to any microorganism, including RPRMs. Having a HM was an independent predictor of mortality regardless of APACHE II score.

**Conclusion.** Critically ill cancer patients did not show a higher rate of RPRMs acquisition nor ICU-acquired infections. Mortality was higher in the HM group and it was not accurately predicted on admission by APACHE II score. (*Minerva Anestesiologica* 2013;79:1217-28)

**Key words:** Hematological neoplasms - Critical care - Cross infection - *Pseudomonas aeruginosa*.

Significant progress in the early diagnosis and intensive management of severe complications in patients with malignancies, as well as advances in chemotherapy, conditioning regimes and hematopoietic stem cell transplantation

Comment in p. 1205.

(HSCT), have resulted in a great improvement in overall survival rates among these patients.<sup>1, 2</sup> It has been estimated that 7% to 15% of hospitalized patients with cancer require admission to the intensive care unit (ICU).<sup>3, 4</sup>

Patients with malignancies are more sus-



ceptible to acquire infections, with almost 10 times more episodes of sepsis than patients without cancer.<sup>5-7</sup> Moreover, they present a mean increasing case-fatality rate of more than 50%.<sup>6-8</sup> This fact may have several explanations such as neutropenia induced by chemotherapy, which is the most important factor in determining susceptibility to bacterial infections, and immunosuppression associated with malignancies or their treatment. Oncological chemotherapy has been shown to contribute to an increased incidence of nosocomial infections,<sup>9</sup> a greater use of antibiotics and more infections associated with resistant or potentially resistant microorganisms (RPRMs).<sup>10</sup> In addition, immunosuppression, whether due to disease or administration of immunosuppressive drugs, has often been considered a risk factor for acquiring infections by resistant organisms and poor prognosis.<sup>11</sup> However, there is relatively few data concerning the epidemiology and patterns of acquisition of nosocomial infections and RPRMs as well as their prognosis in cancer patients admitted to the medical ICU.<sup>7, 11</sup> Even the association between immunosuppression and acquisition of RPRMs has been recently questioned.<sup>12</sup> Therefore, the extent to which patients with haematological malignancies (HMs) or solid tumours (STs) in comparison to critically ill non-cancer (NC) patients behave regarding the acquisition of nosocomial infections and RPRMs remains to be clarified. The main objectives of this study are to compare critically-ill patients with and without malignancies in terms of ICU acquisition of RPRMs, infections, and mortality.

#### Materials and methods

##### *Study population*

From February 14th, 2006 to December 31st, 2008, all patients admitted to an eight-bed adult medical ICU of a 700-bed university hospital who stayed in the unit for at least 24 hours were prospectively included in the study. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Clínic of Barcelona.

##### *Data collection and definitions*

Swabbing of nares, pharynx and rectum, and culture of respiratory secretions (tracheobronchial aspirates or sputum) were obtained within 48 hours of admission and thrice weekly thereafter until discharge or the first two months of ICU stay. Other clinical samples were obtained as deemed necessary by the attending physician. No environmental cultures were taken. Susceptibility testing was done by a microdilution technique according to the CLSI guidelines.<sup>13</sup> For the purpose of analysis, intermediate susceptibility was considered as resistance.

The following microorganisms were considered as RPRMs: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci, enteric gram-negative bacilli resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime or both), and non-fermentative gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Acinetobacter baumannii*).<sup>13</sup>

Demographics, clinical variables, severity scores (APACHE II and SOFA) on admission and exposures during ICU stay were prospectively collected from all admitted patients.<sup>14-16</sup> The primary outcomes were the acquisition of RPRMs and infections during ICU stay as well as mortality.

Patients with positive surveillance cultures within 48 hours of ICU admission were considered to be colonized on admission. Colonization was defined as the isolation of a target microorganism from a surveillance culture or non-sterile clinical sample. Microorganisms isolated after 48 hours in patients with previous negative specimens for those bacteria were considered as ICU-acquired. Infections diagnosed within 48 hours of admission were considered as being of non-ICU origin and those diagnosed after 48 hours as ICU-acquired. Exposure to antibiotics meant at least 24 hours of treatment.

Infection was considered the reason for admission when the organic failure leading to critical care was meant to be a direct consequence of either the dysfunction of the infected organ or sepsis. Septic shock was defined according to SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS consensus

conference.<sup>17</sup> ICU-acquired sepsis was defined as sepsis occurring more than 24 hours after admission to the ICU. Catheter-related bacteremia was defined according to IDSA guidelines.<sup>18</sup> The diagnosis of pneumonia required the presence of new and/or progressive infiltrates in chest radiograph, and at least two of the following criteria: fever  $\geq 38$  °C or hypothermia  $\leq 35$  °C, leukocytosis  $\geq 12000/\mu\text{L}$  or leucopenia  $< 4000/\mu\text{L}$ , or purulent respiratory secretions. When the patient was invasively ventilated for more than 48 h, pneumonia was considered ventilator-associated pneumonia (VAP).<sup>19</sup> Patients without radiological criteria of pneumonia but fulfilling the above mentioned clinical criteria were considered to have tracheobronchitis. Other infections were diagnosed according to CDC criteria.<sup>20</sup>

Cancer was identified as solid or haematological malignancy diagnosed before admission to the ICU. HMs were grouped as: Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, acute leukaemia, chronic leukaemia, multiple myeloma, primary amyloidosis, and myelodysplastic syndromes. STs were classified in urological, lower gastrointestinal, upper gastrointestinal, head and neck, gynaecological, pancreas-liver-biliary, brain and others. Patients with a prior history of cancer and with complete remission for over five years were not considered in the cancer group. Neutropenia was defined as an absolute neutrophil count of less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>.<sup>21</sup>

#### Statistical analysis

Clinical variables and exposures were compared between patients with HM, ST and NC patients. Proportions were compared using the  $\chi^2$  or Fisher's exact test. Continuous variables were compared by using the t-test (or Mann-Whitney test) and ANOVA (or Kruskal-Wallis test). Multivariable logistic regression analysis (step-forward procedure) was used to evaluate patient characteristics associated with ICU mortality. Variables with a P-value  $< 0.3$  in the univariate analysis were introduced in the multivariate model. During analysis, a significant interaction between APACHE II score and the patient group was found, meaning that mortality in HM patients was much less associated

with an increasing APACHE score than in ST or NC patients. In order to address this interaction, the APACHE score was dichotomized by the median of the entire population (19 points) and a new logistic model was built in which an interaction "APACHE by patient group" variable stratified in four categories ("low APACHE and non-HM", "low APACHE and HM", "high APACHE and HM", "high APACHE and non-HM") was introduced. Calculations were done by using SPSS 17.0 version statistical package.

## Results

### Demographic and clinical characteristics

During the 35-month study period, 969 patients were admitted to the ICU, of which 127 (13.1%) had HM and 93 (9.6%) ST. Seven patients had a HM and a history of ST but only the haematological disease was active on admission and they were considered in the HM group. The primary sites of ST were urogenital (N.=22; 24%), lower gastrointestinal (N.=19; 20%), lung (N.=12; 13%), head and neck (N.=12; 13%), gynaecologic (N.=9; 10%), pancreas/liver/biliary tract (N.=7; 8%), upper gastrointestinal (N.=4; 4%), brain (N.=4; 4%), and others (N.=11; 12%). HM included non-Hodgkin's lymphomas (N.=36; 28%), acute leukaemia (N.=32; 25%), chronic leukaemia (N.=17; 14%), myeloma (N.=17; 14%), amyloidosis (N.=12; 9%), myelodysplastic syndromes (N.=8; 6%) and Hodgkin's lymphoma (N.=5; 4%). Forty-six patients (4.7%) had undergone HSCT (10 autologous and 36 allogeneic).

The main clinical and epidemiological characteristics on admission are shown in Table I. Compared with NC and the ST groups, patients with HM were significantly younger, more often had neutropenia and HSCT, had more infections prior admission within the last year, and had received more corticosteroids, immunosuppressive drugs and antibiotics in the previous month.

On admission, HM patients presented a higher prevalence of infection than the other two groups and shock was more frequent in both HM and ST than in NC patients. In addition,

TABLE I.—Clinical and epidemiological characteristics of the study population.

Features	NC (N. 749)	HM (N. 127)	ST (N. 93)	P
Age (years)	60.47±17.6	53.88±15.6	64.65±14	<0.0001
Male gender (%)	456 (60.9)	75 (59.1)	62 (66.7)	0.5
<i>Reason for admission</i>				
Infection	378 (50.5)	92 (72.4)	60 (64.5)	<0.0001
Respiratory disease	25(3.3)	5 (3.9)	4 (4.3)	0.85
Cardiovascular disease	78 (10.4)	7 (5.5)	6 (6.5)	0.1
CNS disease	95 (12.7)	2 (1.6)	8 (8.6)	0.0007
Postsurgical	91 (12.1)	0 (0)	8 (8.6)	0.0002
Others	82 (10.9)	21 (16.5)	7 (7.5)	0.09
<i>Severity scores</i>				
APACHE II (median, IQR)	19 (14-22)	21 (18-25)	23 (18.5-26)	<0.0001
APS (median, IQR)	14 (10-19)	15 (11-19)	15 (11.5-19)	0.4
SOFA (median, IQR)	6 (3-9)	7 (5-9)	5 (4-8)	0.01
<i>Other conditions on admission</i>				
Prior corticosteroids (≤ 1 month)	90 (12)	68 (53.5)	15 (16.1)	<0.0001
Immunosuppressive therapy	24 (3.2)	64 (50.4)	13 (14)	<0.0001
Prior antibiotic (≤ 1 month)	171 (22.8)	78 (61.4)	35 (37.6)	<0.0001
Prior admission (≤ 1 year)	256 (34.2)	101 (79.5)	61 (65.6)	<0.0001
Infections during the last year	152 (20.3)	75 (59.1)	31 (33.3)	<0.0001
Transfer from other hospital wards	345 (46)	82 (64.5)	62 (66.6)	<0.0001
Hospital LOS until ICU admission (median, IQR)	2 (1-7)	13 (3-25)	5 (2-11)	<0.0001
Shock on admission	105 (14)	37 (29.1)	21 (22.6)	<0.0001
<i>RPRMs on admission</i>				
<i>P. aeruginosa</i>	53 (7.1)	11 (8.7)	8 (8.6)	0.7
Other non-fermenters <sup>a</sup>	9 (1.2)	4 (3.1)	1 (1.1)	0.2
<i>Enterobacteriaceae</i> resistant to cephalosporins	54 (7.2)	11 (8.7)	8 (8.6)	0.8
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	24 (3.2)	4 (3.1)	4 (4.3)	0.8
Any RPRMs	123 (16.4)	25 (19.7)	20 (21.5)	0.4
<i>Infections on admission<sup>b</sup></i>				
Tracheobronchitis	178 (23.8)	5 (3.9)	15 (16.1)	<0.0001
Pneumonia	199 (26.6)	45 (35.4)	26 (28)	0.11
Catheter-related bacteremia	4 (0.5)	5 (3.9)	3 (3.2)	0.001
Primary bacteremia	7 (0.9)	9 (7.1)	3 (3.2)	<0.0001
Urinary tract infection	34 (4.5)	2 (1.6)	7 (7.5)	0.1
Other infections	151 (20.2)	44 (34.6)	18 (19.4)	0.001
<i>Underlying diseases</i>				
HIV infection	52 (6.9)	9 (7.1)	3 (3.2)	0.4
Neutropenia	3 (0.4)	18 (14.2)	2 (2.2)	<0.0001
HSCT				<0.0001
Autologous	1 (0.1)	32 (25.2)	3 (3.2)	
Allogenic	0	10 (7.9)	0	
COPD	118 (15.8)	11 (8.7)	24 (25.8)	0.03
Diabetes mellitus	154 (20.6)	15 (11.8)	16 (17.2)	0.06
<i>Toxic habits</i>				
Current smoker	237 (31.6)	30 (23.6)	24 (25.8)	0.12
Alcohol abuse	115 (15.4)	6 (4.7)	15 (16.1)	0.005
<i>Outcome</i>				
In-ICU mortality	91 (12.1)	32 (25.2)	14 (15.1)	0.005
In-hospital mortality	144 (19.2)	49 (38.6)	31 (33.3)	<0.0001

a. Includes *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. baumannii* and *Pseudomonas spp.* b. 132 patients had an infection on admission that was not considered to be the reason for admission according to the definition provided in Methods. Quantitative variables are expressed as means and Standard Deviation (SD). Categorical variables are expressed as number of cases (%).

NC: Non-cancer Group; HM: Hematological malignancy group; ST: solid tumor group; CNS: central nervous system; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; APS: Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; IQR: interquartile range; LOS: Length of stay; RPRMs: Resistant or potentially resistant microorganisms; HIV: human immunodeficiency virus; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICU: intensive care unit.

TABLE II.—Exposures during ICU admission.<sup>a</sup>

Exposure	NC (N. 749)	HM (N. 127)	ST (N. 93)	P
Hospital LOS (days)	15 (9-30)	29 (16-62)	19 (11-35.5)	<0.0001
ICU LOS (days)	5 (3-9)	5 (3-10)	5 (3-9)	0.13
CVC	714 (95.3)	125 (98.4)	93 (100)	0.03
More than 1 CVC	316 (42.2)	67 (52.8)	49 (52.7)	0.02
Arterial catheter	676 (90.3)	106 (83.5)	84 (90.3)	0.07
Bladder catheter	693 (92.5)	113 (89)	89 (95.7)	0.16
Nasogastric tube	516 (68.9)	55 (43.3)	60 (64.5)	<0.0001
Nasogastric tube days	5 (3-12)	10 (5-25)	5 (2-12)	0.02
Rectal tube	29 (3.9)	11 (8.7)	3 (3.2)	0.04
Enteral nutrition	210 (28)	22 (17.3)	22 (23.7)	0.03
Parenteral nutrition	117 (15.6)	42 (33.1)	21 (22.6)	<0.0001
Methylprednisolone	287 (38.3)	64 (50.4)	46 (49.5)	0.01
Immunosuppressors	21 (2.8)	34 (26.8)	3 (3.2)	<0.0001
Orotracheal intubation	457 (61)	52 (40.9)	45 (48.4)	<0.0001
Intubation days	4 (2-7)	6.5 (3-11.75)	5 (2-7)	0.001
Tracheostomy	120 (16)	18 (14)	21 (22.6)	0.2
Endoscopy	77 (10.3)	29 (22.8)	17 (18.3)	0.0001
Surgery	62 (8.3)	13 (10.2)	14 (15.1)	0.09
Renal replacement therapies	61 (8.1)	14 (11)	9 (9.7)	0.5
Packed red cell transfusion	204 (27.2)	68 (53.5)	32 (34.4)	<0.0001
Most frequently used antibiotics				
Carbapenems	180 (24)	87 (68.5)	36 (38.7)	<0.0001
Ceftazidime	74 (9.9)	18 (14.2)	11 (11.8)	0.3
Piperacillin-tazobactam	137 (18.3)	20 (15.7)	31 (33.3)	0.001
Levofloxacin	149 (19.9)	32 (25.2)	20 (21.5)	0.4
Ciprofloxacin	104 (13.9)	11 (8.7)	16 (17.2)	0.15
Amikacin	20 (2.7)	21 (16.5)	10 (10.8)	<0.0001
Any antipseudomonal	433 (57.8)	106 (83.5)	73 (78.5)	<0.0001
Other penicillins	207 (27.6)	8 (6.3)	11 (11.8)	<0.0001
Other cephalosporins	180 (24)	21 (16.5)	19 (20.4)	0.15
Glycopeptides	209 (27.9)	79 (62.2)	28 (30.1)	<0.0001
Macrolides	27 (3.6)	6 (4.7)	0	0.13
Clindamycin	65 (8.7)	3 (2.4)	9 (9.7)	0.04
Metronidazole	23 (3.1)	14 (11)	7 (7.5)	0.0001
Trimethoprim-sulfamethoxazole	39 (5.2)	15 (11.8)	4 (4.3)	0.01
Linezolid	28 (3.7)	8 (6.3)	4 (4.3)	0.4
Fluconazole	113 (15.1)	32 (25.2)	24 (25.8)	0.002
Any anti-Aspergillus antifungal	21 (2.8)	48 (37.8)	5 (5.4)	<0.0001

a. Exposure is expressed in terms of frequency as number of patients (% of exposed) and in terms of duration as median days (interquartile range). Days of device use refers only to those patients exposed to the device. Duration of exposure is expressed as median days (interquartile range). Otherwise, figures are number of patients (%).  
ICU: intensive care unit; NC: non-cancer group; HM: haematological malignancy Group; ST: solid tumour group; LOS: length of stay; CVC: central venous catheter.

cancer patients had a higher APACHE II score than NC, and HM had a significantly higher SOFA score than the other groups.

Regarding microbiologic isolations on admission, no differences between groups in the prevalence of each one of the RPRMs were

observed. In regards to clinical infections on admission, tracheobronchitis was less common among HM patients, whereas pneumonia, catheter-related bacteremia and primary bacteremia were more frequent in both cancer groups (Table I).

TABLE III.—*Microorganisms and infections acquired during ICU stay.*<sup>a</sup>

	NC (N.=749)	HM (N.=127)	ST (N.=93)	P
<i>Microorganisms</i>				
<i>P. aeruginosa</i>	83 (11.1)	10 (7.9)	12 (12.9)	0.4
Other non-fermenters <sup>b</sup>	22 (2.9)	3 (2.4)	1 (1.1)	0.5
Enterobacteriaceae resistant to cephalosporins	50 (6.7)	3 (2.4)	3 (3.2)	0.08
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	13 (1.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	0.7
Any RPRMs <sup>c</sup>	136 (18.2)	17 (13.4)	16 (17.2)	0.4
<i>Infections</i>				
Tracheobronchitis	40 (5.3)	9 (7.1)	7 (7.5)	0.6
- Due to RPRMs	19 (2.5)	3 (2.4)	5 (5.4)	0.3
Pneumonia <sup>d</sup>	37 (4.9)	10 (7.9)	4 (4.3)	0.35
- Due to RPRMs	20 (2.7)	4 (3.1)	2 (2.1)	0.9
Catheter-related bacteremia	28 (3.7)	7 (5.5)	3 (3.2)	0.6
- Due to RPRMs	9 (1.2)	4 (3.1)	2 (2.1)	0.22
Primary bacteremia	22 (2.9)	4 (3.1)	2 (2.2)	0.9
- Due to RPRMs	10 (1.3)	0 (0)	1 (1.1)	0.4
Urinary tract infection	6 (0.8)	1 (0.8)	3 (3.2)	0.08
- Due to RPRMs	4 (0.5)	1 (0.8)	1 (1)	0.8
Other infections	11 (1.5)	3 (2.4)	2 (2.2)	0.7
- Due to RPRMs	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0.9
Infection due to any RPRMs <sup>e</sup>	38 (5.1)	8 (6.3)	7 (7.5)	0.56

a. All figures except p-values are number of patients (%). b. Includes *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. baumannii* and *Pseudomonas spp.* c. No vancomycin-resistant enterococci were isolated. d. 33 (89%), 8 (80%) and 3 (75%) were ventilator-associated pneumonia in NC, HM and ST patients, respectively (p=0.5). e. This number is lower than the sum of infected patients with RPRMs in each category because patients may have had more than one RPRMs infection.  
ICU: Intensive Care Unit; HM: Hematological malignancy Group; NC: Non-cancer Group; ST: Solid tumour Group; RPRMs: resistant or potentially resistant microorganisms

### Exposures during ICU stay

Exposures during ICU stay are shown in Table II. Although HM patients stayed longer in the hospital than NC and ST patients, ICU length of stay (LOS) was similar, with a median of 5 days for all three groups. During their ICU stay, patients with malignancies were more likely to be exposed to central venous catheterization, to more than one central venous catheter, to endoscopy and to methylprednisolone. HM patients were more frequently exposed than the other two groups to rectal tube, to parenteral nutrition, to immunosuppressors and to blood products, but less exposed to nasogastric tube and enteral nutrition. Cancer patients were less frequently exposed to intubation and mechanical ventilation than NC patients.

