

**Universidad de Granada**

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología



**FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN  
ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD EN PACIENTES  
SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON  
REMIFENTANILO EN UNA UNIDAD DE  
REANIMACIÓN POSTQUIRÚRGICA**

**JOSÉ LUIS BONILLA GARCÍA**

Tesis Doctoral 2018

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA**

**Directores:**

Prof. Dra. Esperanza del Pozo Gavilán

Dr. D. Manuel Cortiñas Sáenz

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: José Luis Bonilla García  
ISBN: 978-84-9163-902-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/51920>



*“Nunca podrás cruzar el océano a menos que tengas el coraje de perder de vista la orilla”*

*Cristóbal Colón (1436-1506)*

**A MI FAMILIA**

**A MIS PADRES**, por su esfuerzo, apoyo y por confiar en mí siempre

**A MIS HERMANOS**, por su cariño y ayuda

**A SARA**, por acompañarme y alegrarme el día a día

A mis **abuelos**, porque siempre han estado cerca y dándome aliento, a mis **titos y primos**, por tratarme y cuidarme como un hijo o hermano más, a Victoria y a Jose Antonio, a mis **amigos**, por animarme cuando las fuerzas me fallaban, y a mis **sobrinos**, por su cariño y alegría.

Por otro lado, quiero agradecer su dedicación a todas aquellas personas que han contribuido en el desarrollo del presente trabajo, de manera destacable:

Al Dr. Manuel Cortiñas Sáenz, director de esta tesis, y excelente profesional y persona; por su tiempo, consejos e inestimable ayuda, y por permitirme alcanzar una de mis metas en la vida.

A la Prof. Dra Esperanza del Pozo Gavilán, Catedrática de Farmacología de la Universidad de Granada y directora de esta tesis; por su colaboración permanente y apoyo para poder llevar a buen puerto este trabajo.

A Ramón López Martín, gran compañero en mi etapa como residente; por ser un amigo leal, por aportarme sus ideas para avanzar con este trabajo y por su ayuda para mejorar como profesional y persona.

A Pablo Garrido Fernández, estadístico de la Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental Alejandro Otero (FIBAO), por su colaboración desinteresada, explicaciones y desarrollo estadístico del presente trabajo.

A mis tutores, Jose Antonio Delgado y Paqui López, por hacerme crecer como médico, por apoyarme en mis proyectos y por intentar sacar siempre lo mejor de mí. Y a José Santiago y a María Soledad Hernández, por ser compañeros antes que jefes, y por hacerlo todo más fácil en las etapas que he compartido con cada uno de ellos.

A los adjuntos, residentes y todos los compañeros del Hospital Torrecárdenas de Almería, especialmente al personal de la Unidad de Reanimación, por su trato y por estar siempre dispuestos a prestar su colaboración.

A mis compañeros del Hospital Juan Ramón Jiménez y mis residentes por su apoyo.

## *Contenido*

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 EL PACIENTE CRÍTICO POSTQUIRÚRGICO.....	2
1.2 SEDOANALGESIA EN EL PACIENTE CRÍTICO.....	13
1.3 INFECCIONES ASOCIADAS A LOS CUIDADOS DE SALUD.....	35
1.4 INMUNOMODULACIÓN Y ANALGESIA.....	49
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>59</b>
2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	60
2.2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	62
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>63</b>
3.1 ÁMBITO ESPACIAL Y TEMPORAL DEL ESTUDIO.....	64
3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	65
3.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	66
3.4 VARIABLES RECOGIDAS. DEFINICIÓN Y MEDIDA.....	66
3.5 MÉTODO DE ANÁLISIS.....	77
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>83</b>
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	84
4.2 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE LA SALUD.....	103
4.3 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.....	108
4.4 MORTALIDAD DE LA COHORTE DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO.....	113

<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>118</b>
5.1 SOBRE LA COHORTE Y SUS CARACTERÍSTICAS.....	119
5.2 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD Y USO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS.....	122
5.3 ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD...	123
5.4 USO DE ANTIMICROBIANOS EN UR.....	127
5.5 OTRAS COMPLICACIONES.....	129
5.6 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD Y SEDOANALGESIA.	131
5.7 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS .....	138
5.8 MORTALIDAD.....	141
5.9 LIMITACIONES.....	146
5.10 FORTALEZAS.....	147
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>148</b>
6.1 CONCLUSIONES PARTICULARES.....	149
6.2 CONCLUSIONES GENERALES.....	150
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>151</b>

## *Índice tablas y figuras*

### **1. TABLAS**

- **Tabla 1.** Criterios de ingreso en UR para cirugía programada
- **Tabla 2.** Predicción de mortalidad de APACHE II (Knaus et al<sup>23</sup>)
- **Tabla 3.** Nursing activity score (NAS)
- **Tabla 4.** Fármacos empleados en la sedoanalgesia de pacientes críticos
- **Tabla 5.** National Healthcare safety Network report 2011. UCC Médico-quirúrgica < 15 camas
- **Tabla 6.** Principales orígenes de las bacteriemias nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos.
- **Tabla 7.** Programa bacteriemia zero
- **Tabla 8.** Programa neumonía zero
- **Tabla 9.** Índice NNISS
- **Tabla 10.** Riesgo de ISQ según índice NNISS
- **Tabla 11.** Influencia de los diferentes analgésicos tipo opiáceos en la función de las células Natural Killer
- **Tabla 12.** Puntuación APACHE II
- **Tabla 13.** Guía de tratamiento antibiótico de peritonitis
- **Tabla 14.** Índices de riesgo intrínseco evaluado mediante distintas clasificaciones
- **Tabla 15.** Características clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte
- **Tabla 16.** Tipo de patología que conllevó ingreso en la unidad de reanimación postquirúrgica durante el período de estudio
- **Tabla 17.** Complicaciones médicas durante el ingreso en la unidad de reanimación

- **Tabla 18.** Características de los pacientes que causaron éxitos durante el periodo de estudio
- **Tabla 19.** Microorganismos aislados de cultivo y/o exudado peritoneal en pacientes ingresados con diagnóstico de peritonitis postoperatorias secundarias y terciarias en la población de estudio ingresada en UR y tratada con remifentanilo durante al menos 96 horas
- **Tabla 20.** Sedoanalgesia empleada en la cohorte
- **Tabla 21.** Factores de riesgo extrínsecos para IACS
- **Tabla 22.** Tasa de IACS 96 horas previas y posteriores a la infusión de remifentanilo en el conjunto de la población (global) y en pacientes con inmunosupresión (ver metodología, sección 3.4.2). Análisis de comparaciones múltiples mediante análisis tipo no paramétrico U de Mann-Whitney
- **Tabla 23.** Análisis bivariante de la asociación entre distintas variables cualitativas con la tasa de infecciones asociadas a cuidados de salud (IACS) en pacientes tratados con remifentanilo durante al menos 96 horas en la unidad de reanimación
- **Tabla 24.** Análisis bivariante de la asociación entre diferentes variables cuantitativas y la variable IACS en la unidad de reanimación durante el periodo de estudio
- **Tabla 25.** Análisis multivariante de regresión logística para la variable IACS en la unidad de reanimación postquirúrgica durante el periodo de estudio
- **Tabla 26.** Características demográficas, comorbilidad asociada, etiología y tasa de utilización de dispositivos médicos de la cohorte de estudio y su relación con la patología oncológica
- **Tabla 27.** Complicaciones médicas durante el ingreso en la unidad de reanimación
- **Tabla 28.** Análisis de comparaciones múltiples mediante análisis tipo no paramétrico U de Mann-Whitney para infecciones asociadas a cuidados de salud en una unidad de críticos postquirúrgica. Valores expresados como media  $\pm$  desviación típica con su intervalo de confianza al 95%
- **Tabla 29.** Análisis bivariante de la asociación entre diferentes variables cuantitativas y la variable mortalidad en la unidad de reanimación durante el periodo de estudio
- **Tabla 30.** Análisis bivariante de la asociación entre diferentes variables cuantitativas con la mortalidad en pacientes tratados con remifentanilo durante al menos 96 h en la unidad de reanimación

- **Tabla 31.** Mortalidad en la Unidad de Reanimación en la cohorte de estudio en función de diversas variables de patología clínica del paciente.
- **Tabla 32.** Análisis multivariante de regresión logística de COX para la variable Mortalidad de la cohorte en la Unidad de Reanimación durante el periodo de estudio.
- **Tabla 33.** Test de riesgos proporcionales

## 2. FIGURAS

- **Figura 1.** Estructura molecular del remifentanilo
- **Figura 2.** Sedoanalgesia en el paciente crítico postquirúrgico e inmunosupresión
- **Figura 3.** Diagrama de flujo de la cohorte de estudio
- **Figura 4.** Pirámide poblacional de la cohorte de estudio
- **Figura 5.** Distribución de los casos según la puntuación APACHE II al ingreso y a las 48 horas del mismo
- **Figura 6.** Comorbilidad respiratoria
- **Figura 7.** Comorbilidad hemodinámica
- **Figura 8.** Comorbilidad renal
- **Figura 9.** Comorbilidad hepática
- **Figura 10.** Inmunosupresión
- **Figura 11.** Comorbilidad neoplásica
- **Figura 12.** Tipo de patología oncológica que motivó el ingreso en la unidad de reanimación
- **Figura 13.** Utilización de antimicrobianos por los pacientes durante su ingreso en la unidad de reanimación
- **Figura 14.** Infusión media de remifentanilo por días de estudio en relación al hipnótico empleado
- **Figura 15.** Días de ventilación mecánica hasta la aparición de NAVM