In regards to antibiotics, HM patients received more frequently certain antibiotics such as carbapenems, glycopeptides, metronidazole, trimethoprim-sulfamethoxazole, and antifungals with activity against *Aspergillus* (voriconazole,

candins, amphotericin). Amikacin, fluconazole and any antipseudomonals were more frequently indicated in both groups of cancer patients than in NC patients.

### Outcomes

A total de 169 (17.4%) patients acquired a RPRM during their ICU stay. The rectum (alone or simultaneously with other sites) was the most common first place of acquisition of gram-negative bacilli (81 patients, 48%), and it was involved in 74 (70%), 11 (42%) and 56 (100%) patients who acquired *P. aeruginosa*, other non-fermenters and *Enterobacteriaceae* resistant to cephalosporins, respectively. Conversely, MRSA was found in nasal or pharyngeal swabs in 13 out of 15 (87%) patients. Median (interquartile range) days to acquisition were 6 (4-11), 12 (4-20), 5.5 (3-10.75) and 5 (4-9) for *P. aeruginosa*, other non-fermenters, enteric gram-negative bacilli and MRSA, respectively. During ICU stay, 149 (15.3%) patients acquired an infection, of

TABLE IV.—Univariate analysis of risk factors for ICU mortality<sup>a</sup>

Features	Survivors (N.=832)	Non-survivors (N.=137)	P
<i>Underlying diseases</i>			
Neutropenia	15 (1.8)	8 (5.8)	0.004
Allogenic HSCT	20 (2.4)	16 (11.7)	<0.0001
Hepatic cirrhosis	27 (3.2)	10 (7.3)	0.03
Surgery previous to ICU admission	197 (23.7)	22 (16.1)	0.04
<i>Other conditions on admission</i>			
Current smoker	262 (31.5)	29 (21.2)	0.01
Prior corticosteroids (≤1 month)	132 (15.9)	41 (29.9)	0.0001
Immunosuppressive therapy	72 (8.7)	29 (21.2)	<0.0001
Prior antibiotic (≤1 month)	230 (27.6)	54 (39.4)	0.005
Prior admission (≤1 year)	347 (41.7)	71 (51.8)	0.03
Shock on admission	122 (14.7)	41 (29.9)	<0.0001
Type of cancer: acute leukemia	19 (2.3)	13 (9.5)	0.0001
<i>Reason for admission</i>			
Infection	441 (53)	89 (65)	0.009
Respiratory disease	25 (3)	9 (6.6)	0.04
Postsurgical	99 (11.9)	0	<0.0001
Others	102 (12.3)	8 (5.8)	0.02
<i>Prevalent infections on admission</i>			
Pneumonia	217 (26.1)	53 (38.7)	0.002
Primary bacteremia	13 (1.6)	6 (4.4)	0.02
Any infection	557 (66.9)	105 (76.6)	0.02
<i>Severity scores on admission</i>			
High APACHE II and non-HM	54 (6.5)	21 (15.3)	<0.0001
Low APACHE II and non-HM	429 (51.6)	15 (10.9)	
Low APACHE II and HM	41 (4.9)	11 (8)	
High APACHE II and HM	308 (37)	90 (65.7)	
SOFA	6 (3-8)	10 (7-12)	<0.0001
<i>In-ICU exposures</i>			
Multiple CVC	331 (39.8)	101 (73.7)	<0.0001
Arterial catheter	736 (88.5)	130 (94.9)	0.02
Bladder catheter	762 (91.6)	133 (97.1)	0.02
Nasogastric tube	504 (60.6)	127 (92.7)	<0.0001
Rectal tube	32 (3.8)	11 (8)	0.04
Enteral nutrition	203 (24.4)	51 (37.2)	0.002
Parenteral nutrition	126 (15.1)	54 (39.4)	<0.0001
Methylprednisolone	320 (38.5)	77 (56.2)	0.0001
Immunosupresors	39 (4.7)	19 (13.9)	<0.0001
Orotracheal intubation	427 (51.3)	127 (92.7)	<0.0001
Tracheostomy	120 (14.4)	39 (28.5)	<0.0001
Surgery	68 (8.2)	21 (15.3)	0.007
Renal replacement	48 (5.8)	36 (26.3)	<0.0001
Packed red cells transfusion	234 (28.1)	70 (51.1)	<0.0001
Other penicillins	182 (21.9)	44 (32.1)	0.01
Linezolid	26 (3.1)	14 (10.2)	0.0006
Trimethoprim-sulfamethoxazole	42 (5)	16 (11.7)	0.005
Any anti-Aspergillus antifungal	44 (5.3)	30 (21.9)	<0.0001
<i>ICU-acquired RPRMs</i>			
Cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae	43 (5.2)	13 (9.5)	0.04
<i>P. aeruginosa</i>	76 (9.1)	29 (21.2)	0.0001

(Continua)

TABLE IV.—Univariate analysis of risk factors for ICU mortality<sup>a</sup>

Features	Survivors (N.=832)	Non-survivors (N.=137)	P
Other non-fermenters	18 (2.2)	8 (5.8)	0.02
Any RPRM	129 (15.5)	40 (29.2)	0.0001
<i>ICU-acquired infections</i>			
Pneumonia	37 (4.4)	14 (10.2)	0.005
Urinary tract infection	6 (0.7)	4 (2.9)	0.04
Primary bacteremia	21 (2.5)	7 (5.1)	0.09
Any infection	111 (13.3)	38 (27.7)	<0.0001
Infection due to <i>P. aeruginosa</i>	28 (3.4)	12 (8.8)	0.003
Infection due to any RPRM	38 (4.6)	15 (10.9)	0.002

Quantitative variables are expressed as means and Standard Deviation (SD). Categorical variables are expressed as number of cases (%).

a. Variables with p-value >0.3 are not shown (General characteristics: age, gender; Underlying diseases: autologous HSCT, COPD, Hemodialysis, HIV infection, solid organ transplant, heart failure, diabetes mellitus, Other conditions on admission: alcohol abuse, infections during the last year; Hospital LOS previous to ICU admission, others types of cancer different from acute leukaemia, emergency surgery; Reasons for admission: cardiovascular and CNS diseases; Prevalent infections on admission: urinary tract infection, tracheobronchitis, catheter-related bacteremia, In-ICU exposures: CVC, any antipseudomonal antibiotic, Non-antipseudomonal cephalosporins, fluconazol; ICU-acquired RPRMs: MRSA; ICU acquired infections: tracheobronchitis, catheter-related bacteremia, other infections, infections due to MRSA, infections due to ESBL, infections due to other non-fermenters..).

ICU: intensive care unit; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; HM: hematological malignancy SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; CVC: central venous catheter; RPRMs: resistant or potentially resistant microorganisms; IQR: interquartile range.

which 53 (35.5%) were due to RPRMs and appeared at a median of 12 (7-18) days.

No differences between groups in the prevalence of acquisition of each one of the RPRMs during ICU stay were observed. Prevalence of ICU-acquired infections due to any microorganism or to RPRMs was not significantly different among the groups. A higher proportion of HM (8/17, 47%) and ST (7/16, 44%) patients than NC (38/136, 28%) patients acquiring a RPRM eventually had an infection due to these microorganisms, although none of these differences reached statistical significance (HM vs. NC, P=0.1; ST vs. NC, P=0.2) (Table III). Considering the different RPRMs, the rate of patients who became colonized but not infected was significantly higher for *Enterobacteriaceae* resistant to cefalosporins (53/56, 95%) than for *P. aeruginosa* (65/105, 62%, P<0.0001) and other non-fermenters (14/26, 54%, P=0.0001). The proportion of patients merely colonized by MRSA (13/15 patients, 87%) was not significantly different from that of other RPRMs.

In HM patients, ICU and hospital mortality were 25.2% (32 out of 127 patients) and 38.6% (49 out of 127), respectively, and these rates were significantly higher than those in NC and ST patients (Table I). Univariate analysis

of factors potentially associated with mortality is shown in Table IV. A significant interaction between APACHE II score and the patient group was found, meaning that mortality of HM patients did not depend on APACHE II to the same extent as in the other groups. Median (interquartile range) APACHE II was 20 (18-24) and 22.5 (17.25-29.75) for HM patients who survived and died, respectively (P=0.053). When APACHE score was dichotomized by the median of the whole population (19 points), mortality in HM patients was not significantly different for those with ≤19 than for those with a higher score (11/52, 21.2% vs. 21/75, 28%, P=0.4). Multivariate analysis that included this interaction variable is shown in Table V. After adjusting for confounding, being a HM patient with low (OR 9.86, 3.1-31) or high (OR 3.3, 1.2-9) APACHE II score was still associated with ICU mortality. Neither neutropenia on admission or ICU acquisition of RPRMs or infection due to these microorganisms were independent predictors of mortality.

## Discussion

The main finding of the present study is that cancer patients did not seem to be particularly prone to acquire RPRM or infections during

TABLE V.—*Multivariate analysis of factors associated with ICU mortality.*

Variable	OR (95% CI)
APACHE II by patient group <sup>a</sup>	
Low APACHE II and non-HM	Reference group
Low APACHE II and HM	9.64 (3-31)
High APACHE II and HM	4.59 (2.45-8.63)
High APACHE II and non-HM	3.7 (1.37-9.96)
SOFA score	2.21 (1.12-1.29) <sup>b</sup>
Bacteremia from unknown source on admission	6.1 (1.37-27.1)
Reason for admission	
Postsurgical/other diagnosis	Reference group
Respiratory disease	11.8 (3.21-43.7)
Cardiovascular disease	3.06 (1-9.61)
Infection	5.6 (2.06-15.2)
CNS disease	4.99 (1.68-14.8)
Intubation	11.3 (4.98-25.6)
Receipt of corticosteroids other than hydrocortisone during ICU stay	2.33 (1.33-4.08)
Need for renal replacement therapy	2.33 (1.23-4.41)
Receipt of anti- <i>Aspergillus</i> antifungals	3.37 (1.6-7.1)
Receipt of linezolid	2.86 (1.23-6.65)
Receipt of antipseudomonal antibiotics	0.25 (0.13-0.47)
Receipt of non-antipseudomonal third generation cephalosporins	0.49 (0.27-0.89)

a. Low and high APACHE II score means  $\leq 19$  and  $>19$ , respectively. b. Per increasing point of SOFA score.

ICU: intensive care unit; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; HM: hematological malignancy; SOFA: sequential organ failure assessment; CNS: central nervous system.

their stay in a medical ICU. In addition, prognosis was not related to the acquisition of these pathogens or infections during ICU stay but rather to the condition of having a haematological malignancy, to the severity of illness on admission and to particular exposures.

In the present study 22.7% of patients admitted to a general medical ICU had cancer, mostly HMs (N.=127, 57.7%; STs, N.= 93, 42.3%), in contrast to many studies where the majority had STs.<sup>1, 4, 5, 22, 23</sup> This is probably due to the fact that in our hospital haematological patients are preferentially transferred to the medical ICU involved in this study when they become critically ill. An interesting aspect of our study was that it included patients consecutively admitted to a general medical ICU, allowing us to make direct comparisons between cancer and non-cancer patients.

In the present study, infection was the main cause of admission for HM patients (72.4%) with a predominance of pneumonia and primary bacteremia, as previously reported.<sup>10, 24</sup> Sepsis has been recognized as one of the major reasons

for ICU admission in cancer patients. Cancer has been reported in about 17% of medical admissions associated with sepsis,<sup>8</sup> with a higher incidence in patients with haematological cancer, probably due to associated leucopenia,<sup>25</sup> almost universal use of venous catheters and other disruptions of defence mechanisms. In this population the high prevalence of infection on admission probably explains the increased prevalence of shock and the higher SOFA score at ICU entry and the more frequent use of several antibiotics during ICU stay. There were not many noteworthy differences among groups in regards to ICU exposures, except a significant lower prevalence of intubation in cancer patients, a lower exposure to enteral nutrition in HM patients, a higher prevalence of use of methylprednisolone in the population with cancer and an increased exposure to immunosuppressors and blood products in HM patients. Interestingly, although the proportion of patients with malignancies that needed intubation was lower than that in non-cancer patients, the incidence of pneumonia was not different. This may be due



to the fact that, although cancer patients were less often intubated, those that required intubation were exposed to it during a longer period of time (Table II).

There are relatively few data concerning the predisposition of cancer patients to acquire RPRMs and infections during admission to a medical ICU. It is of note that we did not find that patients with cancer were significantly more colonized with this type of microorganisms on admission. An increased rate of RPRMs would have been expected since this population (particularly HM patients) had been more frequently hospitalized within the previous year, more commonly transferred to the UCI from hospital wards and more frequently exposed to antibiotics. We do not think our data denies the influence of the above mentioned well established risk factors for acquisition of RPRMs.<sup>26</sup> However, it questions the intrinsic influence of cancer and underlines the importance that different epidemiological settings may have on the risk of RPRMs acquisition. In our centre, many haematological patients eventually admitted to the ICU are cared while hospitalized in a specialized ward with individual rooms and are subjected to protective isolation, which may prevent the acquisition of exogenous flora. In regards to acquisition of RPRMs or infections due to these organisms during ICU stay we were again unable to find any significant difference between cancer and non-cancer patients. In fact, the only trend observed was towards an increased rate of acquisition of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* in non-cancer patients. This observation agrees with previous studies suggesting that immunosuppression is not an independent predictor of ICU-acquired multiple-resistant microorganisms<sup>12</sup> and may also be related to the fact that cancer patients were less frequently exposed to orotracheal intubation and nasogastric tube (particularly HM patients) and similarly exposed to high-risk antibiotics such as fluoroquinolones.<sup>27</sup>

In regards to prognosis, we did not find that acquisition of RPRMs or infections during ICU stay were independent predictors of ICU mortality. The extent to which ICU-acquired infections in general or those due to resistant

microorganisms in particular increase mortality beyond what would be expected on the basis of severity of illness is still a matter of controversy. Studies that did not find an independent association of ICU-acquired infections (including those due to RPRMs) with mortality are not exceptional in the critical care literature.<sup>28-30</sup> In addition, there is evidence that when appropriate multistate or causal inference models are applied, attributable mortality of ICU-acquired infections such as ventilator-associated pneumonia may be lower than previously estimated (in the range of 4-8%).<sup>31, 32</sup> In any case, timely and appropriate antibiotic therapy is likely to be a modifying factor that may render attributable mortality of ICU-acquired infections almost negligible.<sup>33</sup>

Some other findings of our multivariate analysis predicting mortality deserve some comment. Stepping into the model treatment-related variables such as antibiotics was allowed. When a given drug is selected as a "protective factor", the finding is reassuring and may be interpreted as additional evidence of its intended effect. This is the case of antipseudomonal agents or non-antipseudomonal cephalosporins in the present study. However, when some drug exposures are associated with death, it may be virtually impossible to establish whether this was due to a putative deleterious effect of the drug or just the result of preferentially administering that therapy to desperately ill patients. We think that the independent association of anti-*Aspergillus* antifungals with death belongs to the latter category. However, the observation that linezolid was associated with ICU mortality raises some concern. In a randomized, double-blinded trial on patients with nosocomial pneumonia due to MRSA, patients receiving linezolid had a better clinical response than those treated with vancomycin,<sup>34</sup> which is a definitive proof of its clinical efficacy. However, in another clinical trial on patients with catheter-related bacteremia, linezolid was associated with increased mortality in the subset of patients with no pathogens at baseline.<sup>35</sup> In a recent case-control study of critically ill patients, a non-significant trend toward increased mortality in those with renal insufficiency re-

ceiving linezolid was noted.<sup>36</sup> Further studies, therefore, are necessary to provide a definite answer to this relevant question.

In the present study, HM patients had a worse prognosis, and in this population the APACHE score on admission was not as good predictor of mortality as in ST and NC patients. The lack of association of APACHE II score with mortality in HM patients has been previously reported.<sup>3, 5, 37</sup>

The present study has some typical drawbacks of observational studies performed in a single institution, such as the difficulties in establishing causal relationships and the possible limitations when trying to apply results to other epidemiological scenarios. However, its strength resides on the frequent and throughout sampling method allowing an accurate detection of acquisition of RPRMs during ICU stay.

### Conclusions

In conclusion, critically ill patients with malignancies admitted to our ICU neither had a higher rate of RPRMs acquisition nor ICU-acquired infections compared with non-cancer patients. Furthermore, patients with HMs had a higher mortality that was not accurately predicted by the APACHE II score on admission, being HMs an independent predictor of poor outcome.

### Key messages

— Critically ill patients with malignancies neither had a higher rate of acquisition of resistant or potentially resistant microorganisms nor ICU-acquired infections.

— In regards to prognosis, acquisition of resistant or potentially resistant microorganisms or infections during ICU stay were not independent predictors of ICU mortality.

— Patients with haematological malignancies had a higher mortality that was not accurately predicted by the APACHE II score on admission, being haematological malignancies an independent predictor of poor outcome.

### References

1. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009;13: R15.
2. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20<sup>th</sup> century: a period analysis. *Lancet* 2002;360:1131-5.
3. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012;108:452-459.
4. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G *et al*. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010;38:9-15.
5. Namendys-Silva SA, González-Herrera MO, Texcocoano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Clinical characteristics and outcomes of critically ill cancer patients with septic shock. *Q J Med* 2011;104:505-11.
6. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL *et al*. Hospitalized cancer patients with severe sepsis. Analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004;8:R291-298.
7. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006;129:1432-40.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
9. Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias LM, Gonçalves VM. Nosocomial infections in an oncology intensive care unit. *Am J Infect Control* 1997;25:458-62.
10. Berghmans T, Crokaert F, Markiewicz E, Sculier JP. Epidemiology of infections in the adult medical intensive care unit of a cancer hospital. *Support Care Cancer* 1997;5:234-40.
11. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. 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.
12. Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Tissier S, Boulo M *et al*. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study. *Crit Care Med* 2007;35:1318-23.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA, USA: Nineteenth Informational Supplement M100-S19. CLSI; 2009.
14. Martínez JA, Nicolás JM, Marco F, Horcajada JP, Garcia-Segarra G, Trilla A *et al*. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med* 2006;34:329-36.
15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H *et al*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D *et al*. for the International Sepsis Definitions Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
18. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P,

- O'Grady NP *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
19. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R *et al.* Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:119-25.
  20. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
  21. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Le Gall JR *et al.* Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive Care Med* 2002;28:1775-80.
  22. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, Poderoso JJ. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer* 2004;12:833-9.
  23. Groeger JS, White P Jr, Nierman DM, Glassman J, Shi W, Horak D *et al.* Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *J Clin Oncol* 1999;17:991-7.
  24. Poletti V, Salvucci M, Zanchini R, Molinari AL, Zuffa E, Poletti G *et al.* The lung as a target organ in patients with hematologic disorders. *Haematologica* 2000;85:855-64.
  25. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997;33:1031-7.
  26. 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;16:902-8.
  27. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients. *Cancer* 2010;116:967-73.
  28. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:396-401.
  29. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, DaRos A, Mélot C, Struelens MJ *et al.* Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 2003;47:307-16.
  30. Shorr AF. Review of studies of the impact of Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:1463-9.
  31. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Cur Opin Crit Care* 2011;17:464-71.
  32. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Dupuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1133-9.
  33. Agrafiotis M, Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1154-63.
  34. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A *et al.* Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.
  35. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM *et al.* Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009;48:203-12.
  36. Sterzik H, Soriano A, Mohamad AM, Martínez JA, Fernández J, Cobos N *et al.* Is linezolid a risk factor for Gram-negative bacillus infections in intensive care unit patients? A comparative study with vancomycin. *Scand J Infect Dis* 2011;43:765-70.
  37. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG. Outcome of recipients of bone marrow transplants who required intensive care unit support. *Mayo Clin Proc* 1992;67:117-22.

*Conflicts of interest.*—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

*Funding.*—This work was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España, PI050167.

Received on January 24, 2013 - Accepted for publication on May 28, 2013.

Corresponding author: M. Rinaudo, MD, Medical Intensive Care Unit, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: marianorinaudo@gmail.com.

**Article 2:** Cobos-Trigueros N, **Rinaudo M\***, Solé M, Castro P, Pumarol J, Hernández C, Fernández S, Nicolás JM, Mallolas J, Vila J, Morata L, Gatell JM, Soriano A, Mensa J, Martínez JA. Acquisition of resistant microorganisms and infections in HIV-infected patients admitted to the ICU. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 611-620.



## Acquisition of resistant microorganisms and infections in HIV-infected patients admitted to the ICU

N. Cobos-Trigueros · M. Rinaudo · M. Solé · P. Castro · J. Pumarol · C. Hernández · S. Fernández · J. M. Nicolás · J. Mallolas · J. Vila · L. Morata · J. M. Gatell · A. Soriano · J. Mensa · J. A. Martínez

Received: 27 July 2013 / Accepted: 7 October 2013  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

**Abstract** Whether critically ill human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients are at risk of acquiring nosocomial infections and resistant or potentially resistant microorganisms (RPRMs) remains to be clarified. The aim was to compare the acquisition of RPRMs, infections and mortality in critically ill HIV-infected and non-infected patients. An observational, prospective cohort study of patients admitted to a medical intensive care unit (ICU) was undertaken. Swabbing of nares, pharynx and rectum, and culture of respiratory secretions were obtained within 48 h of admission and thrice weekly thereafter. Clinical samples were obtained as deemed necessary by the attending physician. Clinical variables, severity scores on admission and exposures during ICU stay were collected. Logistic regression was used to evaluate ICU mortality. Out of the 969 included patients, 64 (6.6 %) were HIV-infected. These patients had a higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score

on admission ( $19.5 \pm 6.6$  vs.  $21.1 \pm 5.4$ ,  $p=0.02$ ), stayed longer in the care unit and were more exposed to several invasive devices and antibiotics. There were no differences in the rate of acquisition of RPRMs and the only difference in ICU-acquired infections was a significantly higher incidence of catheter-related bacteraemia (3 % vs. 9 %,  $p=0.03$ ). The ICU-related mortality was similar in both groups (14 % vs. 16 %,  $p=0.70$ ) and in HIV-infected patients, it tended to be associated with a lower CD4 cell count ( $p=0.06$ ). Despite a longer ICU stay, critically ill HIV-infected patients did not show a higher rate of RPRMs acquisition. The rate of ICU-acquired infection was similar between HIV-infected and non-infected patients, except for catheter-related bacteraemia, which was higher in the HIV-infected population. Mortality was similar in both groups.

### Introduction

Since the advent of the potent combination of antiretroviral therapy (ART) in 1996, several studies have reported an increased admission rate of human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients to the intensive care unit (ICU), as well as a better survival. It has been estimated that 4–12 % of hospitalised HIV-infected patients require ICU care. The reasons for admission have also changed, being less often related to opportunistic infections and more to problems unrelated to HIV infection [1, 2]. In some series, more than half of ICU admissions were for non-HIV-related critical illnesses [1–7]. These patients may also require critical care due to other co-morbidities, such as hepatitis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [3, 4].

The extent to which HIV-infected patients in comparison to other critically ill medical patients behave regarding the acquisition of nosocomial infections and resistant or potentially resistant microorganisms (RPRMs) remains to be clarified. In addition to the characteristic cellular immune

N. Cobos-Trigueros and M. Rinaudo contributed equally to this article.

N. Cobos-Trigueros (✉) · C. Hernández · J. Mallolas · L. Morata · J. M. Gatell · A. Soriano · J. Mensa · J. A. Martínez  
Department of Infectious Diseases, Hospital  
Clínica-IDIBAPS—Barcelona Centre for International Health  
Research (CRESIB), Barcelona University, Villarroel 170,  
08036 Barcelona, Spain  
e-mail: ficobos@clinic.ub.es

M. Rinaudo (✉) · P. Castro · J. Pumarol · C. Hernández ·  
S. Fernández · J. M. Nicolás  
Medical Intensive Care Unit, Hospital Clínica-IDIBAPS—Barcelona  
Centre for International Health Research (CRESIB), Barcelona  
University, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain  
e-mail: marianorinaudo@gmail.com

M. Solé · J. Vila  
Department of Clinical Microbiology, Hospital  
Clínica-IDIBAPS—Barcelona Centre for International Health  
Research (CRESIB), Barcelona University, Barcelona, Spain

Published online: 23 October 2013

 Springer

dysfunction, HIV-infected patients present other immune disturbances, such as inadequate humoral immunity, abnormal chemotaxis, phagocytosis and bactericidal activity, as well as a higher rate of colonisation by *Staphylococcus aureus*, which may lead to an increased susceptibility to bacterial infections inside the ICU [8, 9]. In fact, immunosuppression is often considered to be a risk factor of acquiring infections by resistant organisms and poor prognosis [10].

The main objective of this study was to compare the ICU acquisition of RPRMs, infections and mortality in critically ill HIV-infected and non-HIV-infected patients.

## Materials and methods

### Study population

From February 14th, 2006 to December 31st, 2008, all patients admitted to an eight-bed adult medical ICU of a 700-bed university hospital who stayed in the unit for at least 24 h were prospectively included in the study. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona.

### Data collection and definitions

Swabbing of nares, pharynx and rectum, and culture of respiratory secretions (tracheobronchial aspirates or sputum) were obtained within 48 h of admission and thrice weekly thereafter until discharge or the first two months of ICU stay. Other clinical samples were obtained as deemed necessary by the attending physician. No environmental cultures were taken. Susceptibility testing was done by a microdilution technique according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines [11]. For the purpose of analysis, intermediate susceptibility was considered as resistance.

The following microorganisms were considered as RPRMs: methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci, enteric Gram-negative bacilli resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime, ceftazidime or both) and non-fermentative Gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Acinetobacter baumannii*) [11].

Demographics, clinical variables, severity scores (APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; APS: Acute Physiology Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment) on admission and exposures during ICU stay were prospectively collected from all admitted patients [12–14]. From HIV-infected patients, specific data about ART, and the most recent CD4 cell count and plasma HIV RNA viral load were also recorded. The primary outcome variables were the acquisition of RPRMs and infections during ICU stay, as well as mortality.

Patients with positive surveillance cultures within 48 h of ICU admission were considered to be colonised on admission. Colonisation was defined as the isolation of a target microorganism from a surveillance culture or non-sterile clinical sample. Microorganisms isolated after 48 h in patients with previous negative specimens for those bacteria were considered as ICU-acquired. Infections diagnosed within 48 h of admission were considered as being of non-ICU origin and those diagnosed after 48 h as ICU-acquired. Exposure to antibiotics meant at least 24 h of treatment.

In our institution, HIV infection was not, by itself, a reason for denial of ICU admission to patients requiring critical care. Patients not suspected to be HIV-infected in whom a specific test for the diagnosis of HIV infection was not deemed necessary by the attending physician were considered as non-HIV-infected. Prior ART use was defined as receiving at least two types of antiretroviral drugs at the time of hospital admission [15].

Infection was considered the reason for admission when the organic failure leading to critical care was meant to be a direct consequence of either the dysfunction of the infected organ or sepsis. Septic shock was defined according to the SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS consensus conference [16]. ICU-acquired sepsis was defined as sepsis occurring more than 48 h after admission to the ICU. Catheter-related bacteraemia was defined according to the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines [17]. The diagnosis of pneumonia required the presence of new and/or progressive infiltrates on chest radiographs, and at least two of the following criteria: fever  $\geq 38$  °C or hypothermia  $\leq 35$  °C, leucocytosis  $\geq 12,000/\mu\text{L}$  or leucopaenia  $< 4,000/\mu\text{L}$ , or purulent respiratory secretions. When the patient was invasively ventilated for more than 48 h, pneumonia was considered ventilator-associated pneumonia (VAP) [18]. Patients without radiological criteria of pneumonia but fulfilling the above-mentioned clinical criteria were considered to have tracheobronchitis. The diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia was based on the identification of *Pneumocystis* in bronchoalveolar lavage fluid [19]. Other infections were diagnosed according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria [20].

### Statistical analysis

Clinical variables and exposures were compared between HIV-infected and non-HIV-infected patients. Proportions were compared by using the  $\chi^2$  or Fisher's exact test. Continuous variables were compared by using the *t*-test (or Mann–Whitney test) and analysis of variance (ANOVA) (or Kruskal–Wallis test). Correlations between continuous variables were assessed by the non-parametric Spearman correlation coefficient. Multivariable logistic regression analysis (step-forward procedure) was used to evaluate patient characteristics associated with ICU mortality. In these models, potential

explanatory variables included age, gender, diagnosis at admission, HIV status, lymphoma, cirrhosis, diabetes, previous corticosteroids, other previous immunosuppressors, previous antibiotics, septic shock on admission, APACHE II and SOFA scores on admission, orotracheal intubation (as a marker of invasive devices), corticosteroids and immunosuppressors during ICU stay, enteral and parenteral nutrition, exposure to selected antibiotics (antipseudomonal agents, trimethoprim-sulfamethoxazole, non-antipseudomonal third-generation cephalosporins), status of having on admission or acquiring an RPRM during ICU stay and having a clinical infection on admission or acquiring one during ICU stay. Variables with a  $p$ -value  $<0.3$  in the univariate analysis were introduced in the multivariate model. During analysis, a significant interaction between the APACHE II score and having a haematological malignancy (HM) was found, meaning that mortality in these particular patients was much less associated with an increasing APACHE score than in other patients. In order to address this interaction, the APACHE score was dichotomised by the median of the entire population (19 points) and a logistic model was built in which an interaction “APACHE by HM” variable stratified in four categories (“low APACHE and non-HM”, “low APACHE and HM”, “high APACHE and HM”, “high APACHE and non-HM”) was introduced. Calculations were done by using the SPSS version 17.0 statistical package.  $p$ -values less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

### Demographic and clinical characteristics

During the 35-month study period, 969 patients were admitted to the ICU, of which 64 (6.6 %) were HIV-infected. The clinical and epidemiological characteristics on admission are shown in Table 1. Compared with non-HIV-infected patients, those with HIV infection were significantly younger (the mean age was 45.2 vs. 61 years), more frequently were smokers, had an alcohol and intravenous drug addiction, more often had cirrhosis, had more infections in the last year and had more frequently received antibiotics in the previous month. On the other hand, non-HIV-infected patients more often had diabetes, heart failure and COPD. HIV-infected patients were more frequently admitted to the unit due to an infection and presented a higher prevalence of septic shock. They were also more severely ill with higher APACHE II and APS scores, even though the SOFA score was similar to non-HIV-infected patients.

The median [interquartile range (IQR)] pre-admission CD4 cell count and viral load were 200 cells/ $\mu$ L (78–392) and 2,752 HIV RNA copies/mL (0–59,054), respectively, and there was a modest but significant negative correlation between these two variables (Spearman  $R = -0.29$ ,  $p = 0.02$ ). In the present study,

44 (69 %) patients were under ART before admission (12 for less than six months and 32 for more than six months). Pre-admission receipt of ART was not significantly associated with the CD4 cell count (median 208 cells/ $\mu$ L, IQR=101–399, in patients with ART vs. 158, IQR=28–389, in those without ART,  $p = 0.2$ ), but it was strongly associated with the viral load (median 100 copies/mL, IQR=0–3,589, in patients with ART vs. 111,350, IQR=23,061–325,550, in those without ART,  $p < 0.001$ ). Pre-admission CD4 count or HIV viraemia was not associated to the previous time a patient was under ART. Sixteen (25 %) patients under ART received it during ICU admission, while it was temporally discontinued in the remaining patients, mainly due to difficulty in oral administration or intestinal absorption.

The reasons for admission of HIV-infected patients are shown in Table 2. Among the 49 patients admitted with an infection (77 % of cases), the most prevalent diagnosis was pneumonia ( $n = 33$ , 52 %). Pneumonia was due to *P. jirovecii* in six patients (three of which required intubation and died) and in two due to cytomegalovirus, one with *P. jirovecii* as a co-pathogen and another with *P. aeruginosa*. Six patients had meningitis, of which two were caused by *Cryptococcus neoformans*. One patient presented Guillain-Barré syndrome associated with cytomegalovirus infection and two patients had ART toxicity. A total of 12 (19 %) patients were admitted for reasons directly related to HIV infection.

### Exposures during ICU stay

During admission, patients with HIV infection were significantly exposed for longer to central venous, arterial and urinary catheters, nasogastric tube, parenteral nutrition, corticosteroids, orotracheal intubation, mechanical ventilation and to certain antibiotics, such as clindamycin, piperacillin-tazobactam, trimethoprim-sulfamethoxazole, levofloxacin, non-antipseudomonal cephalosporins and fluconazole (Table 3).

### Outcomes

Methicillin-susceptible *S. aureus* colonisation was more frequently recorded on admission in HIV-infected patients (11 [17 %] vs. 68 [8 %] in non-HIV patients,  $p = 0.01$ ). However, no acquisition of methicillin-susceptible *S. aureus* was observed in this population during their ICU stay (0 vs. 3.1 % in non-HIV patients,  $p = 0.3$ ) and no infections due to this microorganism were diagnosed. There were no differences in the rate of RPRMs neither at admission nor during the patient's stay in the unit. Regarding ICU-acquired infections, the only difference observed was a significantly higher incidence of catheter-related bacteraemia in HIV-infected patients (Table 4), which was due to Gram-positive



**Table 1** Clinical and epidemiological characteristics of the study population

Features	HIV-uninfected group (905)	HIV-infected group (64)	<i>p</i> -Value
Age (years) mean	61.0±17.1	45.2±11.0	<0.0001
Male gender (%)	542 (60 %)	51 (80 %)	0.014
Underlying diseases			
Lymphoma	33 (4 %)	8 (13 %)	0.005
Leukaemia	85 (9 %)	1 (2)	0.04
Hepatic cirrhosis	27 (3 %)	10 (16 %)	0.0001
Heart failure	68 (8 %)	0	0.02
COPD	150 (17 %)	3 (5 %)	0.007
Diabetes mellitus	179 (20 %)	6 (9 %)	0.046
Current smoker	248 (27 %)	43 (67 %)	<0.0001
Alcohol abuse	121 (13 %)	15 (23 %)	0.04
Intravenous drug addiction	7 (1 %)	13 (20 %)	<0.0001
Other conditions on admission			
Prior antibiotic (≤1 month)	254 (28 %)	30 (47 %)	0.003
Infections during the last year	227 (25 %)	31 (48 %)	0.0001
Length of stay until ICU admission (median, IQR)	3 (1–11)	3 (1.25–7.5)	0.9
Septic shock on admission	140 (16 %)	23 (36 %)	<0.0001
Reason for admission			
Infection	481 (53 %)	49 (77 %)	0.0003
Postsurgical	99 (11 %)	0	0.002
Severity scores			
APACHE II	19.5±6.6	21.1±5.4	0.02
APS	15±5.6	16.5±5.2	0.03
SOFA	6.3±3.7	6.4±4	0.7
Outcome			
In-ICU mortality	127 (14 %)	10 (16 %)	0.7
In-hospital mortality	206 (23 %)	18 (28 %)	0.4

Variables with *p*-value >0.3 are not shown ("Underlying diseases": neutropaenia, bone marrow transplant, solid organ transplant, solid organ cancer, haemodialysis; "Other conditions on admission": prior corticosteroids (within the previous month), immunosuppressive therapy, prior admission (≤1 year), direct ICU admission from ED; "Reason for admission": respiratory disease, cardiovascular disease, CNS disease, others)

HIV: human immunodeficiency virus, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, ICU: intensive care unit, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APS: Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ED: emergency department, CNS: central nervous system

Quantitative variables were expressed as means and standard deviation (SD)

cocci in all cases (five episodes caused by *S. epidermidis* and one by *E. faecium*). The median length of stay in the ICU was longer in patients with HIV infection (8 vs. 5 days, *p* = 0.0009).

In HIV-infected patients, the ICU and hospital mortality were 16 % (10 out of 64 patients) and 28 % (18 out of 64 patients), respectively, and none of these rates were significantly different to those of non-HIV-infected patients (Table 1).

Multivariate analysis showed that having a haematological malignancy with an APACHE II score >19 [odds ratio (OR) 4.59, 2.45–8.63] or ≤19 (OR 9.64, 3–31), an APACHE II score >19 with a non-haematological malignancy condition (OR 3.7, 1.37–9.96), SOFA score (OR 2.21, 1.12–1.29, per increasing point), having bacteraemia of an unknown source on admission (OR 6.1, 1.27–27.1), admission (taking postoperative care/other diagnosis as the reference) due to a respiratory (OR 11.8, 3.21–43.7), cardiovascular (OR 3.06, 1–9.61), infectious (OR 5.6, 2.06–15.2) and neurological (OR 4.99, 1.68–14.8) disease, orotracheal intubation (OR 11.3, 4.98–25.6), receipt of corticosteroids other than hydrocortisone (OR 2.33, 1.33–4.08)

during ICU stay, need for renal replacement therapy (OR 2.33, 1.23–4.41), administration of any anti-*Aspergillus* antifungals (OR 3.37, 1.6–7.1) and administration of linezolid (OR 2.86, 1.23–6.65) were independent predictors of mortality, whereas receipt of antipseudomonal antibiotics (OR 0.25, 0.13–0.47) and non-antipseudomonal third-generation cephalosporins (OR 0.49, 0.27–0.89) were protective. HIV infection, having on admission or acquiring an RPRM during ICU stay and having a clinical infection on admission or acquiring one during ICU stay were not selected as independent predictors of mortality.