- **Figura 16.** Días de catéter venoso central hasta la aparición de BRC
- **Figura 17.** Días de sondaje urinario hasta la aparición de ITU
- **Figura 18.** Relación temporal entre IACS y perfusión endovenosa de remifentanilo en la unidad de reanimación durante el periodo de estudio
- **Figura 19.** Relación temporal entre IACS y sedoanalgesia endovenosa mediante perfusión de remifentanilo y midazolam en la unidad de reanimación durante el periodo de estudio
- **Figura 20.** Relación temporal entre IACS y sedoanalgesia endovenosa mediante perfusión de remifentanilo y propofol en la unidad de reanimación durante el periodo de estudio
- **Figura 21.** Relación temporal entre IACS y perfusión endovenosa de remifentanilo en pacientes con historia de inmunodepresión (ver metodología, sección 3.4.2) en la unidad de reanimación durante el periodo de estudio
- **Figura 22.** Relación temporal entre IACS y perfusión endovenosa de remifentanilo en pacientes con patología oncológica y no oncológica en la unidad de reanimación durante el periodo de estudio
- **Figura 23.** Factores causantes de inmunomodulación en el paciente crítico postquirúrgico

## **ABREVIATURAS**

- **ACTH:** Hormona adrenocorticotropa o corticotropina
- **ASA:** American Society of Anesthesiologists
- **BGN:** Bacilos gramnegativos
- **BIS:** Índice biespectral
- **BNM:** Bloqueo neuromuscular
- **BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido
- **BRC:** Bacteriemia relacionada con catéter
- **BZD:** Benzodiacepina
- **CAM:** Concentración alveolar mínima
- **CDC:** Center for Disease Control and Prevention
- **CGP:** Cocos grampositivos
- **CPP:** Complicaciones pulmonares postoperatorias
- **CVC:** Catéter venoso central
- **DI:** Densidad de incidencia
- **DMO:** Disfunción multiorgánica
- **DUE:** Diplomado universitario en enfermería
- **EEG:** Electroencefalograma
- **ENVIN:** Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial
- **EPINE:** Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España
- **ERV:** Enterococos resistentes a vancomicina
- **FC:** Frecuencia cardíaca
- **FRA:** Fracaso renal agudo
- **GABA:** Ácido  $\gamma$ -aminobutírico
- **MDRO:** Microorganismos multirresistentes
- **HTC:** Complejo Hospitalario Torrecárdenas
- **IA:** Incidencia acumulada
- **IACS:** Infección asociada a cuidados de salud
- **IC:** Intervalo de confianza
- **IL:** Interleucina
- **IRC:** Insuficiencia renal crónica
- **ISQ:** Infección del sitio quirúrgico
- **ITU:** Infección del tracto urinario
- **IV:** Intravenoso
- **LET:** Limitación del esfuerzo terapéutico
- **LPA:** Lesión pulmonar aguda
- **NAS:** Nursing Activity Store
- **NAVM:** Neumonía asociada a ventilación mecánica
- **NE:** Nutrición enteral
- **NK:** Células natural killer
- **NNIS:** National Nosocomial Infection Surveillance
- **NOP:** Receptores opioides no clásicos
- **NPT:** Nutrición parenteral total
- **OR:** Odds Ratio

- **RCP:** Reanimación cardiopulmonar
- **SARM:** Sthaphylococcus aureus resistente a meticilina
- **SAS:** Sistema andaluz de salud
- **SASM:** Staphylococcus aureus sensible a meticilina
- **SCN:** Staphylococcus coagulasa negativos
- **SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio del adulto
- **SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **SNG:** Sonda nasogástrica
- **SV:** Sonda vesical
- **TET:** Tubo endotraqueal
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral
- **TS:** Tasa de supresión
- **UCC:** Unidad de cuidados críticos
- **UCCP:** Unidad de cuidados críticos postquirúrgica
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **UMP:** Unidad de Medicina Preventiva
- **UR:** Unidad de reanimación
- **VILI:** Lesión pulmonar asociada a respirador
- **VM:** Ventilación mecánica

## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 EL PACIENTE CRÍTICO POSTQUIRÚRGICO

El paciente crítico se caracteriza por la existencia actual o potencial de una disfunción y/o fallo de uno o varios órganos o sistemas, situación que puede comprometer su supervivencia en algún momento de su evolución. Dicha condición patológica se acompaña de condiciones de reversibilidad que hacen necesaria la aplicación de técnicas de monitorización, vigilancia, manejo, tratamiento y soporte vital avanzado. Esta naturaleza crítica de un padecimiento puede sobrevenir al comienzo, durante el transcurso o al final de cualquier enfermedad<sup>1</sup>.

Cuando nos referimos al paciente crítico postquirúrgico, hablamos de aquellos pacientes sometidos a una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo que van a requerir vigilancia monitorizada y terapéutica hasta lograr la recuperación y normalización de las funciones fisiológicas. El ingreso en la unidad de reanimación (UR) o unidad de cuidados críticos postquirúrgica (UCCP) puede deberse a la complejidad del procedimiento realizado, la comorbilidad basal y/o complicaciones sobrevenidas en el período postoperatorio<sup>2,3</sup>.

### 1.1.1 Criterios de ingreso en las Unidades de Reanimación

Si bien es cierto que los criterios de ingreso en la UR varían en función de la propia unidad y del tipo de pacientes que tienen asignadas, establecemos una clasificación para conocer cuáles serían los criterios de ingreso en la UR y, de esta manera poder distinguir aquellos que son pacientes críticos postquirúrgicos<sup>4</sup>. En la tabla 1, se recogen los criterios de ingreso en nuestra UR para cirugía programada, siguiendo las recomendaciones establecidas por el Ministerio de Sanidad y Política Social<sup>5</sup>.

Los criterios de ingreso en UR para cirugía urgente también pueden relacionarse con la intervención (cirugía mayor, reintervenciones, politraumatismos, hemorragias y/o infecciones graves), con el paciente o con la aparición de complicaciones postoperatorias<sup>6</sup>.

**Tabla 1.** Criterios de ingreso en UR para cirugía programada

<b>RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO</b>	<b>RELATIVOS AL PACIENTE</b>	<b>EN RELACIÓN AL POSTOPERATORIO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervenciones cuyo grado de complejidad hace necesaria la vigilancia y terapia intensiva (cirugía abdominal mayor, cirugía torácica, neurocirugía, cirugía arterial, radiología intervencionista, obesidad mórbida...)</li> <li>- Incidencias adversas durante la cirugía</li> <li>- Riesgo de edema de vía aérea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comorbilidad basal que requiera observación al menos 24 horas por la posible aparición de complicaciones.</li> <li>- Descompensación aguda de patología crónica ya conocida.</li> <li>- Patología aguda del paciente durante el procedimiento quirúrgico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedimientos que requieran terapias intensivas postoperatorias (cirugía arterial mayor, vigilancia neurológica, cirugía que precise por sus características y/o por las del paciente técnicas de ventilación mecánica, necesidad de apoyo con inotropos, etc.</li> <li>- Cirugía compleja que impida la extubación</li> <li>- Cirugía o procedimientos invasivos de alto riesgo hemorrágico.</li> </ul>

### 1.1.2. Evaluación del paciente crítico

La necesidad de hacer el análisis de la situación en la que se encuentra el paciente crítico no es algo novedoso, existiendo desde 1983 una serie de recomendaciones relativas a los cuidados críticos que fueron planteadas en Estados Unidos<sup>7</sup>. Dichas recomendaciones se establecieron en el contexto de la necesidad de conjugar el padecimiento de enfermedades que comprometen la vida, los recursos limitados, técnicas terapéuticas y de monitorización invasivas con los altos costes. Debido al citado contexto, se recomendó estimular las investigaciones destinadas a

desarrollar índices pronósticos en función de las condiciones de admisión, diagnósticos y otras variables fisiológicas agudas.

En las UR, es necesario tomar decisiones y establecer las prioridades de actuación en función de criterios objetivos que serán aplicados desde el momento del ingreso en la unidad. Para ello, tenemos a nuestro alcance herramientas que permiten la evaluación desde una única función u órgano hasta aquellas que posibilitan valorar de manera global el estado del paciente. Hemos de diferenciar entre escalas de valoración, las cuales se centran en un aspecto concreto de la patología que afecta al paciente, y los índices multifactoriales para todo tipo de pacientes ingresados en la UR, que permitirán hacer una evaluación global del paciente, considerando la posible afectación de varios sistemas.

Podemos emplear distintas escalas de valoración para evaluar de manera objetiva la situación del paciente crítico<sup>8,9</sup>, lo cual constituye un indicador de calidad de la asistencia<sup>10</sup>. Entre las destinadas a evaluar funciones u órganos concretos, podemos resaltar la escala de coma de Glasgow<sup>11</sup>, empleada para la evaluación de pacientes con traumatismo craneoencefálico, la escala de Killip y Kimball<sup>12</sup>, que relaciona el pronóstico con el grado de insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con infarto agudo de miocardio, y la escala de Hunt y Hess<sup>13</sup> para pacientes con hemorragia subaracnoidea.

Otra escala empleada en las UR es la puntuación McCabe<sup>14</sup>. Consiste en una clasificación simple para comparar la severidad de la enfermedad de base en pacientes con septicemia, ya que ésta va a influenciar el pronóstico y la evolución de dicha patología. Éste es un método relativamente crudo para estratificar los pacientes con bacteriemia. La utilidad de la clasificación de McCabe en el pronóstico de las septicemias ha sido demostrada en estudios posteriores<sup>15, 16</sup>. El empleo de esta clasificación está recomendado entre las variables a recoger por el estudio EPINE en nuestro país<sup>17</sup>.

Existen múltiples índices multifactoriales que nos permiten cuantificar la severidad de la patología o gravedad del paciente con independencia del diagnóstico. Recientemente se ha publicado un estudio<sup>18</sup> que indica que las escalas Acute Physiology

and Chronic Health Evaluation (APACHE) III y IV presentan una capacidad discriminatoria similar, siendo mejores que Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3<sup>19</sup>, y ésta a su vez superior a Mortality Probability Model III at zero hours (MPM<sub>0</sub> III)<sup>20</sup>.