HIV-infected patients who died in the ICU had a non-significant trend towards having a lower CD4 cell count than that of those who survived (median 82 cells/μL, IQR=36–232, vs. 208, IQR=89–422, *p*=0.06). The length of ICU stay tended to be negatively correlated with the CD4 cell count, without reaching statistical significance (Spearman *R*=−0.21, *p*=0.08). In regards to the ICU acquisition of RPRMs, HIV-infected patients who acquired *P. aeruginosa* had a significantly lower CD4 cell count (median 78 cells/μL, IQR 36–200) than that of those who did not acquire this microorganism (median 208

**Table 2** Detailed reason for admission of HIV-infected and HIV-uninfected patients

Reason for admission	HIV-infected, n (%) <sup>a</sup>	HIV-uninfected, n (%)
Infections <sup>b</sup>	49 (77%)	481 (53%)
Community-acquired pneumonia	23 (36 %) <sup>c</sup>	139 (15 %)
<i>P. jirovecii</i> pneumonia	6 (9 %) <sup>d</sup>	–
CMV pneumonia	2 (3 %) <sup>d,e</sup>	1 (0.1 %)
Hospital-acquired pneumonia	4 (6 %) <sup>e</sup>	70 (8 %)
Biliary/intraabdominal	6 (9 %) <sup>e</sup>	64 (7 %)
Meningitis/encephalitis	6 (9 %) <sup>e,f</sup>	23 (3 %)
Other infections	3 (5 %) <sup>g</sup>	168 (19 %) <sup>h</sup>
Sepsis of unknown origin	3 (5 %)	16 (2 %)
Others	15 (23%)	424 (47%)
Respiratory failure	2 (3 %) <sup>i</sup>	22 (2 %)
Cardiovascular disease	2 (3 %) <sup>j</sup>	88 (10 %)
Neurological	4 (6 %) <sup>k</sup>	100 (11 %)
Miscellaneous	7 (11 %) <sup>l</sup>	204 (22 %)

<sup>a</sup> The sum of the percentages is greater than 100 % because there are patients with more than one infection

<sup>b</sup> 225 infections present on admission were not considered the reason for admission

<sup>c</sup> Two patients had concomitant community-acquired pneumonia and meningitis

<sup>d</sup> One patient had pneumonia due to *P. jirovecii* and CMV

<sup>e</sup> One patient had pneumonia due to *P. aeruginosa* and CMV

<sup>f</sup> Two due to *C. neoformans*

<sup>g</sup> 1 (2 %) odontogenic infection, 1 (2 %) spondylitis, 1 (2 %) myliary tuberculosis

<sup>h</sup> 76 (8 %) tracheobronchitis, 20 (2 %) urinary tract infections, 13 (1 %) skin/soft tissue infections, 13 (1 %) gastroenteritis/enterocolitis, 11 (1 %) endovascular infections, 33 (4 %) miscellaneous

<sup>i</sup> One due to alveolar haemorrhage and one due to vasculitis

<sup>j</sup> 1 (2 %) ischaemic stroke, 1 (2 %) acute myocardial infarction

<sup>k</sup> 2 (3 %) status epilepticus, 2 (3 %) Guillain-Barré syndrome

<sup>l</sup> 2 (3 %) diabetic ketoacidosis, 1 (2 %) lactic acidosis (ART toxicity), 1 (2 %) cocaine intoxication, 1 (2 %) suicide attempt with carbamazepine, 2 (3 %) distributive shock (one due to abacavir toxicity and one associated to Castleman's disease)

cells/ $\mu$ L, IQR 90–420,  $p=0.04$ ) and also showed a non-significant trend towards having a higher viral load (median 22,381 copies/mL, IQR 1,995–256,200 vs. median 1,500, IQR 0–37,857,  $p=0.1$ ). It is of note, however, that the three patients who acquired VAP due to *P. aeruginosa* had a CD4 cell count ranging from 294 to 578 cells/ $\mu$ L. The ICU acquisition of other RPRMs, development of in-ICU clinical infections and overall hospital mortality were neither significantly associated with the CD4 cell count nor viral load ( $p>0.2$  for all comparisons, data not shown). Receiving ART before admission was not associated with the acquisition of RPRMs, ICU-acquired infections or ICU mortality ( $p>0.3$  for all comparisons, data not shown).

## Discussion

The main finding of our study was that, in the ICU setting, HIV-infected patients presented a similar risk of acquiring RPRMs or infections as patients without HIV infection, with the exception of catheter-related bacteraemia. In addition, prognosis was neither related to HIV infection nor to the acquisition of RPRMs or infections during ICU stay.

In the present study, HIV-infected patients admitted to the ICU had several demographic and clinical characteristics different from non-HIV-infected patients, such as younger age, male gender predominance and a higher prevalence of smoking, alcohol and intravenous drug addiction, lymphoma, liver cirrhosis, and infection and septic shock on admission. On the other hand, non-HIV-infected patients more often had diabetes and COPD, which may be related to the fact that they were older. These differential traits were not unexpected and respond to the epidemiologic characteristics of HIV infection in developed countries. Men account for 71 % of new HIV infections, two-thirds from homosexual contact and 15–20 % from heterosexual contact. In both men and women, approximately 20 % of new infections are due to intravenous drug use [21]. Besides an increased frequency of lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cervical cancer and anal cancer (in both men and women) also occur much more frequently in HIV-positive than in HIV-negative individuals [22, 23]. HIV-infected patients are also more susceptible to severe liver injury and progression of cirrhosis, especially in the setting of co-infection with viral hepatitis and alcohol use [24].

In this study, septic shock at ICU admission was also observed more frequently among HIV-infected patients, probably due to the fact that the main reason for admission was bacterial infections, which contrasts with what happened before the advent of highly active ART when opportunistic infections were the most frequent cause for ICU admission [25]. In the present study, only 12 (19 %) patients were admitted with a condition directly related to HIV infection (six *P. jirovecii* pneumonia, one CMV pneumonia, one myliary tuberculosis, two cryptococcal meningitis and two ART severe adverse events), a rate which is even lower than the figure of 34 % reported in one recent study [26]. The association between sepsis and a higher rate of mortality in the critically ill HIV-AIDS population has been shown in previous studies [27, 28]. It has been estimated that sepsis is a major determinant of 28-day and 6-month mortality in HIV-infected patients admitted to the ICU (adjusted HR 3.13 and 3.35, respectively) [28]. However, our data show that to be admitted due to an infection was an independent predictor of ICU mortality for all patients and, therefore, not just limited to the HIV-infected population. It has also been reported that pneumonia is the most common infection that needs admission to the ICU (52–55.6 %), which is in accordance to the 52 % pneumonia rate observed in our cohort. In the present study, 9 % of HIV-

**Table 3** Exposures during ICU admission<sup>a</sup>

Exposure <sup>a</sup>	HIV-uninfected group (905)	HIV-infected group (64)	<i>p</i> -Value
Length of hospital stay	17 (9–34.5)	19.5 (10–37)	0.4
Length of ICU stay	5 (3–9)	8 (4–17)	0.0009
Most frequently used invasive devices			
Central venous catheter (CVC)	869 (96 %)	63 (98 %)	0.5
CVC days	5 (3–9)	8 (4–17)	0.004
More than one CVC	393 (43 %)	39 (61 %)	0.008
Arterial catheter	810 (90 %)	56 (88 %)	0.6
Arterial catheter days	5 (3–9)	9 (4.25–18)	0.0002
Bladder catheter	834 (92 %)	61 (95 %)	0.5
Bladder catheter days	5 (3–9)	8 (4–18)	0.0009
Nasogastric tube	590 (65 %)	41 (64 %)	0.9
Nasogastric tube days	6 (3–13)	12 (4.5–19.5)	0.0005
Parenteral nutrition	156 (17 %)	24 (38 %)	0.0002
Parenteral nutrition days	9 (4–15.75)	7.5 (5–14.25)	0.7
Methylprednisolone	371 (41 %)	26 (41 %)	
Hydrocortisone	82 (9 %)	14 (22 %)	0.002
Corticosteroids days	5 (3–9)	11 (5–15)	0.0005
Orotacheal intubation	519 (57 %)	35 (55 %)	0.7
Intubation days	4 (2–7)	10 (5–12)	<0.0001
Mechanical ventilation	555 (61 %)	37 (58 %)	0.6
Mechanical ventilation days	3 (2–9)	12 (5.5–14)	<0.0001
Tracheostomy	143 (16 %)	16 (25 %)	0.07
Renal clearance techniques	79 (9 %)	5 (8 %)	1
Most frequently used antibiotics <sup>b</sup>			
Glycopeptides	291 (32 %)	25 (39 %)	0.3
Glycopeptides days	5 (3–9)	8 (5–13)	0.04
Macrolides	28 (3 %)	5 (8 %)	0.05
Clindamycin	66 (7)	11 (17)	0.01
Clindamycin days	4 (3–8)	11 (4–18)	0.01
Trimethoprim-sulfamethoxazole	37 (4 %)	21 (33 %)	<0.0001
Trimethoprim-sulfamethoxazole days	9 (3–14)	11 (7–17.5)	0.4
Fluconazole	141 (16 %)	28 (44 %)	<0.0001
Fluconazole days	7 (4–13)	8.5 (5–18.75)	0.3
Antipseudomonal agents	565 (62 %)	47 (73 %)	0.08
Antipseudomonal days	5 (3–9.75)	8 (3–13)	0.05
Levofloxacin	176 (20 %)	25 (39 %)	0.0006
Levofloxacin days	4 (3–7)	7 (3–9)	0.1
Ciprofloxacin	127 (14 %)	4 (6 %)	0.08
Ciprofloxacin days	5 (3–10)	13.5 (9.25–15.5)	0.02
Piperacillin-tazobactam	172 (19 %)	16 (25 %)	0.2
Piperacillin-tazobactam days	4 (3–7)	7.5 (5.25–11)	0.004
Other cephalosporins	189 (21 %)	31 (48 %)	<0.0001
Other cephalosporins days	4 (3–5)	6 (3–9)	0.06

<sup>a</sup>Exposure is expressed in terms of frequency as the number of patients (% of exposed) and in terms of duration as median days (interquartile range) in exposed patients

<sup>b</sup>Only antibiotics used with therapeutic intention are included (empiric or after microbial isolation); prophylactic antibiotics are not considered

infected patients had *P. jirovecii* pneumonia (Table 2), a prevalence which is in the lower range of that reported in previous studies (3–25 %) [5, 6, 26]. However, mortality among these patients remains very high, as it was corroborated

in our study, since three out of six patients (50 %) required mechanical ventilation and died. Similarly to previous studies, approximately 23 % of patients were admitted for reasons not related to an infection [5, 26].

**Table 4** Microorganisms and infections on admission and during stay in the unit<sup>a</sup>

Microorganism or infection	HIV-uninfected group (905)	HIV-infected group (64)	<i>p</i> -value
<b>Microorganism</b>			
<i>P. aeruginosa</i>			
On admission <sup>b</sup>	66 (7)	6 (9)	0.5
During ICU stay <sup>b</sup>	96 (11)	9 (14)	0.5
ICU-acquired infection	37 (4)	3 (5)	0.7
<i>B. cepacia</i>			
On admission <sup>b</sup>	2 (0.2)	0	1
During ICU stay <sup>b</sup>	7 (1)	1 (2)	0.3
ICU-acquired infection	5 (1)	0	1
<i>S. maltophilia</i>			
On admission <sup>b</sup>	5 (1)	1 (2)	0.3
During ICU stay <sup>b</sup>	9 (1)	1 (2)	0.5
ICU-acquired infection	6 (1)	0	1
<i>A. baumannii</i>			
On admission <sup>b</sup>	4 (0.4)	0	1
During ICU stay <sup>b</sup>	5 (0.6)	0	1
ICU-acquired infection	1 (0.1)	0	1
<i>Pseudomonas</i> spp.			
On admission <sup>b</sup>	1 (0.1)	1 (2)	0.1
During ICU stay <sup>b</sup>	4 (0.4)	0	1
ICU-acquired infection	1 (0.1)	0	1
Enterobacteriaceae resistant to third-generation cephalosporins			
On admission <sup>b,c</sup>	67 (7)	6 (9)	0.6
During ICU stay <sup>b,d</sup>	53 (6)	3 (5)	1
ICU-acquired infection	3 (0.3)	0	1
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>			
On admission <sup>b</sup>	32 (4)	0	0.3
During ICU stay <sup>b</sup>	14 (2)	1 (2)	1
ICU-acquired infection	2 (0.2)	0	1
Any RPRMs			
On admission <sup>b</sup>	154 (17)	14 (22)	0.3
During ICU stay <sup>b</sup>	155 (17)	14 (22)	0.3
ICU-acquired infection	52 (6)	3 (5)	1
Infection			
Tracheobronchitis			
On admission	192 (21)	6 (9)	0.02
ICU-acquired	54 (6)	2 (3)	0.3
ICU-acquired due to RPRMs	27 (3)	0	0.3
Pneumonia			
On admission	236 (26)	34 (53)	<0.0001
ICU-acquired <sup>e</sup>	47 (5)	4 (6)	0.8
ICU-acquired due to RPRMs	23 (3)	3 (5)	0.2
Catheter-related bacteraemia			
On admission	12 (1)	0	1
ICU-acquired	32 (3)	6 (9)	0.03
ICU-acquired due to RPRMs	15 (2)	0	0.6
Primary bacteraemia			

**Table 4** (continued)

Microorganism or infection	HIV-uninfected group (905)	HIV-infected group (64)	<i>p</i> -value
On admission	17 (2)	2 (3)	0.3
ICU-acquired	27 (3)	1 (2)	0.7
ICU-acquired due to RPRMs	11 (1)	0	1
Secondary bacteraemia			
On admission	47 (5)	5 (8)	0.4
ICU-acquired	18 (2)	1 (2)	1
ICU-acquired due to RPRMs	12 (1)	0	1
Urinary tract infection			
On admission	41 (5)	2 (3)	1
ICU-acquired	9 (1)	1 (2)	0.5
ICU-acquired due to RPRMs	6 (1)	0	1
Other infections			
On admission	192 (21)	21 (33)	0.04
ICU-acquired	15 (2)	1 (2)	1
ICU-acquired due to RPRMs	1 (0.1)	0	1

HIV: human immunodeficiency virus, ICU: intensive care unit, RPRMs: resistant or potentially resistant microorganisms

<sup>a</sup> All figures except *p*-values are number of patients (%)

<sup>b</sup> Corresponds to the total number of acquired RPRMs (colonisation plus infection)

<sup>c</sup> 46/67 (69%) HIV-uninfected and 5/6 (83%) HIV-infected patients were extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing *E. coli*, *K. pneumoniae* or *P. mirabilis*

<sup>d</sup> 27/53 (51%) HIV-uninfected and 1/3 HIV-infected patients were ESBL-producing *E. coli* or *K. pneumoniae*

<sup>e</sup> 41 (5%) and 3 (5%) were ventilator-associated pneumonia in the HIV-uninfected group and HIV-infected group, respectively (*p*=1)

There are relatively few data concerning the predisposition of HIV-infected patients to acquire RPRMs and infections during admission to a medical ICU. It is of note that we did not find that HIV-infected patients were significantly more colonised with this type of microorganism on admission. An increased rate of RPRMs would have been expected, since this population had been more frequently exposed to antibiotics within the previous month and had more infections during the last year. In addition, although patients with HIV infection stayed for longer in the ICU and were more frequently and/or exposed for longer to steroids, orotracheal intubation and other invasive devices, as well as to several antibiotics, the rate of acquisition of RPRMs was not significantly higher. The only ICU-acquired infection that was more prevalent among HIV-infected patients was catheter-related bacteraemia. The explanation for these findings is unclear; however, it might be attributed to the prophylactic effect of increased exposure to antibiotics such as trimethoprim-sulfamethoxazole or antipseudomonal agents. The prophylactic activity of antibiotics, in particular quinolones, against the

acquisition of ampC-producing enteric Gram-negative bacilli and *P. aeruginosa* had been previously described [29, 30]. On the other hand, the higher incidence of catheter-related bacteraemia may be due to the fact that these patients had more often several central venous catheters (probably associated to the higher rate of septic shock at admission), received more frequently parenteral nutrition and their stay in the unit was longer. Other studies have shown that the central venous catheter is a major cause of bacteraemia in this population [31, 32]. An increased rate of methicillin-susceptible *S. aureus* colonisation on admission was also observed in the present study [8, 9], but no infections due to these microorganisms were diagnosed in HIV-infected patients. Our finding of a significant association between the ICU acquisition of *P. aeruginosa* and a lower CD4 cell count may be consistent with previous studies documenting that a low CD4 cell count (usually below 50/ $\mu$ L) was an independent risk factor for infection due to *P. aeruginosa* in this population [33, 34].

In regards to prognosis, the overall and ICU mortality were similar in both groups. This similarity occurred despite the fact that HIV-infected patients had a higher prevalence of factors associated with ICU mortality, such as longer intubation, infection diagnosis on admission and higher APACHE II scores. The explanation for this finding may lay on a greater exposure to protective factors such as antipseudomonal antibiotics or third-generation cephalosporins, which suggest that the eventual untoward impact of sepsis on survival can be lessened by the corresponding use of appropriate antimicrobial therapy. We did not find that the acquisition of RPRMs or infections during ICU stay were independent predictors of ICU mortality. The extent to which ICU-acquired infections in general or those due to resistant microorganisms in particular increase mortality beyond what would be expected on the basis of severity of illness is still a matter of controversy. Studies that did not find an independent association of ICU-acquired infections (including those due to RPRMs) with mortality are not exceptional in the critical care literature [35–37]. In addition, there is evidence that, when appropriate multistate or causal inference models are applied, the attributable mortality of ICU-acquired infections such as VAP may be lower than previously estimated (in the range of 4–8 %) [38, 39]. In any case, timely and appropriate antibiotic therapy is likely to be a modifying factor that may render the attributable mortality of ICU-acquired infections almost negligible [40]. The independent association of some antibiotic exposures with mortality deserves comment. When the administration of a given drug is associated with death, it may be quite difficult to establish whether this was due to a deleterious effect of the drug or just the result of preferentially administering that therapy to sicker patients. We think that the independent association of anti-*Aspergillus* antifungals with death belongs to the latter category. However, the observation that linezolid was associated with ICU mortality raises concern. In a clinical

trial on patients with catheter-related bacteraemia, linezolid was associated with increased mortality in the subset of patients with no pathogens at baseline [41]. In a recent case-control study of critically ill patients, a non-significant trend toward increased mortality in those with renal insufficiency receiving linezolid was noted [42]. Further studies, therefore, are necessary to provide a definite answer to this relevant question.

In HIV-infected patients, we noted a non-significant trend towards the association of a lower CD4 cell count with an increased mortality and length of ICU stay. These observations are consistent with the results of previous studies showing an association of low CD4 cell counts with increased mortality, although the finding that, in the critical care setting, it is an independent predictor of mortality remains elusive [43–45].

While early initiation of ART has shown to improve survival in patients with AIDS-related opportunistic infections [7], it remains questionable as to whether ART should be started during ICU stay due to issues of toxicity, bioavailability and drug interactions [3].

The present study has some common drawbacks of observational studies performed in a single institution with a limited number of participants, such as a low power to detect significant differences, difficulties in establishing causal relationships and the limitations when trying to apply results to other epidemiological scenarios. However, its strength resides on the frequent and thorough sampling method, allowing an accurate detection of the acquisition of RPRMs during ICU stay.

In conclusion, critically ill HIV-infected patients admitted to our ICU did not show a higher rate of RPRMs acquisition. The only most frequently acquired infection was catheter-related bacteraemia and mortality was similar in HIV-infected and non-infected patients.

**Acknowledgments** This work was supported by a grant from the “Fondo de Investigaciones Sanitarias, Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación, Gobierno de España” (PI050167).

Nazaret Cobos-Trigueros is the recipient of a Río Hortega grant (CM12/00155) from the Instituto de Salud Carlos III.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Akgün KM, Pisani M, Crothers K (2011) The changing epidemiology of HIV-infected patients in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 26:151–164
2. Castro Rebollo P, Nicolás JM, Gatell JM (2007) HIV in the intensive care unit. In: Rello J, Kollef MH, Díaz E, Rodríguez A (eds) *Infectious diseases in critical care*, 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 51–62
3. Huang L, Quartin A, Jones D et al (2005) Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 355:173–181

4. Crothers K, Huang L, Goulet JL et al (2011) HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 183:388–395
5. Chiang H-H, Hung C-C, Lee C-M et al (2011) Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Crit Care* 15: R202
6. Casalino E, Wolff M, Ravaud P et al (2004) Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS* 18:1429–1433
7. Zolopa A, Andersen J, Powderly W et al (2009) Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575
8. Nguyen MH, Kauffman CA, Goodman RP et al (1999) Nasal carriage of and infection with *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 130:221–225
9. Padoveze MC, de Jesus Pedro R, Blum-Menezes D et al (2008) *Staphylococcus aureus* nasal colonization in HIV outpatients: persistent or transient? *Am J Infect Control* 36:187–191
10. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2009) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19. CLSI, Wayne
12. Martínez JA, Nicolás JM, Marco F et al (2006) Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Crit Care Med* 34:329–336
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710
15. Department of Health and Human Services, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2007. Available online at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–1256
17. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49:1–45
18. Ruiz M, Torres A, Ewig S et al (2000) Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:119–125
19. Thomas CF Jr, Limper AH (2004) Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 350:2487–2498
20. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16:128–140
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2007) HIV/AIDS surveillance report, 2005. Vol. 17. Rev ed. CDC, Atlanta, pp 16–1
22. Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ et al (2003) Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32:527–533
23. Petroll AE, Hare CB, Pinkerton SD (2008) The essentials of HIV: a review for nurses. *J Infus Nurs* 31:228–235
24. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A et al (2000) Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 24:211–217
25. Schein RM, Fischl MA, Pitchenik AE et al (1986) ICU survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Crit Care Med* 14:1026–1027
26. Adlakha A, Pavlou M, Walker DA et al (2011) Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 22:498–504
27. Coquet I, Pavic J, Palmer P et al (2010) Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 14:R107
28. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC et al (2010) Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care* 14:R152
29. Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS et al (2004) Fluoroquinolones protective against cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens. *Emerg Infect Dis* 10:94–99
30. Martínez JA, Delgado E, Martí S et al (2009) Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 35:439–447
31. Petrosillo N, Viale P, Nicastrì E et al (2002) Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors. *Clin Infect Dis* 34: 677–685
32. Ortega M, Almela M, Soriano A et al (2008) Bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected adult patients: epidemiology and risk factors for mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:969–976
33. Meynard JL, Barbut F, Guiguet M et al (1999) *Pseudomonas aeruginosa* infection in human immunodeficiency virus infected patients. *J Infect* 38:176–181
34. Vidal F, Mersa J, Martínez JA et al (1999) *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:473–477
35. Soufir L, Timsit JF, Mahe C et al (1999) Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:396–401
36. Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G et al (2003) Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? *J Infect* 47:307–316
37. Shorr AF (2009) Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 37:1463–1469
38. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S (2011) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 17: 464–471
39. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S et al (2011) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1133–1139
40. Agrafiotis M, Siempos II, Ntaidou TK et al (2011) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 15:1154–1163
41. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E et al (2009) Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 48:203–212
42. Sterzik H, Soriano A, Mohamad AM et al (2011) Is linezolid a risk factor for Gram-negative bacillus infections in intensive care unit patients? A comparative study with vancomycin. *Scand J Infect Dis* 43:765–770
43. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ et al (2007) Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 62:964–968

44. Alves C, Nicolás JM, Miró JM et al (2001) Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J* 17:87–93
45. Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M et al (2005) Outcome of critically ill human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Intensive Care Med* 20:327–333

## **DISCUSIÓN**





En la presente Tesis Doctoral hemos observado que los pacientes críticos inmunodeprimidos, bien por padecer una neoplasia hemato-oncológica o bien por estar infectados por el VIH, no parecen tener un mayor riesgo de adquisición de microorganismos resistentes o infecciones durante su estancia en UCI. Además, el pronóstico de su estancia en UCI no se relaciona con la adquisición de estos agentes patógenos o las infecciones adquiridas intra-UCI, ni tampoco con tener o no infección por VIH, sino con la gravedad de la enfermedad al ingreso y la condición de tener una neoplasia hematológica.

La inmunosupresión representa una situación especialmente problemática para los pacientes críticos, ya que se ha identificado como un factor de riesgo independiente de morbi-mortalidad infecciosa. Los pacientes inmunodeprimidos críticos constituyen una población especial dentro de las UCIs por lo extraordinariamente complejos que resultan tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de sus problemas de salud. Además, aunque a menudo se ha considerado la inmunosupresión como un factor de riesgo para adquirir infecciones por microorganismos resistentes o potencialmente resistentes (MRPR) y como un factor de mal pronóstico una vez se han adquirido <sup>108,109</sup>, estudios observacionales más recientes han cuestionado que tal relación exista <sup>7</sup>. Dirimir esta cuestión resulta de gran importancia, pues de confirmarse que la inmunosupresión determina por sí misma un mayor riesgo de adquisición de organismos resistentes, se deberían tomar las medidas necesarias para minimizar estos riesgos.

En la presente tesis se planteó la hipótesis de que los pacientes inmunodeprimidos tenían una mayor predisposición a infectarse y a adquirir MRPRs mientras permanecían en UCI, lo cual presupondría un peor pronóstico con una

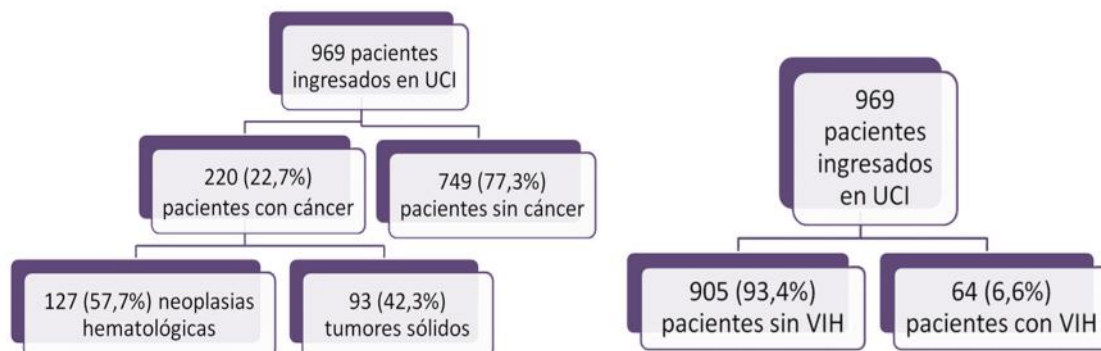
mortalidad tanto hospitalaria como intra-UCI superior a la del resto de pacientes críticos.

Para comprobar dicha hipótesis, diseñamos dos trabajos a partir de una cohorte de 969 pacientes mayores de 18 años y con una duración estimada de la estancia mayor de 24 horas ingresados de forma consecutiva en una UCI médica. En uno de los trabajos (Artículo 1) se compararon los pacientes críticos en función de si padecían o no una neoplasia hemato-oncológica (220 vs. 749 pacientes, respectivamente). En el otro (Artículo 2), se compararon los pacientes en función de si padecían o no infección por el VIH (64 vs. 905 pacientes, respectivamente) (**Figura 5**).

El objetivo principal en ambos trabajos fue evaluar si los pacientes inmunodeprimidos, en un caso por tener un proceso hemato-oncológico y en el otro por padecer una infección por el VIH, adquirirían durante su ingreso en UCI más MRPRs y/o infecciones que los pacientes sin estas condiciones subyacentes. Se consideró que un determinado patógeno o infección había sido adquirida en la UCI cuando se detectaba pasadas las 48 horas desde su ingreso en la unidad.

A todos los pacientes incluidos en la cohorte se les realizó en el momento del ingreso en UCI (primeras 48 horas) y posteriormente tres veces por semana hasta el alta de la unidad (o durante los dos primeros meses, en caso de ingresos más prolongados), frotis de fosas nasales, faringe y recto, y cultivo de secreciones respiratorias (aspirados traqueobronquiales o esputo dependiendo de si el paciente estaba intubado o no). Además, se obtuvieron otras muestras clínicas (hemocultivos, cultivos de punta de catéter, urinocultivos, lavado broncoalveolar, etc.) siempre que el médico tratante lo consideraba necesario. Se registraron los resultados de todos estos cultivos, así como la

aparición de infecciones y diferentes variables clínicas y exposiciones obtenidas prospectivamente. La duración del estudio fue de 35 meses.



**Figura 5:** Cohorte de los pacientes ingresados en el Área de Vigilancia Intensiva durante el período de estudio

Definimos como MRPRs las siguientes especies o grupos de microbios: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina (ERV) enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona y/o ceftazidima) con independencia del mecanismo de resistencia (BLEE, cefamicinasas, AmpC cromosómicas u otros) y cualquier bacilo Gram negativo no fermentador (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, otras especies de *Pseudomonas*) con independencia de su susceptibilidad a un antibiótico determinado. El criterio de inclusión se basó en la importancia epidemiológica y patogénica de estos microbios, su frecuente resistencia múltiple a antibióticos y, particularmente en el caso de los bacilos Gram negativos no fermentadores, en el potencial de surgimiento de resistencia tras la exposición a cualquier antibiótico activo.

En el primer estudio (**Artículo 1**) se incluyeron un total de 220 pacientes con cáncer, el 22,7% de la cohorte, mayoritariamente (58%) con neoplasias hematológicas

(NH). Este porcentaje es más elevado que el de otras UCIs generales, y refleja la logística y características de nuestro centro, de referencia en patología hemato-oncológica compleja y en el cual estos pacientes cuando están críticamente enfermos se transfieren preferentemente a la UCI donde se realizó el estudio.

La infección fue la principal causa de ingreso en UCI de los pacientes con NH (72,4%), fundamentalmente por neumonía y bacteriemia primaria, tal como se ha reportado anteriormente en otros estudios<sup>152,153</sup>. De hecho, la sepsis ha sido reconocida como uno de los principales motivos de ingreso en la UCI de los pacientes con cáncer. Como se ha comentado en la introducción, estos pacientes tienen una mayor predisposición a sufrir infecciones como consecuencia de las alteraciones de los mecanismos de defensa, del uso casi universal de los catéteres venosos y de la leucopenia que frecuentemente presentan<sup>30</sup>. En nuestra serie, hasta el 14% de los pacientes tenía neutropenia ( $<1000$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ ) al ingreso. La mayor prevalencia de infección al ingreso explica, probablemente, la frecuencia más elevada de shock y la mayor puntuación en la escala de SOFA observadas en esta población al ingreso en la UCI, así como el uso más frecuente de diversos antibióticos durante su estancia en la misma.

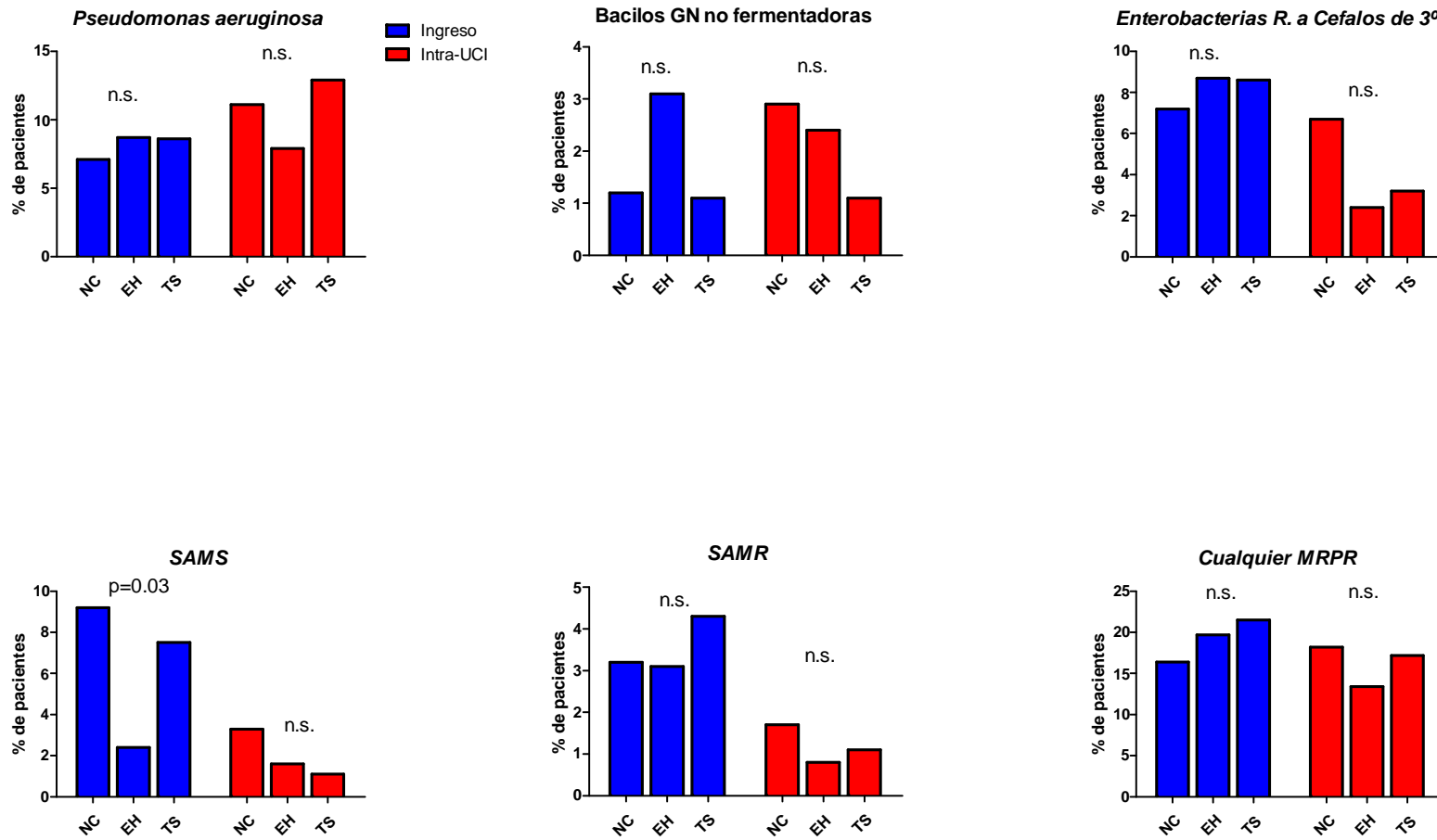
El hallazgo más relevante de este primer estudio fue que los pacientes hemato-oncológicos no presentaron durante su estancia en la UCI una incidencia mayor de adquisición de MRPRs ni de infecciones en general o debidas a MRPRs en particular que el resto de pacientes. De forma interesante, tampoco a la admisión tenían una incidencia mayor de MRPRs (**Figuras 6 y 7**).

Respecto a la admisión, cabe decir que esperábamos haber hallado un aumento de la tasa de MRPRs, ya que estos pacientes estuvieron más frecuentemente expuestos a

antibióticos antes de su llegada a la UCI, habían sido hospitalizados en el año anterior con mayor frecuencia y procedían más a menudo de una sala de hospitalización convencional en lugar de urgencias, todos ellos factores de riesgo bien establecidos para la adquisición de MRPRs<sup>154</sup>. Este resultado aparentemente paradójico viene a cuestionar la influencia intrínseca del cáncer como factor de riesgo y subraya la importancia que los diferentes contextos epidemiológicos pueden tener sobre el riesgo de adquisición de estos microorganismos. Así, en nuestro centro, muchos de estos pacientes hematológicos que finalmente ingresan en la UCI provienen de una unidad especializada, con habitaciones individuales y donde habitualmente se encuentran sometidos a un aislamiento de protección, lo que podría impedir la adquisición de flora exógena, así como la transmisión cruzada de microorganismos<sup>102,155</sup>. También es habitual que estos pacientes reciban tratamiento antibiótico profiláctico y empírico de forma precoz, lo que podría condicionar un cierto grado de protección frente a la adquisición de determinados patógenos.

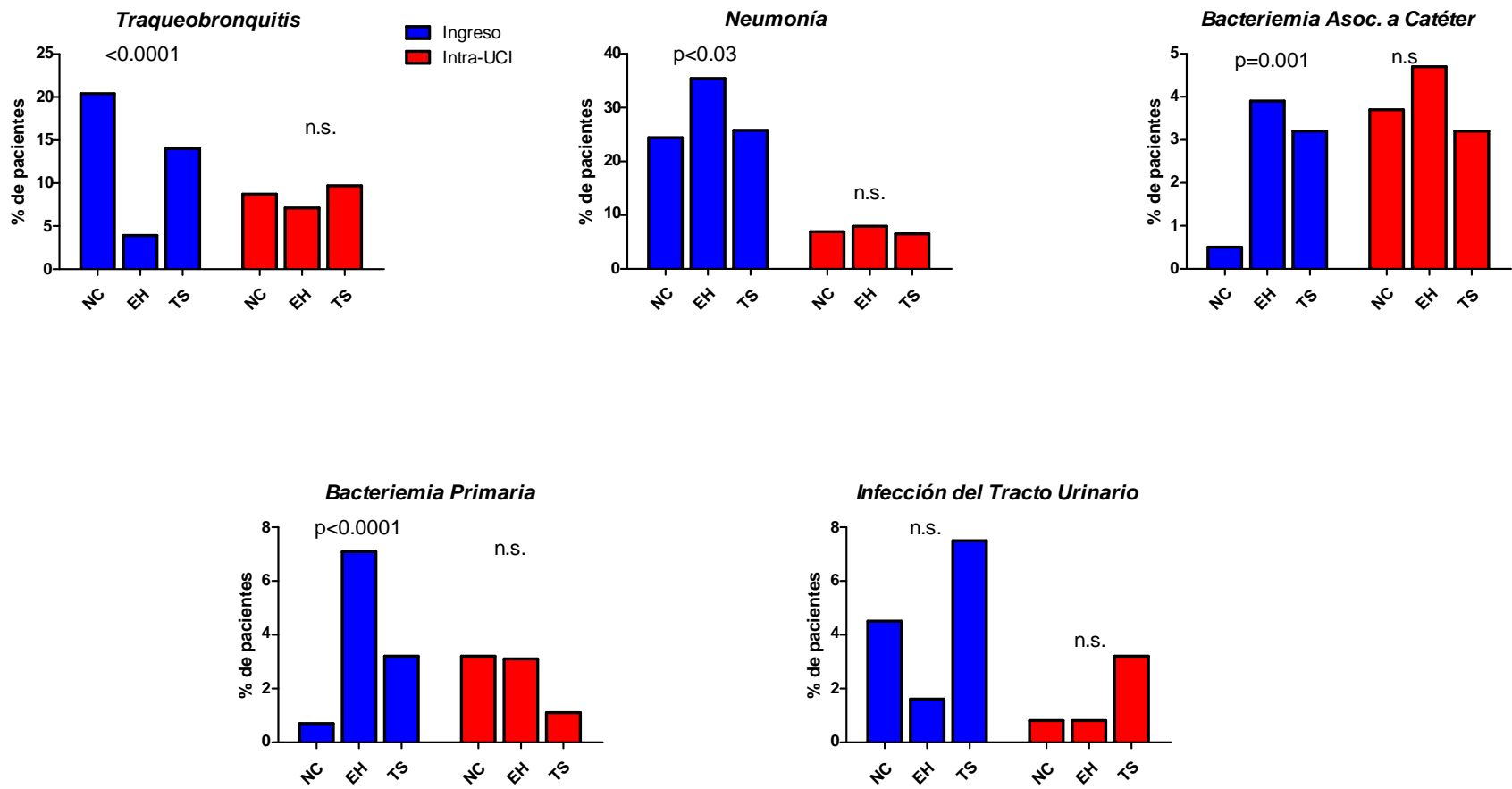
Cuando se analizó la adquisición de MRPRs o infecciones durante la estancia en la UCI, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con cáncer y sin cáncer (**Figuras 6 y 7**). De hecho, las únicas tendencias observadas fueron hacia un aumento de la tasa de adquisición de enterobacterias resistentes a las cefalosporinas de tercera generación en pacientes sin cáncer y hacia una mayor frecuencia de infección urinaria en aquellos con tumores sólidos. Estas observaciones coinciden con un estudio previo, el único junto al actual que ha evaluado específicamente la cuestión en este tipo de pacientes, y en el cual se concluyó que la inmunosupresión no era un predictor independiente para la adquisición de microorganismos multi-resistentes en la UCI<sup>7</sup>.