En referencia a la escala APACHE es necesario matizar que son varias las escalas diseñadas y validadas<sup>21</sup>. Desde su creación, ha sufrido varias modificaciones y revisiones hasta la introducción de la última versión, el APACHE IV, donde la motivación es conocer de forma cuantitativa el riesgo de muerte y el tiempo estimado de estancia hospitalaria. En España, Rivera Fernández et al<sup>22</sup> validaron el modelo APACHE III para las Unidades de Críticos españolas. En nuestro análisis empleamos la Escala APACHE II<sup>23</sup> debido a que se trata de la versión más divulgada y utilizada en todo el mundo, por su sencilla aplicación y alto nivel predictivo<sup>24</sup>, siendo una escala de referencia para la validación de nuevas escalas predictoras, como demuestran estudios recientes<sup>25</sup>. Utiliza una puntuación basada en valores iniciales de 12 medidas fisiológicas rutinarias, edad y estado de salud previo para proporcionar una medida general de la gravedad de la enfermedad. A mayor puntuación, le corresponden enfermedades más severas y un mayor riesgo de muerte. En la tabla 2 se recoge la relación entre la puntuación obtenida en la escala APACHE II y el porcentaje de mortalidad esperada, según establecieron Knaus et al<sup>23</sup>.

**Tabla 2.** Predicción de mortalidad de APACHE II (Knaus et al<sup>23</sup>)

PUNTUACIÓN	MORTALIDAD ESPERADA (%)	
	PACIENTES NO QUIRÚRGICOS	PACIENTES QUIRÚRGICOS
0-4	4	2
5-9	8	4
10-14	12	8
15-19	25	12
20-24	40	29
25-29	50	35
30-34	70	70
> 34	80	88

Por otro lado, existen escalas multifactoriales para grupos específicos de pacientes, entre las que se encuentra el Trauma Score<sup>26</sup> para pacientes politraumatizados.

La infección asociada a cuidados de la salud (IACS) en pacientes críticos se ha relacionado con la carga de trabajo de los diplomados universitarios en enfermería (DUEs). Para valorar dicha variable se han empleado distintas escalas. Reseñamos la escala Nursing Activity Score (NAS) propuesta por Miranda y colaboradores en 2003<sup>27</sup>. Como observamos en la tabla 3, la escala recoge en la primera columna las actividades a realizar por DUEs clasificadas en 11 apartados (monitorización y sueroterapia, higiene, movilización y posición, apoyo y cuidados a los acompañantes, tareas administrativas y de gestión, soporte ventilatorio, cardiovascular, renal, neurológico, metabólico, e intervenciones especiales).

El objetivo de esta escala es adjudicarles una puntuación a las distintas actividades realizadas por DUEs que describa el tiempo medio consumido en estas actividades independientemente de la severidad de la enfermedad<sup>28</sup>. Para interpretar esta escala hemos de saber que la suma de todos los ítems nos dará el porcentaje de tiempo total de enfermería dedicado al cuidado en 24 horas. De esta manera, por cada 100 puntos obtenidos, será necesario un DUE a tiempo completo durante 24 horas.

**Tabla 3.** Nursing activity store (NAS)

ACTIVIDADES	FRACCIÓN 24 h	TIEMPO (h)	Marcar
<b>1. MONITORIZACIÓN Y CONTROL</b>			
1.a. Signos vitales, cálculo y registro del balance hídrico	4,50%	1,08	
1.b. Observación continua o activa 2 horas o más	12,10%	2,904	
1.c. Observación continua o activa 4 horas o más	19,60%	4,704	
<b>2. LABORATORIO. BIOQUÍMICA Y MICROBIOLOGÍA</b>			
	4,30%	1,032	
<b>3. MEDICACIÓN (EXCEPTO DROGAS VASOACTIVAS)</b>			
	5,60%	1,344	
<b>4. PROCEDIMIENTOS DE HIGIENE</b>			
4.a. Cura de heridas, catéteres intravenosos (IV), higiene corporal...	4,10%	0,984	
4.b. Realización de los mismos 2 horas o más	16,50%	11,16	
4.c. Realización de los mismos 4 horas o más	20%	4,8	
<b>5. CUIDADO DE DRENAJES (EXCEPTO SNG)</b>			
	1,80%	0,432	
<b>6. MOVILIZACIÓN Y CAMBIOS POSTURALES</b>			
6.a. Procedimientos realizados 3 veces en 24 hs.	5,50%	1,32	
6. b. Procedimientos realizados más de 3 veces/24 hs con dos DUEs	12,40%	2,976	
6. c. Procedimientos realizados con tres o más DUEs en cualquier FC	1,70%	0,408	
<b>7. SOPORTE Y CUIDADOS A FAMILIA Y PACIENTE</b>			
7.a. Soporte y cuidados que requieran dedicación exclusiva 1 h o más	5,4%	0,96	
7.b. Soporte y cuidados que requieran dedicación exclusiva 3 h o más	6,32%	7,68	
<b>8. TAREAS ADMINISTRATIVAS Y DE GESTIÓN</b>			
8.a. Tareas de rutina	4,20%	1,008	
8.b. Tareas de rutina que requieran dedicación integral 2 h o más	23,20%	5,568	
8.c. Tareas de rutina que requieran dedicación integral 4 h o más	9,30%	7,2	
<b>SOPORTE VENTILATORIO</b>			
9. Ventilación mecánica no invasiva, espontánea, O2...	1,40%	0,336	
10. Vía aérea artificial (Tubo endotraqueal...)	1,80%	0,432	
11. Tratamiento de mejora función pulmonar, Fisioterapia torácica, espirometría incentivada, terapia inhalatoria, aerosolterapia y aspiración endotraqueal	4,40%	1,056	
<b>SOPORTE CARDIOVASCULAR</b>			
12. Medicación vasoactiva independiente de tipo y dosis	1,20%	0,288	
13. Reposición IV de grandes pérdidas de fluido más 4,5 l/día	2,50%	0,6	
14. Monitorización cardiaca mediante catéter	1,70%	0,408	
15. Reanimación cardiopulmonar (RCP) o medidas de reanimación en las últimas 24 hs. (excluida puñopercusión)	7,10%	1,704	
<b>SOPORTE RENAL</b>			
16. Técnicas de hemofiltración- diálisis	7,70%	1,848	
17. Medida cuantitativa de pérdidas urinarias con o sin sondaje	7%	1,68	
18. Medida de presiones (intrabdominal, presión venosa central, presiones hemofiltro...)	1,60%	0,384	
<b>SOPORTE METABÓLICO</b>			
19. Tratamiento de acidosis/alcalosis metabólica excluida reposición de volumen para corregir alcalosis	1,30%	0,312	
20. NPT central o periférica para suplir necesidades nutricionales	2,80%	0,672	
21. NE por SNG o GI (yeyunostomía, gastrostomía...)	1,30%	0,312	
<b>INTERVENCIONES ESPECÍFICAS</b>			
22. En UCI: IOT, marcapasos, cardioversión, endoscopias, cirugía de emergencia, lavado gástrico u otras en las últimas 24 hs. Cualquier intervención diagnóstica o terapéutica que requieren atención activa del equipo de enfermería. No incluidas: Intervenciones de rutina sin consecuencias directas para las condiciones clínicas del paciente: Radiografías, Ecografías, EKG, curas, inserción de catéteres.	2,80%	0,672	
23. Intervenciones específicas fuera de la unidad	1,90%	0,456	

### 1.1.3 Mortalidad en Unidad de Reanimación

Entre los aspectos fundamentales que influyen la mortalidad de los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas se encuentran tanto el estado basal del paciente como las comorbilidades que padezca, ya que una peor situación inicial del paciente y un número mayor de comorbilidades empeoran el pronóstico del mismo.

Por otro lado, la supervivencia de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos guarda una estrecha relación con la aparición de complicaciones postoperatorias, siendo el impacto más notorio en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía mayor<sup>29</sup> y en los pacientes ancianos<sup>30</sup>. La detección y tratamiento de manera adecuada de las complicaciones no infecciosas tipo infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, complicaciones respiratorias, renales, neurológicas, hemorragias, delirio, e infecciosas que pueden aparecer en los primeros días posteriores a la cirugía, conlleva una mejora en la supervivencia de los pacientes postquirúrgicos<sup>31</sup>.

Es fundamental, para una detección y tratamiento precoz, disponer de una UR con instalaciones específicas para la atención hospitalaria intermedia y programada, una adecuada relación entre los pacientes y el personal sanitario, y la realización de evaluaciones diarias. Estas medidas contribuirán a la reducción de la mortalidad postoperatoria<sup>32</sup>. Un factor clave para garantizar la eficacia de la UR es el mantenimiento de un equilibrio en la utilización de recursos entre los pacientes que necesitan más atención y los que no la precisan<sup>33</sup>.

#### 1.1.3.1. Factores asociados a la mortalidad en Unidad de Reanimación

La mortalidad postquirúrgica se ve influenciada por diversos factores. La evaluación mediante los distintos índices y escalas nos reportarán datos sobre el riesgo de mortalidad de los pacientes. De esta manera, se ha identificado que la mortalidad es mayor en aquellos pacientes con un peor estado físico, identificados por un nivel de clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) más elevado, así como en aquellos con una mayor puntuación en las escalas de severidad.

Por otro lado, la mortalidad se relaciona con el tipo de cirugía, la magnitud del procedimiento y su complejidad, así como con el carácter de la misma (urgente o programada). La cirugía vascular, abdominal y torácica se ha relacionado con una elevada mortalidad en distintas series<sup>9</sup>. En las cirugías del aparato digestivo influye la decisión del manejo quirúrgico así como la resolución de la hipertensión intraabdominal en los casos que la padecen<sup>34</sup>. La cirugía de carácter urgente incrementa el riesgo de éxitus letalis<sup>35</sup>.

La edad es otro de los factores que muestran asociación con las tasas de éxitus en las unidades de cuidados críticos (UCC). Debido a que la atención sanitaria ha experimentado cambios tecnológicos significativos en los últimos años, en los países desarrollados se ha producido un importante aumento de la esperanza de vida, de modo que un 16% de la población española es mayor de 65 años y el 3,3% supera los 80 años<sup>36</sup>. Este hecho condiciona un incremento exponencial de los problemas de salud del anciano y una acumulación de factores de riesgo en los pacientes atendidos en el hospital, el cual es el elemento que condiciona un aumento de las tasas de IACS y de mortalidad<sup>37</sup>. Del mismo modo se ha relacionado un incremento de la mortalidad en pacientes ancianos y con bajos niveles de albúmina, en relación con padecimientos crónicos<sup>38</sup>.

En cuanto al tipo de ingreso en UR, aquellos no planificados se han asociado con mayores tasas de mortalidad que los ingresos previstos. Por otro lado, la necesidad de ventilación mecánica (VM) o de terapias de reemplazo renal continuo<sup>39</sup> son otros de los factores relacionados con la mortalidad.

Hemos de decir, que no sólo son factores clínicos los que influyen en la mortalidad postquirúrgica, ya que ha sido identificado como factor independiente asociado a la misma el área geográfica donde se realiza la cirugía<sup>40</sup>.

#### 1.1.3.2. Causas de la mortalidad en Unidad de Reanimación

Son múltiples las causas que van a dar lugar al éxitus del paciente en situación de extrema gravedad. Se han descrito como las complicaciones más frecuentes los

problemas respiratorios, la sepsis, el fracaso renal agudo y el ingreso no planificado en UR, las cuales conllevan un incremento en la morbi-mortalidad<sup>41</sup>.

Podemos identificar la existencia de tres picos de mortalidad en las UR: precoz, media y tardía.

#### a. Mortalidad precoz

Causada por complicaciones inherentes a la cirugía o traumatismos (hemorragias masivas con shock hipovolémico, afectación de grandes vasos, lesiones traqueales...)

#### b. Mortalidad media

Relacionada con la aparición de complicaciones hemodinámicas, respiratorias, renales, endocrino-metabólicas, etc... que agravarán el pronóstico del paciente.

El fracaso renal agudo (FRA) puede llegar a afectar al 35% de pacientes ingresados en UCC<sup>42</sup>. A pesar de la implementación de terapias sustitutivas, la asociación del FRA a disfunción multiorgánica en el paciente crítico, conlleva una mortalidad muy elevada.

En lo referente a complicaciones respiratorias, hemos de decir que los problemas respiratorios constituyen las complicaciones más importantes en el paciente gravemente enfermo, encontrándose entre sus consecuencias el aumento de la estancia hospitalaria así como de la mortalidad<sup>9</sup>. Recientemente se ha unificado la definición para los síndromes previamente conocidos como lesión pulmonar aguda (LPA) y distrés respiratorio del adulto (SDRA)<sup>43</sup>. Estos pacientes, van a precisar ventilación mecánica la cual no está exenta de complicaciones, ya que puede producir por sí misma lesión a nivel pulmonar e inducir o perpetuar la situación de LPA, en lo que se conoce como lesión pulmonar asociada a respirador (VILI)<sup>44</sup>. Otro de las complicaciones que pueden presentarse en los pacientes críticos es el fracaso en la extubación y la consecuente necesidad de reintubación. Dicho proceso se ha relacionado con el desarrollo de problemas respiratorios secundarios, debido a que favorece la aspiración y, por ende, la

aparición de infecciones respiratorias, incrementando la mortalidad de los pacientes que la precisan<sup>45</sup>.

También se asocian con la mortalidad en UCCP el desarrollo secundario en los pacientes críticos de infarto agudo de miocardio, parada cardíaca, edema agudo pulmonar, embolia pulmonar y la necesidad de reintervención<sup>46</sup>.

### c. Mortalidad tardía: Sepsis

La sepsis constituye un problema sanitario mayor, de incidencia y gravedad crecientes<sup>47</sup>. Se trata de la primera causa de mortalidad en pacientes críticos. La definición y criterios de clasificación de la sepsis se han definido, en la Guía Internacional para el manejo de la Sepsis Grave y Shock Séptico 2016<sup>48</sup>, dentro de la “Surviving Sepsis Campaign”

Entre los focos de origen del proceso séptico, destacamos dos procesos: peritonitis e infección del sitio quirúrgico (ISQ).

- La peritonitis es una de las afecciones intraabdominales más graves que se dan en la clínica diaria, cuya morbimortalidad está relacionada con el fracaso multiorgánico, la infección intraabdominal persistente y los problemas locales relacionados con la cicatrización de la herida de laparotomía<sup>49</sup>.
- Las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) constituyen otra de las complicaciones hospitalarias que conllevan un incremento de las tasas de morbilidad, mortalidad y los costes derivados del incremento en la estancia hospitalaria<sup>50</sup>.

Otros focos infecciosos son las neumonías nosocomiales, las bacteriemias y las infecciones urinarias.

Existen varias teorías sobre la fisiopatología de la sepsis. Por un lado, se encuentra la teoría que sostiene que la sepsis representa una respuesta inflamatoria amplificada que sobrepasa los mecanismos de regulación negativa. Por otro lado, se ha propuesto que en la sepsis lo que realmente subyace es un estado de inmunosupresión.

### 1.1.3.3. Tasas de mortalidad en Unidad de Reanimación

Si bien es cierto que la incidencia de complicaciones y mortalidad postoperatorias se ha visto reducida gracias a las mejoras en la indicación quirúrgica, en las técnicas y en los medios diagnósticos, la mortalidad en pacientes postquirúrgicos se encuentra en Europa en torno al 4%<sup>40</sup>, lo que constituye una cifra elevada.

La tasa de mortalidad en UR depende de la etiología del proceso que afecte a los pacientes. De esta manera, la gravedad de las complicaciones que sufre el paciente, así como el estado basal influirá en las tasas de mortalidad.

En lo referente a la sepsis, ésta constituye la primera causa de mortalidad en pacientes críticos. A nivel nacional, la mortalidad asociada a sepsis en paciente crítico asciende al 48,2% en Unidad de Críticos y 54,3% en el hospital<sup>51</sup>. A nivel global, los estudios disponibles confirman la tendencia al alza de la incidencia de sepsis severa, aunque acompañada de una reducción de la mortalidad, situándose entre un 25-45%<sup>52</sup>.

En cuanto a la peritonitis, las tasas de mortalidad oscilan entre 5 y 35% en función de las series publicadas así como de la etiología y la técnica quirúrgica realizada<sup>37</sup>.

La mortalidad relacionada con fracaso renal agudo asociado a fracaso multiorgánico se sitúa en torno al 60–80%<sup>39</sup>.

La lesión pulmonar asociada o inducida por el respirador ha sido descrita tanto en pacientes con pulmones sin alteración previa, como en aquellos que ya previamente habían sido dañados, siendo más intensa la lesión en aquellos pulmones con LPA preexistente. La mortalidad atribuible a la VILI se cifra en al menos un 9-10%<sup>44</sup>.

Por tanto, aunque la tasa de mortalidad ajustada a la edad ha disminuido en las UCC, probablemente relacionada con una mejora en la gestión de hospitales, la mortalidad sigue siendo muy elevada.

## 1.2 SEDOANALGESIA DEL PACIENTE CRÍTICO

Las diferentes combinaciones de analgésicos e hipnóticos son fundamentales en el confort, cuidado y seguridad del paciente gravemente enfermo<sup>53</sup>. Para conseguir niveles óptimos se recomienda la puesta en marcha de protocolos de calidad que abarquen tanto las infraestructuras necesarias, como los recursos humanos requeridos y, lo más importante, protocolos de atención médica<sup>54</sup>, que faciliten una correcta selección de fármacos, una administración adecuada y una monitorización cuidadosa, con la finalidad de lograr una mejora en la calidad de la sedoanalgesia, reducir la variabilidad en la práctica clínica y evitar sus efectos adversos como pueden ser la sedación excesiva o prolongada<sup>55</sup>, teniendo un impacto positivo en los resultados clínicos, incluyendo la reducción de la mortalidad y de la estancia en la UCC.

No todos los pacientes críticos van a precisar sedación, si bien todos van a requerir analgesia. El primer escalón en cualquier protocolo de sedoanalgesia debe ser el control del dolor, ya que con medidas analgésicas podemos lograr la reducción de la ansiedad del paciente y un estado de bienestar. Los pacientes críticos postquirúrgicos que no precisan intubación requerirán una adecuada analgesia postoperatoria, y en algunos casos una suave sedación con benzodiazepinas de acción corta si presentan agitación o dificultad para dormir, habiendo descartado previamente un mal control analgésico y causas ambientales fácilmente corregibles.

La importancia de la existencia de un equilibrio entre sedación y tratamiento del dolor en UR es evidente, si bien en la actualidad los regímenes y el uso de medicamentos difieren ampliamente según las unidades, siendo necesaria una definición y mejora de las estrategias a seguir para obtener un nivel óptimo de sedación y analgesia para el paciente crítico.

En la tabla 4 podemos ver los fármacos empleados para sedación y analgesia en distintas unidades de críticos.