Varias circunstancias pueden explicar la observación de que los pacientes hemato-oncológicos no presentaron durante su estancia en la unidad una mayor incidencia de infecciones o de adquisición de MRPRs. Por un lado, los pacientes con cáncer, sobre todo aquellos con neoplasias hematológicas, fueron menos expuestos a intubación orotraqueal (61% para los pacientes sin cáncer, 40,9% para los pacientes con enfermedad hematológica y 48,4% para los pacientes con cáncer sólido,  $p < 0,0001$ ), y a sonda nasogástrica (68,9% para los pacientes sin cáncer, 43,3% para los pacientes con enfermedad hematológica y 64,5% para los pacientes con cáncer sólido,  $p < 0,0001$ ). Este hecho puede atribuirse a que, en los pacientes inmunodeprimidos, el umbral de intubación es mayor dado el empeoramiento en el pronóstico que supone, por lo que tienden a agotarse más las posibilidades de oxigenoterapia de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva que en los pacientes sin cáncer<sup>156</sup>. La menor exposición a la intubación orotraqueal se asociaría plausiblemente a un riesgo disminuido de colonización por MRPRs y de infección, sobre todo respiratoria. Cabe comentar, sin embargo, que una vez intubados, la duración de la intubación fue significativamente superior en los pacientes con cáncer (mediana 4 días [rango intercuartílico 2-7 días] para los pacientes sin cáncer, 6,6 [3-11,75] días para los pacientes con neoplasia hematológica y 5 [2-7] días para los pacientes con cáncer sólido,  $p < 0,001$ ). La duración más prolongada de la intubación en los pacientes hemato-oncológicos podría justificar que la incidencia de neumonía asociada al ventilador observada en el presente estudio no fuese diferente entre los grupos a pesar de la menor proporción de intubaciones.



**Figura 6:** MRPR adquiridos al ingreso o durante su estancia en UCI, en pacientes sin cáncer (NC), en pacientes con Neoplasia Hematológicas (EH), y en aquellos con Tumor Sólido (TS)





**Figura 7:** Infecciones al ingreso y adquiridas en UCI en pacientes sin cáncer (NC), en pacientes con Neoplasia Hematológicas (EH), y en aquellos con Tumor Sólido (TS).

Por otro lado, los pacientes con cáncer estuvieron más expuestos durante su ingreso en la UCI a antibióticos, particularmente a los antipseudomónicos en general (57,8% para los pacientes sin cáncer, 83,5% para los pacientes con neoplasia hematológica y 78,5% para los pacientes con cáncer sólido,  $p < 0,0001$ ) y, de forma más específica, a carbapenemas y amikacina. La exposición a glucopéptidos y cotrimoxazol fue significativamente más frecuente en los pacientes hematológicos, la de piperacilina-tazobactam en los pacientes con cáncer sólido y la de otras penicilinas (fundamentalmente amoxicilina-clavulánico) en los pacientes sin cáncer. La administración más frecuente de antibióticos de amplio espectro a los pacientes con cáncer pudo ejercer un cierto efecto profiláctico y explicar, en parte, el hecho de que la incidencia de infecciones clínicas intra-UCI no fuese superior en ellos. Por otro lado, a pesar de las diferencias en términos de utilización de antibióticos, no observamos que la adquisición de MRPRs fuese distinta entre los grupos analizados. Este hecho podría atribuirse a la similar exposición de los pacientes con y sin cáncer a las fluoroquinolonas, dado que ha sido esta familia de antibióticos la asociada de forma más consistente con la adquisición de SARM<sup>157,158,159,160</sup>, de *P. aeruginosa* resistente a no solo a las propias quinolonas<sup>161,162</sup>, sino también a carbapenemas<sup>163,164,165</sup>, piperacilina-tazobactam<sup>166</sup> y múltiples antibióticos<sup>167,168,169</sup>, de *A. baumannii* y otros no fermentadores resistentes a carbapenemas<sup>170,171,172</sup> y múltiples antibióticos<sup>173</sup>, y de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido<sup>173,174,175</sup> y carbapenemas<sup>176,177</sup>. Es de notar que la mayor utilización de carbapenemas antipseudomónicas en los pacientes con cáncer, especialmente de aquellos con neoplasia hematológica, no tuvo ningún impacto aparente sobre la adquisición de MRPRs. En otros estudios, sin embargo, las carbapenemas antipseudomónicas han sido identificados como factores de riesgo independiente de colonización o infección por

bacilos Gram negativos resistentes a los mismos o multi-resistentes<sup>167,168,170,173,174,176,177,178,179,180</sup>, así como, al igual que otros beta-lactámicos, de la adquisición de SARM<sup>165</sup>. Debe tenerse en cuenta que la influencia ejercida por una determinada tasa de utilización de un antibiótico sobre la prevalencia de resistencia a ese antibiótico de un microorganismo dado, depende en gran medida de la magnitud de la transmisión del microbio en el entorno epidemiológico considerado<sup>181</sup> y, a juzgar por las tasas de adquisición de MRPRs observadas en nuestra unidad, es probable que la incidencia de transmisión cruzada de los mismos fuese baja.

En cuanto al pronóstico, si bien el estudio no estaba diseñado para demostrar diferencias en este aspecto, no se halló que la adquisición de MRPRs (colonización o infección) fuese un predictor independiente de mortalidad. La medida en que las infecciones adquiridas en la UCI, las infecciones debidas a microorganismos resistentes en particular o la propia inmunodepresión aumenten la mortalidad más allá de lo que cabría esperar sobre la base de la gravedad de la condición del enfermo y otros posibles factores de confusión, sigue siendo un tema de controversia. De hecho, no todos los estudios han podido documentar formalmente la existencia de una relación directa entre la adquisición de infecciones nosocomiales y la mortalidad en UCI. Esta circunstancia refleja probablemente la multiplicidad de factores que pueden incidir en la mortalidad, entre los cuales se cuentan: 1) el foco de la infección; 2) la duración de la estancia en la UCI; 3) la etiología bacteriana; 4) la diligencia en administrar un tratamiento antibiótico apropiado, y 5) la gravedad de la enfermedad subyacente. Debe añadirse además la diferente metodología utilizada en los distintos estudios tanto para establecer el diagnóstico de las infecciones como para cuantificar el riesgo. A pesar de las discrepancias, al menos cuatro estudios han documentado que los pacientes que adquieren una infección en la UCI presentan un exceso de mortalidad respecto a

aquellos de características similares que no la contraen<sup>182,183,184,185</sup>. En el estudio de Bjerke y cols.<sup>182</sup> el exceso de mortalidad fue significativo solo en los pacientes con puntuaciones de SAPS en el rango medio de la distribución, mientras que en el de Bueno-Cavanillas y cols.<sup>183</sup> el riesgo de muerte fue superior en los pacientes más jóvenes y menos gravemente enfermos, así como en aquellos con neumonía y estancia más prolongada. Las infecciones clásicamente asociadas con la mayor mortalidad atribuible en el paciente crítico han sido la neumonía<sup>186</sup> y la bacteriemia<sup>187</sup>. Sin embargo, estudios recientes llevados a cabo con una metodología cuidadosa, sugieren que la mortalidad atribuible a la neumonía asociada a la ventilación mecánica es a lo sumo modesta y oscila entre el 4.4%<sup>188</sup> y el 13%<sup>189</sup>. En relación con la bacteriemia, incluida la relacionada con los catéteres intravenosos, los datos disponibles sugieren que incrementa el riesgo de muerte en torno a 2-3 veces<sup>190,191,192</sup>, particularmente cuando se origina en un lugar distinto a un catéter intravenoso, es debida a microorganismos de “alto riesgo” (*S. aureus*, *Candida* sp, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido), la condición del paciente es grave o su estancia prolongada. No existe, por el contrario, evidencia de que las infecciones urinarias adquiridas en la UCI tengan mortalidad atribuible<sup>193</sup>.

Otra cuestión que continúa siendo también controvertida es la que se refiere a si la infección por microorganismos multi-resistentes constituye un factor independiente de mortalidad en el paciente crítico. Numerosos estudios sugieren una respuesta afirmativa, incluso después de ajustar para la administración de un tratamiento empírico adecuado<sup>108,149,187,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206</sup> pero existen también excepciones notables<sup>207,208,209,210,211,212,213</sup>. Es obvio que se han de realizar nuevos estudios cuyo análisis cuidadoso asegure un adecuado balance de los posibles factores de confusión de importancia pronóstica, incluida la prontitud en la administración de un

tratamiento empírico adecuado, entre los pacientes infectados y no infectados por microbios multi-resistentes. En igualdad de otras condiciones, la resistencia múltiple a antibióticos podría todavía determinar un peor pronóstico si por falta de opciones terapéuticas, el tratamiento de la infección quedara enteramente a merced de regímenes activos in vitro pero potencialmente sub-óptimos como, por ejemplo, la monoterapia con aminoglucósidos<sup>214,215</sup>, colistina<sup>216</sup> o tigeciclina<sup>217</sup> en el caso de los Gram negativos o con gluco péptidos en el caso de SARM<sup>218,219</sup>. Contrariamente a la que concierne a la mortalidad, todos los estudios anteriormente reseñados coinciden en señalar que tanto las infecciones adquiridas en la UCI como las debidas a microorganismos multi-resistentes incrementan la duración de la estancia y los costes asistenciales y, por tanto, su prevención continúa siendo un objetivo fundamental.

Aparte de los objetivos principales, otro de los hallazgos relevantes de este primer trabajo fue observar que los pacientes con neoplasias hematológicas tenían una mayor mortalidad comparado con el resto de los pacientes (con y sin cáncer, como ya es conocido) y que dicha mortalidad no se predijo bien por la puntuación APACHE II al ingreso, denotando que la enfermedad hematológica en sí misma es un predictor independiente de mal pronóstico. De hecho, varios estudios han informado de una falta de asociación entre la puntuación APACHE II y la mortalidad en pacientes hematológicos<sup>21,29</sup>. La tasa de mortalidad en cualquier puntaje dado de este *score* puede estar influenciada por otros factores, como por ejemplo, la naturaleza del proceso de la enfermedad subyacente. En las enfermedades hematológicas, el progreso de la malignidad subyacente es de considerable importancia en la determinación del desenlace de una enfermedad aguda potencialmente mortal, de manera que las perspectivas de curación son pobres en los pacientes que recaen o no logran una remisión completa después de un curso de inducción de quimioterapia. En una serie, la

mortalidad de los pacientes que habían recaído fue superior a la de los diagnosticados por primera vez, a pesar de que la gravedad de su enfermedad aguda fue similar<sup>220</sup>.

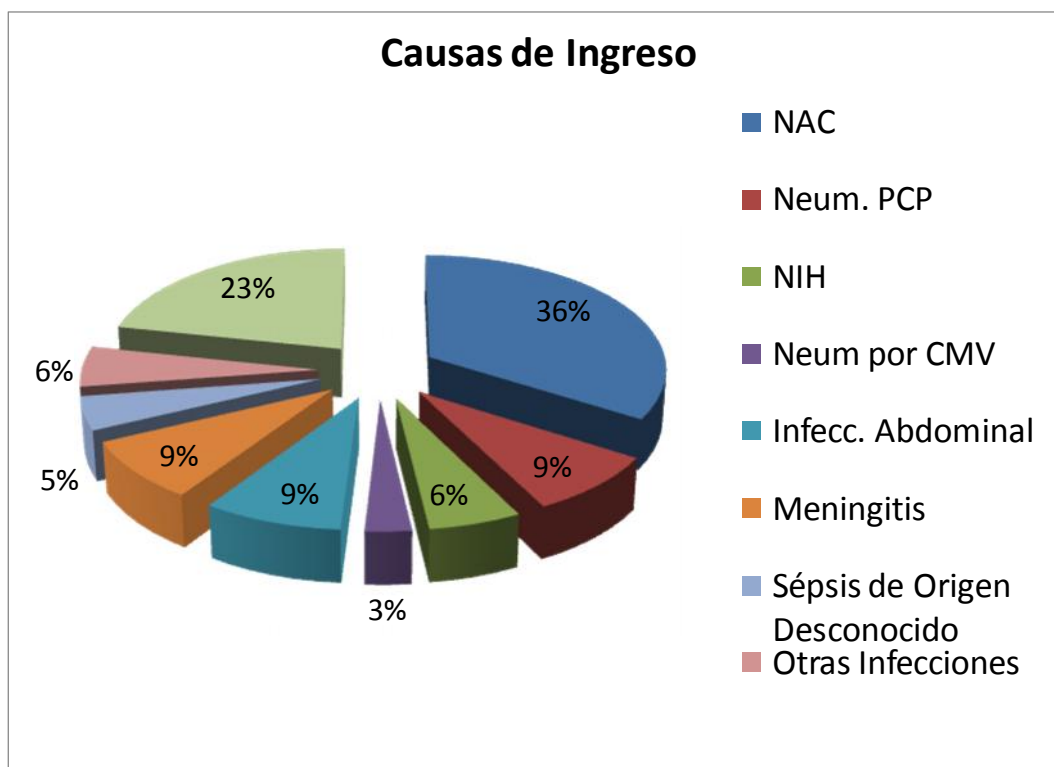
En el segundo trabajo de esta Tesis Doctoral (**Artículo 2**) investigamos si sucedía lo mismo con los pacientes con infección por VIH. Sesenta y cuatro de los pacientes de la cohorte (6,6%) tenían infección por VIH. Estos se diferenciaban de los no infectados por VIH en varias características clínicas y demográficas: eran más jóvenes, la mayoría varones, con una mayor prevalencia de consumo de tabaco, alcohol y de drogas por vía intravenosa, y una mayor frecuencia de linfoma y cirrosis hepática entre los antecedentes. Estos rasgos diferenciales no fueron inesperados y responden a las características epidemiológicas de la infección por VIH en los países desarrollados, donde el 71% de los nuevos casos en los hombres es por contacto sexual y un 20%, tanto en hombres como en mujeres, es por el consumo de drogas por vía intravenosa<sup>221</sup>. Además, los pacientes con infección por VIH son más susceptibles a la progresión hacia cirrosis hepática, especialmente en el contexto de co-infección con hepatitis viral y consumo de alcohol, al igual que presentan una mayor frecuencia de neoplasias como linfoma no Hodgkin, cáncer de cuello de útero y cáncer anal<sup>41</sup>. Por otra parte, los pacientes infectados por el VIH tenían una menor prevalencia de diabetes y EPOC, lo que puede estar relacionado con el hecho de que eran más jóvenes.

Los pacientes infectados por el VIH también presentaron con más frecuencia infecciones bacterianas al ingreso en la UCI, así como shock séptico. En el presente estudio, el 77% de las causas de ingreso en la UCI de los pacientes infectados por VIH fueron infecciosas (**Figura 8**) y sólo 12 (19 %) ingresaron con una condición directamente relacionada con la infección por VIH (seis neumonías por *P. jirovecii*, una neumonía por CMV, una tuberculosis miliar, dos meningitis criptocócicas y dos eventos

adversos graves del TAR), una tasa que es incluso inferior a la cifra del 34% reportado en un estudio reciente<sup>52</sup> y muy diferente a lo que acontecía antes del advenimiento de la terapia antirretroviral, cuando las infecciones oportunistas eran la causa más frecuente de ingreso en la UCI<sup>46</sup>.

El 52% de los pacientes con infección por VIH ingresaron por neumonía extrahospitalaria grave, dato que concuerda con la literatura reciente, donde la neumonía es la infección más común que necesita ingreso en la UCI (52% a 55,6%) en esta población<sup>143,147</sup>. Por otro lado, en el presente estudio el 9% de los pacientes infectados por el VIH tenían neumonía por *P. jirovecii*, una prevalencia que está en el rango inferior de lo reportado en estudios anteriores (3%-25%)<sup>47,52,55</sup>. Sin embargo, la mortalidad entre estos pacientes sigue siendo muy elevada, ya que de los seis afectados, tres (50%) requirieron ventilación mecánica y murieron, en la línea de la literatura actual en la que la mortalidad por PCP llega al 69% y aumenta a más del 85% cuando necesitan VMI. Al igual que en estudios anteriores, aproximadamente el 23% de los pacientes fueron admitidos por razones no relacionadas con una infección<sup>47,52</sup> (**Figura 8**).

En lo que respecta a los objetivos principales del estudio, no encontramos que los pacientes con infección por VIH estuvieran más colonizados por MRPRs en el momento de la admisión. Al igual que en los pacientes hemato-oncológicos, se habría esperado un aumento de la tasa de tales microorganismos, ya que esta población había sido expuesta con mayor frecuencia a antibióticos en el mes anterior y sufrido más infecciones durante el último año. Es de notar que si bien la tasa de colonización nasal por *S. aureus* sensible a meticilina fue significativamente más elevada en la población



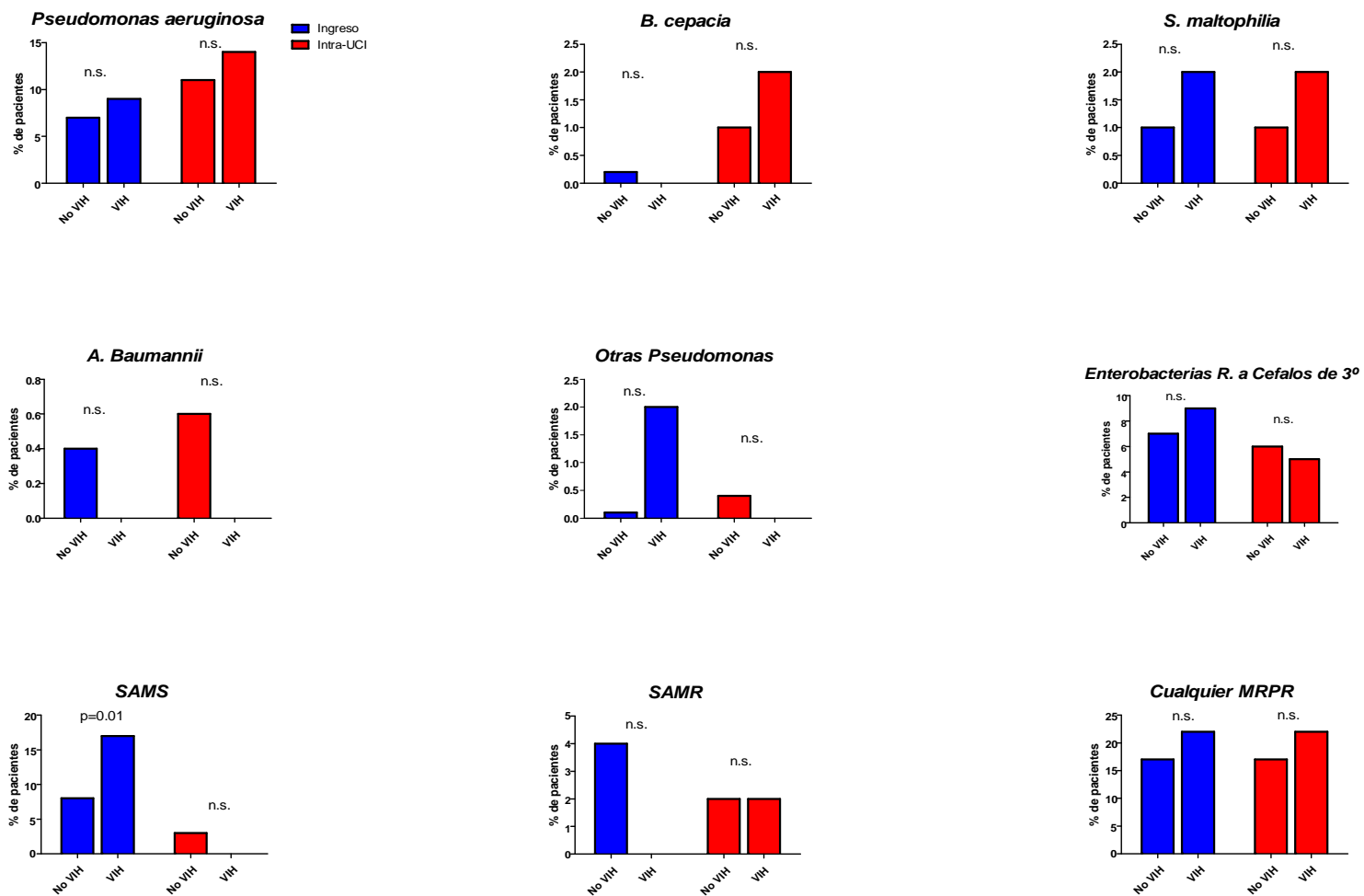
**Figura 8:** Causas de ingreso en UCI de los pacientes infectados con VIH.