**Tabla 4.** Fármacos empleados en la sedoanalgesia de pacientes críticos

	<b>CANADA</b> (Mehta et al 2006) <sup>56</sup>	<b>FRANCIA</b> (SRLF Trial Group 2013) <sup>57</sup>	<b>NORUEGA</b> (Woien et al 2012) <sup>58</sup>	<b>EUROPA</b> (Soliman et al 2001) <sup>59</sup>	<b>ESPAÑA (Uci-p)</b> (Mencia et al 2011) <sup>60</sup>
<b>MORFINA</b>	85		27,9	33	16,7
• Nunca		52			
• < 25%		42			
• 25-75%		5			
• > 75%		1			
<b>FENTANILO</b>	14		38,8	33	80,6
• Nunca		71			
• < 25%		2			
• 25-75%		6			
• > 75%		20			
<b>REMIFENTANILO</b>			8,8		11,1
• Nunca		51			
• < 25%		31			
• 25-75%		12			
• > 75%		6			
<b>MIDAZOLAM</b>	50		34,4	63	66,7
• Nunca		0			
• < 25%		4			
• 25-75%		21			
• > 75%		76			
<b>PROPOFOL</b>	22		35,2	35	22,2
• Nunca		3			
• < 25%		66			
• 25-75%		27			
• > 75%		4			
Datos expresados en %; UCI-p: UCI pediátricas					

### 1.2.1 Analgesia en el paciente crítico

Implementar la analgesia de modo adecuado es un objetivo básico del manejo del paciente gravemente enfermo planteado en los últimos tiempos, puesto que de ello no sólo depende la confortabilidad del paciente y una mejora de la atención al paciente crítico, sino que también influye en la administración de los recursos existentes en las UCC. Además se correlaciona directamente con la morbimortalidad del paciente crítico.

Para optimizar dicho manejo se ha puesto de manifiesto la necesidad de tener en la distintas UCC protocolos escritos que contemplen la estrategia a seguir para garantizar una analgesia adecuada, lo cual conllevará una necesidad menor de analgésicos, una reducción de la acumulación de los mismos y una mejora en la situación global del paciente<sup>61</sup>.

Los analgésicos son necesarios en la terapéutica del dolor tras intervenciones quirúrgicas, por la inmovilidad y para la realización de diferentes procedimientos diagnósticos o terapéuticos<sup>62</sup>. Para darle un uso correcto a estos fármacos, tenemos que evaluar parámetros fisiológicos y de comportamiento, que permitan cuantificar la reacción a un estímulo<sup>63</sup>, ya que el empleo inadecuado de los mismos puede influir negativamente en la morbimortalidad, tiempo de ventilación mecánica y en la estancia hospitalaria.

En analgesia, el concepto del balance adecuado entre efectividad y seguridad es primordial<sup>64</sup>. Para valorar la calidad del tratamiento aplicado la variable a considerar es el alivio conseguido, mientras que el confort se evalúa teniendo en cuenta la relación existente entre la eficacia analgésica y la ausencia o mínima presencia de efectos secundarios, siendo primordial en el tratamiento del paciente con dolor agudo. En este contexto, surge la aplicación de técnicas de analgesia multimodal para el control del dolor.

La analgesia multimodal se basa en el empleo de medidas no farmacológicas, fármacos con distinto mecanismo de acción y/o la combinación de distintas técnicas analgésicas para conseguir un nivel óptimo de control del dolor. Entre los fármacos empleados de manera coadyuvante se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, el

paracetamol, el tramadol, los opioides, los antidepresivos, los anticonvulsivantes y los neurolépticos<sup>65</sup>. El empleo de técnicas regionales está ampliamente validado en el periodo perioperatorio, si bien es cierto que está menos establecido su papel en el manejo de los pacientes críticos<sup>66</sup>. La realización de dichas técnicas permite la reducción de la respuesta neuroendocrina de estrés postraumático y el desarrollo de dolor agudo postoperatorio, de manera que se reduce el riesgo de infección de la herida quirúrgica, que se vería incrementado por la vasoconstricción simpática y la consecuente reducción de la presión parcial de oxígeno. Además, el uso de analgesia regional conlleva una reducción en la necesidad de aporte de opiáceos. Sin embargo, en la actualidad están infrautilizadas<sup>66</sup>.

El empleo de los fármacos coadyuvantes y la realización de las distintas técnicas no son inocuos, y debemos considerar que existen evidencias de que las mismas pueden tener efectos a largo plazo en el paciente afectando al desarrollo de infecciones postquirúrgicas, recurrencia de cáncer y metástasis, dolor crónico postquirúrgico, requerimientos de hemoderivados, cardiopatía isquémica y accidente cerebral vascular y disfunción cognitiva en el anciano y en neonatos<sup>67</sup>.

Existen una amplia variedad de opioides utilizados en las diferentes unidades de críticos, como la morfina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo<sup>68</sup>. Morfina, fentanilo e hidromorfona son los opioides usados más frecuentemente en UCC<sup>56</sup>. Son múltiples los estudios que valoran el empleo de los distintos opiáceos para el manejo del dolor postoperatorio. Entre las recomendaciones de la guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo se encuentra el empleo de los opioides como analgésicos de elección en el paciente ventilado, siendo de primera línea el fentanilo y la morfina<sup>65</sup>. Especialmente en los pacientes que requieren ventilación prolongada.

La literatura médica sugiere que el uso de un opiáceo de acción corta, con vida media corta, dentro de un protocolo de sedación basado en la analgesia puede disminuir significativamente la duración de la ventilación mecánica y de la estancia en UCC, a la vez que mejora el logro de los objetivos de la sedación, reduciendo la necesidad de agentes hipnóticos adyuvantes, sin costes adicionales<sup>69</sup>. En esta línea, se ha descrito como el fármaco ideal aquel que tenga un inicio de acción rápido, vida media corta,

metabolismo órgano-independiente, sin toxicidad, existencia de antagonista y bajo costo, proponiéndose al remifentanilo como fármaco que presenta las mencionadas características<sup>70</sup>.

### 1.2.1.1 Fármacos empleados para la analgesia del paciente crítico

#### a. Morfina

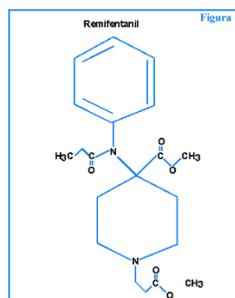
Constituye el agente analgésico de elección para los pacientes ventilados<sup>63</sup>. Sus ventajas son su potencia analgésica, el bajo coste y el efecto euforizante. Sin embargo, está asociada a la liberación de histamina, lo que conlleva una mayor hipotensión, urticaria, prurito, flushing y broncoespasmo<sup>71</sup>.

#### b. Fentanilo

Agonista opioideo sintético 60-100 veces más potente que la morfina. Es un fármaco recomendable en pacientes con insuficiencia renal, y al no liberar histamina como la morfina, es útil en pacientes inestables hemodinámicamente o con hiperreactividad de la vía aérea<sup>71</sup>. Los efectos colaterales principales del fentanilo son depresión respiratoria, rigidez muscular y bradicardia<sup>72</sup>. También se ha descrito la aparición de tolerancia de manera rápida cuando se administra de forma prolongada<sup>59</sup>.

#### c. Remifentanilo

El remifentanilo es un agonista del receptor  $\mu$ -opioide selectivo, con una potencia analgésica similar al fentanilo, clasificado en el grupo de las 4-anilidopiperidinas.



**Figura 1.** Estructura molecular del remifentanilo

Entre sus características farmacocinéticas destacan un rápido inicio de acción y una corta semivida de aproximadamente cuatro minutos. Por otro lado, un aspecto destacado es su metabolización por las esterasas plasmáticas, por tanto de manera independiente de la función renal y hepática<sup>73</sup>.

En contraposición a otros opiáceos como morfina o fentanilo, que pueden acumularse ante disfunción orgánica, el remifentanilo no se acumula. Por tanto, independiente del tiempo de infusión, es predecible la terminación de su efecto (entre 3 y 10 minutos tras el cese de la infusión según distintos estudios<sup>74</sup>), característica que lo convierte en el opioide más adecuado en una variedad de circunstancias en el paciente crítico<sup>65, 75</sup>. Esta característica ha de considerarse a la hora de suspender su uso en los pacientes críticos, ya que es necesario optimizar la analgesia que recibe el paciente para que el paciente no acuse la retirada del remifentanilo.

A pesar de sus características beneficiosas, debemos considerar que el remifentanilo puede inducir fenómenos de tolerancia aguda, con necesidad de dosis de analgesia progresivamente mayores, describiendo la aparición de fenómenos de hiperalgesia y alodinia asociadas a su uso<sup>76</sup>. Se han descrito múltiples efectos adversos relacionados con el empleo de este fármaco, si bien en menor proporción que en otros opioides<sup>77</sup>. En el contexto del paciente crítico, el remifentanilo se asocia a depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, estreñimiento e intolerancia abdominal. Además su uso a dosis excesivas puede conllevar una prolongación del tiempo en ventilación mecánica y de la estancia en unidad de críticos, así como retraso del momento de la obtención de los objetivos nutricionales. El estreñimiento y la distensión abdominal pueden contribuir a la agitación del paciente crítico en algunos casos<sup>78</sup>.

En lo que respecta a aspectos económicos, cabe mencionar que estudios han puesto de manifiesto que en comparación con la sedación convencional, la sedación basada en remifentanilo disminuye los costes totales de la estancia en UCC así como la duración de la estancia en la misma<sup>79</sup>.

## 1.2.2 Sedación en el paciente crítico

Los sedantes se emplean habitualmente para el control de la agitación, ansiedad y adaptación a los episodios de disnea durante la ventilación mecánica. Se han identificado como características definitorias del agente sedante ideal el inmediato inicio de acción, pronta recuperación, margen terapéutico amplio, fácil ajuste de dosis, ausencia de acumulación, efectos secundarios e interacciones farmacológicas y bajo coste<sup>80</sup>, si bien en la actualidad aún no se ha encontrado ningún fármaco que reúna dichas características<sup>81</sup>.

En la actualidad, las recomendaciones existentes indican que, siempre que sea posible, es conveniente emplear sedación consciente o cooperativa con bajas dosis tituladas en infusión continua de propofol o dexmedetomidina, asociando los opioides como analgésicos de elección dentro de un esquema de sedación basado en la analgesia que permita minimizar o suprimir el uso de sedantes<sup>65</sup>.

### 1.2.2.1. Fármacos empleados en la sedación en el paciente crítico

#### a. Propofol

Se trata de un alquifenol (2,6-diisopropilfenol) con propiedades sedantes e hipnóticas, pero sin efecto analgésico<sup>82</sup>. Presenta capacidad amnésica similar a las benzodiacepinas (BZDs)<sup>83</sup>. Una característica singular del propofol son su propiedad antiemética y antiprurítica. También disminuye la presión intracraneal tras lesión cerebral traumática de manera más eficaz que la morfina o el fentanilo y también disminuye flujo sanguíneo cerebral<sup>84</sup>, lo que lo convierte en un fármaco útil para pacientes críticos con patología neurológica.

Su elevada liposolubilidad conlleva un inicio de acción rápido. Sin embargo, por esa misma característica, tiende a acumularse en pacientes obesos, por lo que debe calcularse la dosis a administrar según el peso corporal ideal de estos pacientes<sup>85</sup>. Por ello, en los pacientes que empleemos como hipnótico el propofol es preceptivo vigilar la concentración lipídica, particularmente la trigliceridemia, debido a que aumenta con perfusiones prolongadas.

La vida media de distribución inicial es muy corta (2 a 8 minutos). Hay que considerar para la sedación del paciente crítico que el tiempo de despertar desde la suspensión del fármaco está relacionado con el tiempo de sedación<sup>86</sup>, por lo que una terapia prolongada con propofol puede retardar el despertar y asociado prolongar la necesidad de VM.

Entre las reacciones adversas que presenta se encuentran la hipotensión causada por reducción de las resistencias vasculares periféricas, inhibición de la actividad simpática vasoconstrictora, contractilidad cardíaca y precarga, sin afectación del gasto cardíaco. Por otro lado, el propofol también genera una profunda depresión respiratoria y bradicardia por depresión del reflejo barorreceptor, en particular, durante la inducción, efecto que es potenciado por los opiáceos. Por todo ello, el uso de este fármaco se aplica a pacientes críticos hemodinámicamente estables.

Una mención especial requiere el llamado síndrome de infusión del propofol. Se trata de una afectación compleja del paciente que recibe propofol en perfusión caracterizada por arritmias, shock cardiogénico, acidosis metabólica, hiperpotasemia, fracaso renal y rabdomiólisis. Dicho síndrome se asocia a una elevada mortalidad<sup>85,87,88</sup>.

#### b. Etomidato

El etomidato es un derivado del imidazol que aumenta las vías inhibitorias del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en el SNC. Es un anestésico intravenoso no barbitúrico conocido por su estabilidad cardiovascular. Por ello, dada su menor influencia en el estado hemodinámico y en la función cardíaca que otros inductores, es uno de los fármacos frecuentemente empleado en la intubación de pacientes inestables. Sin embargo, la recomendación del uso en pacientes críticos está en duda debido a la inhibición de forma temporal y transitoria de la enzima mitocondrial 11-beta hidroxilasa, necesaria para la síntesis de cortisol. Este hecho conlleva una reducción de la producción de cortisol durante 24 a 48 horas incluso empleando una dosis única<sup>90</sup>, y por tanto suprime la respuesta normal a la estimulación con corticotropina (ACTH).

La insuficiencia adrenal está asociada a un incremento de la mortalidad en pacientes en estado de shock séptico<sup>91</sup>. Debido a este motivo, el etomidato ha dejado de

ser empleado en pacientes críticos como agente de sedación<sup>92</sup> y se ha cuestionado su uso como agente de inducción<sup>93</sup>. Un reciente estudio ha puesto de manifiesto que el empleo de etomidato asociado a hidrocortisona tampoco evita las complicaciones potencialmente mortales a corto plazo del empleo de etomidato en pacientes críticos con shock séptico, aunque sugieren que los riesgos son comparables al empleo de cualquier otro hipnótico<sup>94</sup>.

#### c. Pentobarbital

Barbitúrico de acción corta, con metabolismo hepático y eliminación renal, indicado en el paciente crítico en el tratamiento del estatus convulsivo (aumenta el umbral convulsivo) y en pacientes con hipertensión intracraneal refractaria<sup>80</sup>.

Entre sus efectos secundarios destaca que puede provocar apnea, íleo paralítico y, a altas dosis, hipotensión y depresión miocárdica, con disminución del gasto cardíaco y riesgo de colapso y edema agudo de pulmón<sup>89</sup>. Por ello, hay que evitarlo en pacientes hemodinámicamente inestables y no se recomienda para sedación en UCC<sup>80</sup>.

#### d. Ketamina

Anestésico disociativo de acción ultracorta, derivado de la fenciclidina, cuyas características clínicas y mecanismo de acción dependen en gran parte de su efecto antagonista en el receptor del N-metil-D-aspartato<sup>95</sup>.

Debido a que no compromete la función respiratoria y a su estabilidad hemodinámica se recomienda su uso en UCC para procedimientos rutinarios dolorosos en el paciente quemado<sup>65</sup>. Sin embargo, no se aconseja para sedación prolongada en el paciente crítico por sus efectos secundarios<sup>81</sup>.

### e. Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas se combinan con los lugares reguladores del GABA, facilitándose las uniones del GABA por lo que se establecen sus efectos: ansiolíticos, hipnótico/sedante, anticonvulsivante y miorrelejante, con un inicio de acción variable en función de la BZD.

La intensidad de su efecto clínico depende del grado de afinidad por los receptores benzodiacepínicos en el complejo receptor GABA<sub>A</sub>-canal de cloro, así como de la dosis administrada<sup>96</sup>.

A tenor de las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas que posee, el midazolam es la benzodiazepina de elección en la práctica anestésica y en reanimación<sup>96</sup>.

La BZD más utilizada en sedación prolongada en Europa es el midazolam<sup>97, 98</sup>, mientras que en Estados Unidos es el lorazepam<sup>62</sup>.

#### - Midazolam:

Se trata de una imidazobenzodiacepina de acción corta (< 2 horas) debido a su elevada velocidad de extracción hepática. Posee una potencia terapéutica elevada (es 2 ó 3 veces más potente que el diazepam) y una semivida de eliminación breve por su rápida redistribución.

Es metabolizada a nivel hepático mediante el sistema enzimático CYP450 dando lugar a metabolitos hidroxilados hidrosolubles, los cuales son excretados por orina<sup>99</sup>. El metabolito primario de midazolam, alfa-hidroximidazolam, tiene efectos depresores sobre el sistema nervioso central y puede acumularse en el paciente que se encuentra en estado crítico, sobre todo si presenta insuficiencia renal. Se han observado efectos sedantes prolongados en pacientes obesos o con hipoalbuminemia<sup>99</sup>.

Aquellos fármacos que interfieren con CYP3A4 como eritromicina, itraconazol, y diltiazem inhiben el metabolismo del mizadolam, aspecto a considerar en cualquier paciente, más aún en el gravemente enfermo.

Entre los principales efectos adversos que se presentan con el empleo del midazolam se encuentran la depresión respiratoria y la hipotensión. Además, existen dos problemas que conviene destacar: la aparición de tolerancia, con la consecuente necesidad de aumento progresivo de la dosis, y la deprivación, que puede ser evitada si se realiza una reducción progresiva o se sustituye por bolos de BZDs de mayor vida media<sup>100</sup>. También ha de prestarse atención al denominado síndrome de infusión del midazolam, cuadro clínico asociado al empleo de dosis elevadas de midazolam, que se caracteriza por retraso en el despertar, aumento del tiempo de ventilación mecánica, deprivación e incluso aumento de la morbimortalidad.

Hemos de considerar que el midazolam tiene una dosis techo aproximada de 150 a 200 mg diarios, a partir de la cual pueden producirse reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas/clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacción de ira, agresividad, excitación paroxística y amenazas e insultos.

#### f. Agentes inhalatorios

Los agentes anestésicos inhalatorios presentan numerosas ventajas frente a los fármacos intravenosos<sup>101</sup>. Tanto isoflurano como sevoflurano se caracterizan por un inicio y fin de acción rápidos que permite una pronta aparición de sedación y despertar.

Los agentes volátiles presentan la ventaja de producir el fenómeno de preacondicionamiento isquémico, un fenómeno de especial relevancia en pacientes que presentan lesiones isquémicas miocárdicas. El efecto protector del preacondicionamiento previene y reduce de manera significativa la lesión isquémica miocárdica. Además se han descrito efectos protectores a nivel hepático en ratas<sup>102</sup>, a nivel renal en animales de experimentación<sup>103</sup>, y a nivel cerebral, reduciendo el daño celular neuronal tras el fenómeno isquemia-reperfusión cerebral<sup>104</sup>.

Otras ventajas que presentan son su baja acumulación, la eliminación pulmonar independiente de vías renal y hepática, sus propiedades broncodilatadoras<sup>105</sup>, antiepilépticas<sup>106</sup>, protección cardíaca y cerebral<sup>107</sup>.

Desde 2005, disponemos del AnaConDa® (Anaesthetic Conserving Device/ Dispositivo Conservador de Anestésico) que es un dispositivo diseñado para la administración de los agentes inhalatorios isoflurano y sevoflurano para la sedación en la UCC con agentes anestésicos volátiles<sup>108, 109</sup>.

- Sevoflurano:

El sevoflurano es un metil-isopropil-éter (halogenado sólo con flúor). Se caracteriza por presentar baja solubilidad, baja liposolubilidad y potencia media.