VIH que en el resto de pacientes (17% vs. 8%,  $p=0,01$ ), en ningún infectado por el VIH se detectó SAMR en el momento del ingreso. Este hallazgo está de acuerdo con la observación largamente reconocida de que la población infectada por el VIH presenta un riesgo especialmente elevado de colonización por *S. aureus*<sup>222,223</sup>, pero probablemente no de forma específica por SAMR, una vez que se ajusta para confusores de exposición relevantes<sup>224,225,226</sup>. En el presente estudio, la falta de asociación entre la presencia de MRPRs en el momento del ingreso y el status VIH resulta difícil de explicar, pero creemos que, al igual que en los pacientes hemato-oncológicos, la frecuente utilización de antibióticos profilácticos como el cotrimoxazol y un cumplimiento más estricto por parte del personal sanitario de las precauciones para evitar la transmisión cruzada podrían haber condicionado un cierto grado de protección.

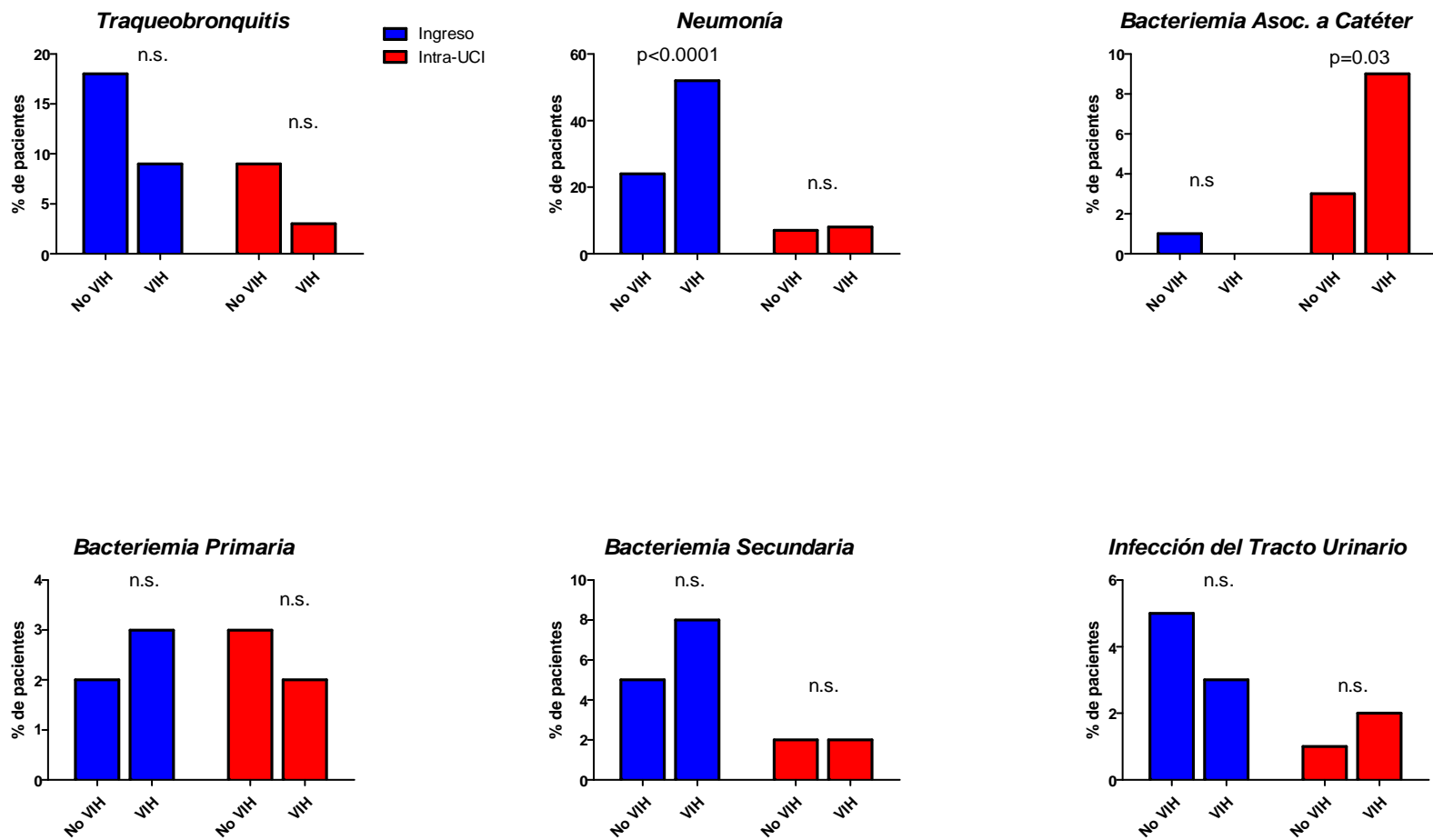
Por otro lado, aunque los pacientes con infección por el VIH permanecieron mayor tiempo en la UCI y fueron expuestos con mayor frecuencia y / o tiempo a los



esteroides, a la intubación orotraqueal y a otros dispositivos invasivos, así como a varios antibióticos, la tasa de adquisición de MRPRs o de infecciones intra-UCI no fue significativamente superior (**Figuras 9 y 10**), excepto en el caso de la bacteriemia relacionada con el catéter (3% para los pacientes no infectados con VIH y 9% para los pacientes con infección por VIH, con una  $p=0,03$ ) (**Figura 10**). Aunque no está clara la justificación de estos resultados, podrían ser atribuidos de nuevo al efecto profiláctico de una mayor exposición a ciertos antibióticos como trimetoprim-sulfametoxazol, macrólidos o agentes antipseudomónicos, capaces de ejercer un efecto preventivo sobre algunas infecciones originadas en focos distintos al catéter venoso. El hecho de que los pacientes VIH no adquirieran durante su ingreso en la UCI más MRPRs es especialmente llamativo dada la mayor exposición de esta población al levofloxacino y el reconocido papel de la exposición a quinolonas como factor de riesgo de adquisición de organismos multi-resistentes en el paciente crítico (véase discusión del artículo previo). Tampoco abogan en este sentido los datos reportados por Sorvillo y cols.<sup>144</sup>, cuyo trabajo identificó al cotrimoxazol y a la dapsona como factores de riesgo para la infección por *Pseudomonas* aunque sugería un efecto protector de la azitromicina. Este último resultado fue apoyado por Takeoka y cols.<sup>227</sup> que, en un estudio *in vitro*, mostraron que las concentraciones subinhibitorias de macrólidos inhiben la formación de biopelícula de *P. aeruginosa* y facilitan su fagocitosis por los neutrófilos polimorfonucleares. Por otro lado, la mayor incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter puede ser debida a que estos pacientes fueron expuestos a un mayor número de catéteres venosos centrales (probablemente asociados a la mayor tasa de shock séptico en la admisión), recibieron más frecuentemente nutrición parenteral y su permanencia en la UCI fue más prolongada. Otros estudios han demostrado que el catéter venoso central es una causa importante de bacteriemia en esta población<sup>140</sup>.



**Figura 9:** MRPR adquiridos al ingreso o durante su estancia en UCI, en pacientes infectados con VIH, y los no infectados (No VIH).



**Figura 10:** Infecciones al ingreso y las adquiridas en UCI en la misma población.

Como ya ha sido comentado y en concordancia con estudios previos, los pacientes infectados por el VIH presentaron en la admisión una tasa de colonización por *S. aureus* sensible a meticilina más elevada que los pacientes no VIH, sin que este hecho tuviera una repercusión sobre la incidencia de infección adquirida en la UCI por este microorganismo.

Cuando se analizó la influencia del recuento de linfocitos T CD4+ en la adquisición de MRPRs, se observó una asociación significativa entre un menor recuento de linfocitos T CD4+ y la adquisición de *P. aeruginosa* (78 células/ $\mu$ L en los individuos que adquirieron este microorganismo vs. 208 células/ $\mu$ L en los que no lo adquirieron,  $p=0,04$ ), así como una tendencia, no estadísticamente significativa, hacia la asociación de una cifra menor de linfocitos T CD4+ con un aumento de la mortalidad y de la estancia en UCI. Es de destacar, sin embargo, que los tres pacientes que contrajeron una neumonía asociada a la ventilación mecánica debida a *P. aeruginosa* presentaban recuentos de linfocitos T CD4+ superiores a 250 células/ $\mu$ L. En términos generales, estas observaciones son consistentes con los resultados de estudios anteriores que muestran una asociación entre recuentos bajos de linfocitos T CD4+ (por lo general inferiores a 50 células/ $\mu$ L) y aumento del riesgo de sufrir infección por *P. aeruginosa*<sup>145,228</sup> y de muerte<sup>43,45</sup>.

En cuanto al pronóstico, la mortalidad hospitalaria y la de UCI fueron similares a las del resto de pacientes evaluados. Esta similitud se produjo a pesar del hecho de que los pacientes infectados por el VIH tenían una mayor prevalencia de factores asociados a la mortalidad en la UCI, como son una mayor exposición a intubación orotraqueal, el diagnóstico de infección al ingreso y una puntuación del score APACHE II superior. La explicación para este hallazgo puede ser una mayor exposición a los factores de

protección, tales como a antibióticos antipseudomónicos o cefalosporinas de tercera generación, que sugieren que el impacto adverso en la supervivencia de la sepsis puede reducirse por el uso correspondiente de un antimicrobiano apropiado<sup>136,147,148</sup>.

Merece un comentario especial el hecho de que en ambos estudios se observó una asociación positiva entre la exposición a algunos antibióticos, concretamente linezolid y antifúngicos con actividad anti-*Aspergillus*, y la mortalidad. Cuando la administración de un determinado fármaco se asocia con la muerte, puede ser muy difícil determinar si ello se debe a un efecto perjudicial del fármaco en sí, o simplemente a un sesgo de indicación, es decir, a que dicho medicamento se indica en los pacientes con infecciones de muy mal pronóstico o como último recurso en los individuos críticamente más enfermos. Creemos que la asociación de los antifúngicos activos contra el *Aspergillus* con la mortalidad pertenece a ésta última categoría. Sin embargo, la observación de que la linezolid se asoció con un aumento de la mortalidad en la UCI es preocupante sin poder descartar la primera teoría. La linezolid se utiliza con frecuencia en los pacientes críticamente enfermos con neumonía adquirida en la UCI, sobre la base de un ensayo clínico de asignación aleatoria que demostró que este antibiótico era clínicamente más eficaz que la vancomicina en los pacientes con neumonía nosocomial debida a SAMR<sup>229</sup>. Existe asimismo evidencia de que, en conjunto, la linezolid es más efectiva que los glucopéptidos en las infecciones por *S. aureus* y consigue con mayor frecuencia la erradicación microbiológica, tanto de las cepas sensibles como resistentes a la metilina<sup>230</sup>. Sin embargo, en un ensayo clínico comparativo con vancomicina, llevado a cabo en pacientes con bacteriemia relacionada con el catéter, la mortalidad fue superior en los individuos asignados a la rama de linezolid que presentaban bacteriemia por bacilos Gram negativos o tenían hemocultivos negativos<sup>231</sup>. Esta asociación con la mortalidad no ha sido observada en el

resto de ensayos clínicos controlados en los que se ha comparado la linezólida con otros antibióticos<sup>232</sup>. Por otro lado, en un estudio observacional de 138 pacientes ingresados en una UCI durante al menos una semana y que habían recibido linezólida o vancomicina, tras ajustar para potenciales confusores continuó observándose una tendencia a que los pacientes con insuficiencia renal expuestos a linezólida tuvieran una mortalidad más elevada que aquellos a los que se administró vancomicina (OR 3,75; IC95% 0,94-14,98,  $p=0,06$ )<sup>233</sup>. Es obvio que se requieren más estudios, diseñados específicamente, para intentar clarificar la importante cuestión de si la linezólida se asocia o no con mortalidad en los pacientes que no tienen una infección documentada por un microorganismo sensible a la misma.

Los trabajos que constituyen la presente Tesis Doctoral adolecen de algunas debilidades comunes a todos los estudios observacionales, como por ejemplo que fueron realizados en una sola institución con un número limitado de participantes y una ocurrencia restringida de alguno de los desenlaces de interés, lo cual reduce la potencia para detectar diferencias significativa; que, con independencia de los métodos analíticos utilizados persisten las dificultades para establecer relaciones causales, y que puede haber limitaciones al tratar de aplicar los resultados a otros escenarios epidemiológicos. Sin embargo, su fuerza reside en el método de muestreo frecuente y exhaustivo y el carácter prospectivo de la serie, que han posibilitado una asignación exacta de las exposiciones relevantes y una detección precisa de la adquisición de MRPRs e infecciones durante la estancia en la UCI. Sólo la futura investigación exhaustiva y multicéntrica de pacientes inmunosuprimidos críticos podrá confirmar o refutar las posibles aplicaciones clínicas de nuestros hallazgos y corroborar las conclusiones alcanzadas en esta Tesis Doctoral.

Por lo tanto, los principales hallazgos del presente estudio fueron que los pacientes inmunodeprimidos (pacientes hemato-oncológicos e infectados por el VIH) ingresados en una UCI presentan un riesgo similar de adquirir MRPRs e infecciones que el resto de la población de enfermos críticos, con la única excepción de una mayor incidencia de bacteriemia relacionada con el catéter en pacientes con infección por el VIH. Además, el pronóstico de estos pacientes no está relacionado con la adquisición de MRPRs ni de infecciones, sean o no debidas a MRPRs, durante su estancia en la UCI.

Creemos que estos hallazgos son de importancia, pues, de confirmarse, ayudarían a optimizar los recursos destinados a desarrollar mejoras en la prevención y el tratamiento de las infecciones nosocomiales o asociadas a los cuidados de la salud en la población de pacientes inmunocomprometidos, con el objetivo último de hacer más efectiva, tanto desde el punto de vista clínico como económico, su asistencia sanitaria.

## **CONCLUSIONES**





- Los pacientes críticamente enfermos con neoplasias ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos médica no presentan una mayor tasa de adquisición de organismos resistentes o potencialmente resistentes, ni de infecciones intra-UCI en comparación con los pacientes sin cáncer.
- Los pacientes críticos con neoplasias hematológicas tienen una mayor mortalidad que no se predice con exactitud por la puntuación de APACHE II al ingreso, siendo la enfermedad hematológica un predictor independiente de mal pronóstico.
- Los pacientes críticos, infectados por el virus de inmunodeficiencia humana ingresados en UCI, no muestran una mayor tasa de adquisición por organismos resistentes o potencialmente resistentes.
- La única infección adquirida con mayor frecuencia en la Unidad de Cuidados Intensivos en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana es la bacteriemia relacionada con el catéter venoso central.
- La mortalidad de los pacientes críticos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana es similar a la de otros pacientes críticos sin dicha infección.



## **BIBLIOGRAFÍA**



- 
- 1 Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl 2):S24-32.
  - 2 Álvarez-Mon M, Manzano L. Bases moleculares y celulares del sistema inmunitario. En: Tresguerres, ed. *Fisiología humana.* Madrid: Mc. Graw-Hill Interamericana; 1996. p. 394-405.
  - 3 Abbas, A.B.; Lichtman A.H. *Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system* (3rd edición). Saunders (Elsevier). ISBN 978-1-4160-4688-2.
  - 4 Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893–900.
  - 5 Lumbreras C, Salavert M. *Tratado de Medicina Interna Farreras-Rozman, 16ª edición.* Editores: Rozman C, Cardellach F. Capítulo nº 325: Infecciones en el paciente con cáncer e inmunodeprimidos. En: Elsevier, 2008, Barcelona, pp. 2598-2601.
  - 6 Díaz-Pedroche C, Salavert M, Aguado JM, et al.. Individualized evaluation of the risk of infections in the oncohematologic patient. *Rev Esp Quimioter.* 2006; 19:117-129.
  - 7 Nseir S, Di Pompeo C, 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.
  - 8 Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1297–1310.
  - 9 Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31:1336–1344.
  - 10 Rosen MJ, Narasimhan M. Critical care of immunocompromised patients: human immunodeficiency virus. *Crit Care Med* 2006; 34:S245–S250.
  - 11 Linden, P. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23:535-556.
  - 12 Hampshire P, Welch C, McCrossan L, et al. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2009; 13:R137.
  - 13 Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jan; 77:354-362.
  - 14 Gaytán-Martínez J, Avila-Morán M, Mata-Marín J, e al. Prevalence of bacterial infections and patterns of bacterial susceptibility among patients with fever, neutropenia, and hematological neoplasias. *Gac Med Mex.* 2011; 147:325-332.

---

15 Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol* 2013; 31:2810-2818.

16 Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine. *N Engl J Med* , 2012; 366:2333-2338.

17 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917.

18 Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009; 13: R15.

19 Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379:1508-1516.

20 Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Onco* 2012; 30:88-109.

21 Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth* 2012; 108: 452–459.

22 Soares M, Caruso P, Silva E, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; 38: 9-15.

23 Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012; 40:43-49.

24 Carlon GC: Admitting cancer patients to the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1988; 4:183–191

25 Bach PB, Schrag D, Nierman DM, et al: Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98:3234–3240.

26 Zuber B, Tran TC, Aegerter P, et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med* 2012; 40: 55-62.

27 Staudinger T. Hematooncology patients in intensive care management. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; 108:191-196.

28 Shorr AF, Moores LK, Edenfield WJ, et al. Mechanical ventilation in hematopoietic stem cell transplantation: can we effectively predict outcomes? *Chest* 1999; 116:1012-

---

1018.

29 Jackson SR, Tweeddale MG, Barnett MJ, et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:697-704.

30 Evison J, Rickenbacher P, Ritz R, et al. Intensive care unit admission in patients with hematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 681–686.

31 Massion PB, Dive AM, Doyen C, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002; 30:2260-2270.

32 Lim Z, Pagliuca A, Simpson S, et al. Outcomes of patients with hematological malignancies admitted to intensive care unit. A comparative review of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation data. *Br J Haematol* 2007; 136:448-450.

33 Orasch C, Weisser M, Mertz D, et al. Comparison of infectious complications during induction/consolidation chemotherapy versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:521-526.

34 Merz TM, Schär P, Bühlmann M, et al. Resource use and outcome in critically ill patients with hematological malignancy: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2008; 12:R75.