Destaca que a nivel cardiovascular, en comparación con el resto de fármacos inhalatorios, es menos depresor cardiovascular, produce poco aumento de la frecuencia cardíaca y es menos arritmogénico<sup>110</sup>. Tiene un perfil favorable sobre la presión intracraneal<sup>111</sup>, produce un incremento leve del flujo sanguíneo cerebral y reduce los requerimientos metabólicos cerebrales de oxígeno. Revierte el broncospasmo, produce relajación muscular, y reduce el flujo sanguíneo de la vena porta, pero aumenta el de la arteria hepática. Al no ser irritante para la vía aérea puede utilizarse como agente inductor tanto en pacientes adultos como en pediátricos<sup>112</sup>.

Da lugar a concentraciones de fluoruros más elevadas que otros anestésicos halogenados, presentando toxicidad renal potencial, aunque estudios disponibles indican que la administración prolongada de sevoflurano en sedación de pacientes críticos es segura<sup>113</sup>.

Si bien existen publicaciones que indican la toxicidad hepática del sevoflurano<sup>114, 115</sup>, distintos grupos de trabajo indican que no existe alteración de la función hepática motivada por el empleo del citado fármaco para sedación<sup>116, 117</sup>.

La mayoría de los efectos adversos en relación con el empleo de sevoflurano son de carácter medio o moderado y transitorios. Entre las contraindicaciones para el uso de sevoflurano se encuentran presentar antecedentes o sospecha de hipertermia maligna y antecedentes de hipersensibilidad al mismo.

#### 1.2.2.2. Tipos de sedación en el paciente crítico

A la hora de manejar la sedación en el paciente crítico, uno de los aspectos que debemos de tener en cuenta es la duración prevista de la misma, ya que nuestra estrategia de sedación variará en función de la misma.

La clasificación de la sedación en función del tiempo previsto de duración es objeto de controversia y existen numerosos estudios en los que se estipula el período de tiempo a partir del cual se considera sedación prolongada. Según el consenso del Grupo de Trabajo de Sedación y Analgesia de la SEMICYUC, podemos distinguir<sup>81</sup>:

- Sedación corta: Aquella cuya duración prevista es menor de 72 horas.
- Sedación prolongada: Aquella cuya duración excede las 72 horas.

En ocasiones entran en juego otros factores que conllevan modificaciones en nuestra estrategia de sedación. De esta manera, existen situaciones clínicas en las que los pacientes van a requerir mayores dosis de las habituales para alcanzar el grado de profundidad de sedación deseado; por otro lado, pueden aparecer problemas consecuentes a la reducción de la dosis de los fármacos empleados. Es entonces cuando hablamos de sedación difícil<sup>118</sup>. Este problema clínico relacionado con la sedación incluye los fenómenos de:

- Fracaso terapéutico precoz: Para definirlo es necesario conocer:
  - Dosis habitual que necesitan los pacientes críticos para conseguir el efecto deseado: Para el propofol se considera en la mayoría de los estudios publicados que la dosis media de propofol necesaria para la sedación de pacientes críticos oscila entre 1,5 y 3 mg/kg/h<sup>119, 120, 121</sup>. En el caso del midazolam, no existen recomendaciones claras aunque se recomiendan dosis entre 0,05-0,2 mg/kg/h<sup>122</sup>.

- Dosis a partir de la cual es probable la aparición de efectos tóxicos: No se debería superar la dosis de 4,5 mg/kg/h de propofol en la sedación del paciente crítico<sup>123</sup>, ni más de 0,25 mg/kg/h en el caso del midazolam.
  
- Tolerancia: Requerimiento en un mismo paciente de dosis progresivamente mayores de sedantes y analgésicos para mantener el mismo nivel de sedoanalgesia. Su aparición se relaciona con fenómenos de down-regulation de los receptores celulares, entre otros efectos celulares. Está asociada a un aumento de la dificultad para conseguir/mantener un nivel adecuado de sedación y, en ocasiones, obliga al empleo de dosis elevadas de sedantes o a la combinación de diferentes fármacos, aumentando el riesgo de complicaciones asociadas<sup>81</sup>. La tolerancia adquirida al midazolam es mucho más frecuente que al propofol. La incidencia de tolerancia se estima entre el 25 y el 33% de los pacientes sedados con este fármaco<sup>62</sup>.
  
- Deprivación: Signos y síntomas que se manifiestan cuando se suspende de manera brusca la administración de un sedante o de un analgésico. La incidencia es mayor, en aquellos pacientes que han desarrollado tolerancia o en los que se han administrado sedantes o analgésicos durante más de una semana, situándose entre el 20 y el 80% de los casos<sup>124</sup>. Se sugiere que la combinación de opiáceo y benzodiacepina tiene mayor incidencia de deprivación que la de opiáceo y propofol<sup>125</sup>.

La morbimortalidad del paciente crítico aumenta cuando nos encontramos ante casos de sedación difícil, ya que las situaciones anteriormente descritas producen una respuesta hemodinámica, endocrina y metabólica compleja y, por otro lado, evitan la retirada del soporte ventilatorio al tener que incrementar o reinstaurar la dosis de los sedantes<sup>126</sup>.

#### a. Sedación de corta duración

Para conseguir un nivel de sedación óptimo en sedaciones cortas, los fármacos más utilizados son midazolam, propofol y recientemente remifentanilo. En los estudios existentes, el uso de propofol se asocia a tiempos de despertar más cortos y previsibles, menores tiempos en la desconexión de la ventilación mecánica y en la extubación de los

pacientes. La asociación de remifentanilo acorta el despertar comparado con un régimen estándar de sedoanalgesia, sin mayor número de efectos adversos<sup>127</sup>.

A la hora de seleccionar los fármacos sedantes y analgésicos, los principios básicos son el tratamiento efectivo del dolor, el tiempo durante el cual el paciente crítico va a requerir sedación y el tiempo de latencia para la extubación. De esta manera, la combinación de fármacos empleada no debe interferir en el inicio de la retirada del soporte ventilatorio ni de la extubación del paciente<sup>128</sup>. Dada las características farmacológicas, los más apropiados para este fin son remifentanilo y la asociación de cloruro mórfico o fentanilo más propofol.

#### b. Sedación de duración prolongada

El empleo de la sedación para control del dolor, del disconfort y de la ansiedad del paciente crítico durante períodos prolongados conlleva una mayor incidencia de efectos adversos. Numerosos estudios observacionales y ensayos clínicos han puesto de manifiesto que el manejo de la sedación juega un papel fundamental en pacientes ventilados mecánicamente, apoyando la evidencia reciente el empleo de protocolos de sedación y la interrupción diaria de la misma, el despertar espontáneo asociado a ensayos de respiración por parte del paciente y la movilización precoz<sup>129, 130</sup>.

Debe considerarse el estado basal del paciente así como la patología asociada ya que pueden modificar el comportamiento farmacocinético de los fármacos empleados y dar lugar a la aparición de interacciones farmacológicas.

En la práctica clínica disponemos de diferentes tipos de sedantes empleados en sedación prolongada siendo los más empleados las BDZ y el propofol<sup>71, 73</sup>.

Las recomendaciones establecidas, tanto para la sedación de corta duración como para la sedación prolongada, en cuanto a los fármacos son el empleo de propofol para sedación superficial en pacientes hemodinámicamente estables, con especial atención al nivel de trigliceridemia; el empleo de midazolam en pacientes hemodinámicamente inestables sin necesidad de valoración neurológica frecuente,

remifentanilo y/o propofol en sedación dinámica secuencial y dinámica y se contraindica la ketamina en perfusión prolongada<sup>80, 92</sup>.

### 1.2.3 Monitorización de la sedoanalgesia

La monitorización es una de las estrategias que podemos poner en marcha para evitar la aparición de complicaciones y lograr un manejo más óptimo del dolor obteniendo un mejor ajuste de la medicación sedante y analgésica<sup>131</sup>. La analgesia y sedación deben evaluarse por separado, a pesar de su interdependencia<sup>132</sup>.

Debido a la existencia de estudios que ponen de manifiesto que una adecuada monitorización de la sedoanalgesia permite reducir el tiempo de VM, la estancia en UCC o el número de complicaciones infecciosas nosocomiales, especialmente NAVM, así como incluso de la mortalidad<sup>133</sup>, se recomienda protocolizar una evaluación sistemática del dolor y la analgesia.

Son, por tanto, necesarias medidas de evaluación de la analgesia, de la sedación y, en el caso de que se empleen bloqueantes neuromusculares, del nivel de bloqueo.

#### 1.2.3.1 Monitorización del dolor

La instauración de un tratamiento analgésico adecuado, eficaz e individualizado depende de una correcta valoración, que incluya la intensidad, la duración y la importancia del dolor. Sin embargo, el dolor continúa siendo un problema clínico infravalorado y, en consecuencia, no se trata de manera adecuada a pesar del conocimiento creciente de su fisiopatología y de la disponibilidad de potentes fármacos.

Entre las causas del tratamiento inadecuado o insuficiente se encuentra la ausencia de monitorización. Dicha monitorización es aún más importante, si cabe, en el paciente crítico debido a su repercusión clínica, llegando a ocasionar una mayor morbimortalidad debido a las respuestas hemodinámicas, metabólicas, neuroendocrinas y psicológicas que genera<sup>134</sup>.

Además el dolor se suele asociar con trastornos del sueño, del estado de ánimo, e incluso del nivel de consciencia, provocando desorientación, agitación y delirio. Puede producir isquemia miocárdica, disminución del peristaltismo, aumento del catabolismo proteico e inmunodepresión<sup>135</sup>.

Existen básicamente tres abordajes para medir el dolor clínico:

- Información subjetiva que aporta el propio paciente (Escala visual analógica).
- Conducta del enfermo; si tiene dolor se mostrará agitado, nervioso, puede que llore, grite o haga gestos de dolor.
- Respuestas autonómicas frente al dolor, como el aumento de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, incluso podrían hacerse determinaciones hormonales (cortisol, ACTH... que se liberan como respuesta al estrés).