35 Petroll AE, Hare CB, Pinkerton SD. The essentials of HIV: a review for nurses. *J Infus Nurs* 2008;31: 228-235

36 Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, et al. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011; 364:1943-1954.

37 Mbulaeiteye SM, Biggar RJ, Goedert JJ, et al. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 527–533.

38 Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285: 1736–1745.

39 Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.

40 van Sighem AI, Gras LA, Reiss P, et al. ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS* 2010; 24:1527-1535.

41 Schein RM, Fischl MA, Pitchenik AE, et al. ICU survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Crit Care Med* 1986; 14: 1026-1027.



- 
- 42 Powell K, Davis JL, Morris AM, et al. Survival for patients with HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest* 2009; 135:11–17.
- 43 Alves C, Nicolás JM, Miró JM, et al. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 87-93.
- 44 Berry SA, Fleishman JA, Moore RD, et al; HIV Research Network: Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001-2008. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59:368–375.
- 45 Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, et al: Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 2007; 62: 964–968.
- 46 Vincent B, Timsit JF, Auburtin M, et al: Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: Impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med* 2004; 30: 859–866.
- 47 Adlakha A, Pavlou M, Walker DA, et al. Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 498-504.
- 48 Akgün KM, Pisani M, Crothers K, et al. The Changing Epidemiology of HIV-Infected Patients in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2011; 26: 151-164.
- 49 Castro P, Nicolás J M, Gatell JM. HIV in the Intensive Care Unit. In: *Infections Diseases in Critical Care*. Rello J, Kollef M, Diaz E, Rodriguez A (Eds.). Second Edition, 2007. Springer Ed.
- 50 Huang L, Quartin A, Jones D, et al. Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2006; 355: 173-181.
- 51 Crothers K, Huang L, Goulet JL, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 388-395.
- 52 Hou-Hsien Chiang, Chien-Ching Hung, Chang-Min Lee, et al. Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: aetiology and prognostic factors. *Critical Care* 2011; 15: R202.
- 53 Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009; 4: e5575.
- 54 Justice AC, McGinnis KA, Skanderson M, et al; VACS Project Team: Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: The role of ‘non-HIV’ biomarkers. *HIV Med* 2010; 11:143–151.

- 
- 55 Casalino E, Wolff M, Ravaud P, et al: Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS* 2004; 18:1429–1433.
- 56 Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120: 1888–1893.
- 57 Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 240-247.
- 58 Kanmogne GD, Kennedy RC, Grammas P. Is HIV involved in the pathogenesis of non-infectious pulmonary complications in infected patients? *Curr HIV Res.* 2003 Oct;1(4):385-93.
- 59 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–829.
- 60 Coquet I, Pavie J, Palmer P, et. Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 2010; 14: R107.
- 61 Greenberg JA, Lennox JL, Martin GS. Outcomes for critically ill patients with HIV and severe sepsis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Crit Care* 2012; 27: 51-57.
- 62 Afessa B, Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. The PIP (Pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. *Chest* 2000; 118: 138-145.
- 63 Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano K, et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: analysis of risk factors and prognostic indicators. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:39-45.
- 64 CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting [consultado Ene 2013]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdefcurrent.pdf>
- 65 Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, et al. Epidemiology and impact of nosocomial infections. *Med Intensiva* 2010; 34: 256–267.
- 66 Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delay in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268.
- 67 Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474.
- 68 Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Nosocomial infections in intensive care units. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Mar 21. [Epub ahead of print]

- 
- 69 Bereket W, Hemalatha K, Getenet B, et al. Update on bacterial nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1039-1044.
- 70 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.
- 71 López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, et al. Antibiotic multiresistance in critical care units. *Med Intensiva* 2011; 35: 41-53.
- 72 Kahlmeter G, Brown D, Goldstein F, et al. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Technical Notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 501–503.
- 73 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 268-281.
- 74 Maseda E, Mensa J, Valía JC, et al. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2014; 61: 1624-1632.
- 75 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.
- 76 Friães A, Resina C, Manuel V, et al. Epidemiological survey of the first case of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Europe. *Epidemiol Infect*. 2014; 5:1-4.
- 77 van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 405-410.
- 78 Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, et al. VIRA Study Group. Comparative activities of daptomycin and several agents against staphylococcal blood isolates. Glycopeptide tolerance. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 70: 373-379.
- 79 Hidron A, Edwards J, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996-1011.
- 80 Saribas S, Bagdatli Y. Vancomycin tolerance in enterococci. *Chemotherapy* 2004; 50: 250-254.
- 81 Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 266-278.

---

82 Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill* 2008;13.

83 Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, et al. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis* 2007;7:29.

84 Casal MM, Causse M, Solís F, et al. [Investigation of antimicrobial resistance to *Enterococcus faecium*]. *Rev Esp Quimioter*. 2012; 25: 180-182.

85 Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. ENVIN-HELICS. Informe 2013. Disponible on-line en [www.semicyuc.org/temas/investigacion/registros/envin](http://www.semicyuc.org/temas/investigacion/registros/envin). Extraído el 31-5-2014.

86 Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 :1-9.

87 Pan SC, Wang JT, Chen YC, et al. Incidence of and risk factors for infection or colonization of vancomycin-resistant enterococci in patients in the intensive care unit. *PLoS One* 2012;7:e47297.

88 Rivera AM, Boucher HW. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. *Mayo Clin Proc* 2011; 86:1230-1243.

89 Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68:731-742.

90 Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13 : 19045.

91 Gimeno C, Cantón R, García A, et al. (Grupo Español de Estudio de Doripenem). [Comparative activity of doripenem, meropenem, and imipenem in recent clinical isolates obtained during the COMPACT-Spain epidemiological surveillance study]. *Rev Esp Quimioter*. 2010; 23: 144-152.

92 Villalón P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, et al. Clonal diversity of nosocomial epidemic *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 875-882.

93 Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, et al. (grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). [In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31: 4-9.

94 Oteo J, Saez D, Bautista V, et al. (Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program). Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 6344-6347.

---

95 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.

96 Hebert C, Weber SG. Common approaches to the control of multidrug-resistant organisms other than methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 181-200.

97 Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42 2 Suppl: S86–89.

98 Ntusi NB, Badri M, Khalfey H, et al. ICU-associated *Acinetobacter baumannii* colonisation/infection in a high HIV-prevalence resource-poor setting. *PLoS One* 2012; 7:e52452.

99 Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007; 65: 204–211.

100 del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 540–546.

101 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35:S165-93.

102 Grundmann H, Barwolff S, Tami A, et al: How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med* 2005; 33: 946–951.

103 Niederman MS: Appropriate use of antimicrobial agents: Challenges and strategies for improvement. *Crit Care Med* 2003; 31: 608–616.

104 Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, et al: Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med* 2007; 35: 89–95.

105 Gaynes R, Edwards JR: Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 848–854.

106 Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, et al: National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4606–4610.

107 Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al: International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended- spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26–32.

108 Schwaber MJ, Carmeli Y: Mortality and delay in effective therapy associated with

---

extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 913–920.

109 Giske CG, Monnet DL, Cars O, et al: Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813–821.

110 De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, et al. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1729–1735.

111 Roberts RR, Scott RD, Hota B, et al. Cost attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. *Med Care* 2010; 48: 1026–35.

112 American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. 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.

113 Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, et al. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: Risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001; 120: 555–561.

114 Pascual FE, Matthay MA, Bacchetti P, et al. Assessment of prognosis in patients with community-acquired pneumonia who require mechanical ventilation. *Chest* 2000; 117: 503–512

115 Appelgren P, Hellstrom I, Weitzberg E, et al. Risk factors for nosocomial intensive care infection: A long-term prospective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 710–719.

116 Michalopoulos A, Geroulanos S, Rosmarakis ES, et al. Frequency, characteristics, and predictors of microbiologically documented nosocomial infections after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 456–460.

117 Eveillard M, Quenon JL, Rufat P, et al. Association between hospital-acquired infections and patients' transfers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 693–696.

118 Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129: 1432–1440.

119 Ñamendys-Silva SA, González-Herrera MO, Texcocano-Becerra J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill cancer patients with septic shock. *Q J Med* 2011; 104: 505–511.

120 Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328–340.

---

121 Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, et al: Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: Respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997; 33:1031–1037.

122 Johnson MH, Gordon PW, Fitzgerald FT. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score. *Crit Care Med* 1986; 14:693–697.

123 Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis. Analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8: R291–298.

124 Larché J, Azoulay E, Fieux F, et al: Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1688–1695.

125 Péne F, Percheron S, Lemiale V, et al: Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36: 690–696.

126 Huoi C, Vanhems P, Nicolle MC, et al. Incidence of hospital-acquired pneumonia, bacteraemia and urinary tract infections in patients with haematological malignancies, 2004-2010: a surveillance-based study. *PLoS One*. 2013; 8: e58121.

127 Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 905–911.

128 Velasco E, Soares M, Byington R, et al. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in adult surgical cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 596–602.

129 Gonzales-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 539–544.

130 Pannuti C, Gingrich R, Pfaller MA, et al. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant. Attributable mortality and risk factors. *Cancer* 1992; 69: 2653–2662.

131 Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B, et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy: outcomes and prognostic factors. *Chest* 1998; 114: 444–451.

132 Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 721-728.

133 Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DF, et al. Vancomycin resistant *Enterococcus*

---

faecium bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-1133.

134 Noskin GA, Peterson LR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: acquisition and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20:296-301.

135 Hirschtick RE1, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-851.

136 Petrosillo N, Pagani L, Ippolito G, et al. Nosocomial infections in HIV-positive patients: an overview. *Infection* 2003; 2: 28-34.

137 Padoveze MC, de Jesus Pedro R, Blum-Menezes D, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in HIV outpatients: persistent or transient? *Am J Infect Control* 2008; 36: 187-191.

138 Craven DE, Steger KA, Hirschhorn LR. Nosocomial colonization and infection in persons infected with human immunodeficiency virus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996; 17: 304-318.

139 Laing RB. Nosocomial infections in patients with HIV disease. *J Hosp Infect*. 1999; 43: 179-185.

140 Ortega M, Almela M, Soriano A, et al. Bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected adult patients: epidemiology and risk factors for mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 969-976.

141 Goetz AM, Squier C, Wagener MM, et al. Nosocomial infections in the human immunodeficiency virus-infected patient: a two-year survey. *Am J Infect Control*. 1994; 22: 334-339.

142 Panis C, Matsuo T, Reiche EM. Nosocomial infections in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected and AIDS patients: major microorganisms and immunological profile *Braz J Microbiol*. 2009; 40: 155-162.

143 Petrosillo N, Nicastrì E, Viale P. Nosocomial pulmonary infections in HIV-positive patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11: 231-235.

144 Sorvillo F, Beall G, Turner PA, et al. Incidence and determinants of *Pseudomonas aeruginosa* infection among persons with HIV: association with hospital exposure. *Am J Infect Control*. 2001; 29: 79-84.

145 Meynard JL, Barbut F, Guiguet M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in human immunodeficiency virus infected patients. *J Infect*. 1999; 38: 176-181.

146 Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, et al. Pathogenic role of *Acinetobacter* spp during HIV infection. *Infez Med*. 2001; 9:43-51.

147 Jaspan HB, Huang LC, Cotton MF, et al. Bacterial disease and antimicrobial susceptibility patterns in HIV-infected, hospitalized children: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2008; 3:e3260.



---

148 Cotton MF, Wasserman E, Smit J, et al. High incidence of antimicrobial resistant organisms including extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nasopharyngeal and blood isolates of HIV-infected children from Cape Town, South Africa. *BMC Infect Dis.* 2008; 8:40.

149 Franzetti F, Grassini A, Piazza M, et al. Nosocomial bacterial pneumonia in HIV-infected patients: risk factors for adverse outcome and implications for rational empiric antibiotic therapy. *Infection.* 2006;34:9-16.

150 Frank U, Daschner FD, Schulgen G, et al. Incidence and epidemiology of nosocomial infections in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1997; 25: 318-320.

151 Padoveze MC, Trabasso P, Branchini ML. Nosocomial infections among HIV-positive and HIV-negative patients in a Brazilian infectious diseases unit. *Am J Infect Control.* 2002; 30: 346-350.

152 Berghmans T, Crokaert F, Markiewicz E, et al. Epidemiology of infections in the adult medical intensive care unit of a cancer hospital. *Support Care Cancer* 1997; 5: 234-240.

153 Poletti V, Salvucci M, Zanchini R, et al. The lung as a target organ in patients with hematologic disorders. *Haematologica* 2000; 85: 855-864.

154 Nseir S, Grailles G, Soury-Lavergne A, et al. 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.

155 Huskins WC. Interventions to prevent transmission of antimicrobial-resistant bacteria in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 572-577.

156 Molina R, Bernal T, Borges M, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care* 2012;16: R133.

157 Weber SG, Gold HS, Hooper DC, et al. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9:1415-1422.

158 Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005; 33:283-289.

159 Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. 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.

160 Salangsang JA, Harrison LH, Brooks MM, et al. Patient-associated risk factors for

---

acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 1139-1147.

161 El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, et al. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:1859-1864.

162 Hsu DI, Okamoto MP, Murthy R, et al. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55:535-541.

163 Peña C, Guzmán A, Suarez C, et al. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:1967-1971.

164 Lin KY, Lauderdale TL, Wang JT, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014; pii:1684-1182.

165 Lodise TP Jr, Miller C, Patel N, et al. Identification of patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections at greatest risk of infection with carbapenem-resistant isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 959-965.

166 Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:1047-1054.

167 Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 670-677.

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

169 Gómez-Zorrilla S, Camoez M, Tubau F, et al. Antibiotic Pressure is a Major Risk Factor for Rectal Colonization by Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Critically ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jul 21. pii: AAC.03419-14. [Epub ahead of print]

170 Kopterides P, Koletsi PK, Michalopoulos A, et al. Exposure to quinolones is associated with carbapenem resistance among colistin-susceptible *Acinetobacter baumannii* blood isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:409-14.

171 Vitkauskiene A, Dambrauskiene A, Cerniauskiene K, et al. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45:213-218.

172 Kim T, Chong YP, Park SY, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia

---

caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients: a multicenter study in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 78:457-461.

173 Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:682-690.

174 Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect*. 2009; 73: 345-354.

175 Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2010; 48: 1726-1731.

176 Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, et al. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30:1180-1185.

177 Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Braz J Infect Dis*. 2012;16: 416-419.

178 Harris AD, Smith D, Johnson JA, et al. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 340-345.

179 Harris AD, Johnson JK, Thom KA, et al. Risk factors for development of intestinal colonization with imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32:719-722.

180 Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer*. 2005; 104: 205-212.

181 Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97:1938-1943.

182 Bjerke HS, Leyerle B, Shabot MM. Impact of ICU nosocomial infections on outcome from surgical care. *Am Surg* 1991; 57:798-802.

183 Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, López-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 55-60.

184 Girou E, Stephan F, Novara A, et al. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157:1151-1158.

185 Januel JM, Harbarth S, Allard R, et al. Estimating attributable mortality due to nosocomial infections acquired in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 388-394.

186 Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2184-

---

2193.

187 Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 466-472.

188 Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 201; 184: 1133-1139.

189 Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomized prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 665-671.

190 Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1118-1126.

191 Siempos II, Kopterides P, Tsangaris I, et al. Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2283-2289.

192 Olaechea PM, Palomar M, Álvarez-Lerma F, et al. (ENVIN-HELICS Group). Morbidity and mortality associated with primary and catheter-related bloodstream infections in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26: 21-29.

193 Chant C, Smith OM, Marshall JC, et al. Relationship of catheter-associated urinary tract infection to mortality and length of stay in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Med*. 2011; 39: 1167-1173.

194 Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg AB, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 441-446.

195 Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:53-59.

196 Cao B, Wang H, Sun H, et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect*. 2004; 57:112-118.

197 Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:43-48.

198 Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care* 2006,10:R48.

199 Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, et al. Attributable mortality of nosocomial

---

*Acinetobacter* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28:293-298.

200 Kwa AL, Low JG, Lee E, et al. The impact of multidrug resistance on the outcomes of critically ill patients with Gram-negative bacterial pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 58:99-104.

201 Lee NY, Lee HC, Ko NY, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28:713-719.

202 Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, et al. (Canadian Critical Care Trials Group). Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. J Crit Care. 2008; 23:8-26.

203 Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30:972-976.

204 Shorr AF. Review of studies of the impact of Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. Crit Care Med 2009; 37: 1463-1469.

205 Rottier WC, Ammerlaan HS, Bonten MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2012; 67:1311-1320.

206 Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. Clin Infect Dis. 2012; 55:807-815.

207 Peres-Bota D, Rodriguez H, Dimopoulos G, et al. Are infections due to resistant pathogens associated with a worse outcome in critically ill patients? J Infect 2003; 47: 307-316.

208 Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. Crit Care Med. 2003; 31:1035-1041.

209 Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, et al. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26:166-174.

210 Athanassa Z, Tiempo II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. Eur Respir J. 2008; 31:625-632.

211 Suárez C, Peña C, Gavaldà L, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. Int J Infect Dis. 2010; 14 Suppl 3:e73-8.

212 Rosenberger LH, LaPar DJ, Sawyer RG. Infections caused by multidrug resistant

---

organisms are not associated with overall, all-cause mortality in the surgical intensive care unit: the 20,000 foot view. *J Am Coll Surg*. 2012; 214:747-755.

213 Arvanitis M, Anagnostou T, Kourkoumpetis TK, et al. The impact of antimicrobial resistance and aging in VAP outcomes: experience from a large tertiary care center. *PLoS One*. 2014; 9:e89984.

214 Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41:1127-1133.

215 Paul M, Leibovici L. Editorial commentary: combination therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: where do we stand? *Clin Infect Dis*. 2013; 57:217-220.

216 Paul M, Bishara J, Levcovich A, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65:1019-1027.

217 Prasad P, Sun J, Danner RL, et al. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:1699-1709.

218 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;54:755-71.

219 Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2014; 58 Suppl 1:S20-7.

220 Lloyd-Thomas AR, Wright I, Lister TA, et al. Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J* 1988; 296:1025-1029.

221 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) HIV/ AIDS surveillance report, 2005. Rev ed. CDC, 2007, Vol. 17. Atlanta, pp 16-1

222 Raviglione MC, Mariuz P, Pablos-Mendez A, et al. High *Staphylococcus aureus* nasal carriage rate in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *Am J Infect Control*. 1990; 18:64-69

223 Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10:505-520.

224 Tumbarello M, de Gaetano Donati K, Tacconelli E, et al. Risk factors and predictors of mortality of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 50:375-382.

225 Popovich KJ, Hota B, Aroutcheva A, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization burden in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2013; 56:1067-1074.

226 Zervou FN, Zacharioudakis IM, Ziakas PD, et al. Prevalence of and Risk Factors

---

for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in HIV Infection: A Meta-Analysis of Studies. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 16. pii: ciu559. [Epub ahead of print].

227 Takeoka K, Ichimiya T, Yamasaki T, et al. The in vitro effect of macrolides on the interaction of human polymorphonuclear leukocytes with *Pseudomonas aeruginosa* in biofilm. *Chemotherapy* 1998; 44:190—197.

228 Vidal F, Mensa J, Martínez JA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999; 18:473-477.

229 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.

230 Fu J, Ye X, Chen C, et al. The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *PLoS One*. 2013; 8:e58240.

231 Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009 Jan; 48:203-212.

232 Vardakas KZ, Mavros MN, Roussos N, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87:349-363.

233 Sterzik H, Soriano A, Mohamad AM, et al. Is linezolid a risk factor for Gram-negative bacillus infections in intensive care unit patients? A comparative study with vancomycin. *Scand J Infect Dis* 2011; 43: 765-470.