En el paciente crítico bajo sedación profunda debemos apoyarnos en herramientas indirectas. Antes de aumentar las dosis de analgésicos en un paciente que presente algunos de estos signos, habrá que descartar otras causas capaces de producir una clínica similar. Son, por tanto, signos inespecíficos que pueden malinterpretarse, y en consecuencia, infraestimar el dolor que sufre el paciente<sup>136</sup>.

### 1.2.3.2 Monitorización de la sedación

Los hipnóticos que empleamos para lograr una sedación óptima del paciente crítico se deben ajustar a las necesidades individuales del paciente, administrando la mínima dosis necesaria para conseguir el objetivo. Este hecho es más importante si cabe en aquellos pacientes que requieren ventilación mecánica<sup>65</sup>. Son más frecuentes los problemas de sobrededación que los de infrasedación.

Los sedantes se administran principalmente con tres objetivos:

- Conseguir el confort del paciente y abolir la respuesta fisiológica al estrés
- Tolerancia por parte del paciente de las técnicas necesarias para su tratamiento

- Terapéutico: Control de la presión intracraneal, de las convulsiones o para el tratamiento del broncoespasmo.

La estrategia de sedación debe prever las distintas necesidades a lo largo del día, enmarcándose dentro de lo que se ha propuesto bajo la denominación de sedación dinámica<sup>80</sup>.

Es fundamental un control adecuado de la ansiedad y de la sedación, ya que en caso contrario pueden aparecer problemas como son la agitación del paciente o la desadaptación de éste a la ventilación mecánica, con el consiguiente riesgo potencial de extubación y retirada de otros dispositivos por parte del paciente (catéteres, drenajes...)<sup>137</sup>.

Para evaluar el grado de profundidad de la sedación tenemos a nuestro alcance tanto métodos de monitorización subjetivos (escalas de sedación) como métodos objetivos.

- Escalas de sedación: Son múltiples las descritas. Entre todas ellas, la escala de Ramsay<sup>138</sup>. Es la más usada y el patrón de referencia para validar nuevas escalas u otros métodos de monitorización objetiva<sup>139</sup>. Se caracteriza porque distingue 6 niveles, de manera que a mayor nivel, mayor sedación.

1. Ansioso, agitado o intranquilo
2. Cooperador, orientado y tranquilo
3. Respuesta a órdenes verbales
4. Dormido, pero con respuesta a estímulo auditivo-luminoso
5. Dormido, sólo hay respuesta a estímulo intenso táctil (dolor)
6. Sin respuesta

Otras escalas que se han empleado son:

o Sedation-agitation scale Descrita por Riker et al<sup>140</sup> en 1994. Fue la primera escala validada para pacientes críticos<sup>141</sup>.

o Richmond agitation sedation scale: Descrita por Sessler et al<sup>142</sup> en el año 2002. Es la única escala que se ha estudiado específicamente para evaluar los cambios de sedación a lo largo del tiempo. Validada por varios estudios<sup>143, 144</sup>.

- Métodos objetivos: La mayoría de estos métodos (variabilidad del electrocardiograma, tono del esfínter esofágico inferior, electromiograma del músculo frontal...) han demostrado poca utilidad. Los potenciales evocados auditivos son los que muestran una mayor correlación con el nivel de profundidad de la sedación.

Existen diferentes monitores basados en el procesamiento de las ondas del electroencefalograma (EEG) para monitorizar la profundidad anestésica. Son los métodos más útiles<sup>145</sup>. Estos se basan en el principio de que todos los fármacos anestésicos disminuyen la actividad metabólica y eléctrica neuronal, siendo mayor esta disminución cuanto mayor es la profundidad anestésica. De todos los monitores el más usado es el índice biespectral (BIS). Otros métodos empleados son<sup>146</sup>: Análisis espectral, análisis topográfico, entropía y potenciales evocados.

o Análisis Biespectral (BIS): Estos monitores son los primeros usados en la práctica clínica. Analiza la señal EEG con respecto a parámetros de frecuencia, de amplitud y con el grado de coherencia y acoplamiento de sus frecuencias<sup>147</sup>. El índice BIS es un número que oscila entre el 100 (paciente despierto) y el 0 (paciente con silencio eléctrico cerebral). Esta numeración lo que nos da es la probabilidad de estar más o menos despierto.

1. Despierto: 100 (realmente por encima de 90).
2. Sedación: 85-65 (Riesgo de memorización del 50%)
3. Anestesia general: 40-65 (con BIS de 50 alta probabilidad de amnesia).
4. Supresión de estallido: < 40.
5. Silencio cortical: 0.

Aporta información sobre la calidad de detección de la señal EEG, del porcentaje de tiempo en el que el electroencefalograma ha estado en silencio eléctrico en los últimos 61 segundos (valor de tasa de supresión [TS]), aporta información visual de la morfología de las ondas EEG y de la posible interferencia del electromiograma en los valores mostrados.

El BIS no es únicamente un número. Para su interpretación se deberá analizar el estado clínico del paciente y el resto de factores que puedan influir en el valor numérico.

Los valores de mantenimiento durante la anestesia recomendados se sitúan entre 40 y 60. Sin embargo, hay que considerar que valores de BIS < 45 mantenidos se han relacionado con un aumento de la mortalidad al año<sup>148, 149</sup> y se ha mostrado como factor de mal pronóstico en poblaciones de alto riesgo, incluyendo ancianos<sup>150</sup>, si bien recientes estudios indican que valores bajos de BIS por sí solos no aumentan la mortalidad, sino en combinación con otros factores<sup>151</sup>.

BIS también se ha empleado para predecir la aparición de la muerte cerebral en pacientes con coma severo, aporta evidencia experimental para el diagnóstico de la muerte cerebral, el daño del sistema nervioso central (SNC) y pronóstico tras RCP<sup>152,153</sup>.

Entre los inconvenientes del BIS se encuentran los artefactos y el coste.

- Se está trabajando en otros métodos como la frecuencia cardiaca, pupilometría, metabolismo cerebral... con muchas limitaciones tanto técnicas para la práctica como de efectividad

- Monitorización farmacológica: La hipnosis depende de la concentración de hipnóticos en el sistema nervioso central. Cuanto mayor es la concentración, mayor es la probabilidad de hipnosis. Para estimar la concentración de anestésico necesaria se emplea la concentración alveolar mínima (CAM) en los anestésicos inhalatorios, mientras que en los agentes intravenosos se emplea la CE50 (concentración a la cual el 50% de pacientes tendrían un nivel adecuado de hipnosis) basándose en estudios previos. La concentración necesaria varía en función de las características del individuo, como la edad, y el empleo de otros fármacos anestésicos (como morfínicos).

La presencia de presión sanguínea baja asociada a bajas CAM son predictores de mortalidad, aumentando aún más el riesgo si asocian un BIS bajo<sup>151</sup>.

### 1.2.3.3 Monitorización del bloqueo neuromuscular

El uso del bloqueo neuromuscular (BNM) como coadyuvante en la sedación del paciente críticamente enfermo se ha reducido considerablemente debido a la creciente evidencia del daño asociado con las técnicas de sedación profunda. Se ha identificado el

uso de BNM como factor de riesgo para el desarrollo de miopatía del enfermo crítico. Esta entidad se asocia con múltiples factores como la severidad de la enfermedad, la duración de la inmovilidad, la inflamación sistémica, la hiperglucemia, el tratamiento con ciclosporina, la presencia de insuficiencia hepática o renal, el trasplante de órganos, sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), y el uso de corticosteroides<sup>154, 155</sup>. También se ha descrito que aumenta la mortalidad del paciente crítico<sup>156</sup>.

Entre las indicaciones actuales para el empleo de BNM se encuentran el síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>157</sup>, pacientes con abdomen abierto en el postoperatorio<sup>158</sup>, hipotermia postparada, para evitar escalofríos y lograr en menor tiempo la temperatura objetivo<sup>159</sup>, y el tétanos.

El agente recomendado para el mantenimiento de la parálisis en el paciente crítico es el cisatracurio por su estructura no esteroidea, eliminación por la vía de Hoffman, la independencia de la eliminación renal o hepática, y la falta de liberación de histamina<sup>157</sup>.

La monitorización del efecto de los bloqueantes neuromusculares no es una práctica habitual en los pacientes críticos ventilados. Se debe disponer de un protocolo de uso y monitorización de los BNM, con unos objetivos predefinidos para cada paciente<sup>160</sup>.

Existen distintos métodos de monitorización:

- Métodos clínicos: Basados en la detección visual de movimientos de los músculos o en la detección clínica o a través de la monitorización de los ventiladores, de esfuerzos inspiratorios<sup>160</sup>.
- Métodos instrumentales: Basados en la estimulación eléctrica de un nervio motor periférico y en la detección subjetiva, ya sea visual o táctil, u objetiva de la respuesta contráctil del músculo inervado<sup>161, 162</sup>.

Los objetivos de la monitorización del grado de bloqueo neuromuscular son:

- Impedir la acumulación del bloqueante neuromuscular.
- Obtener el mínimo grado de bloqueo neuromuscular efectivo
- Detección del efecto residual de los bloqueantes neuromusculares

Entre las recomendaciones establecidas para los pacientes con BNM continuo se encuentran:

- Extremar el cuidado de los ojos y la piel, la profilaxis de la trombosis venosa profunda, los cambios posturales frecuentes y tener un alto índice de sospecha de detección de problemas neurológicos y abdominales<sup>163</sup>.
- Análisis periódicos de CPK para descartar miopatías tóxicas<sup>164</sup>.
- Objetivar antes de la extubación la recuperación de la función neuromuscular ( $T4/T1 > 0,9$ )<sup>165</sup>. De esta manera, se logra disminuir el riesgo de complicaciones respiratorias.

En otro orden de cosas, aunque la interrupción diaria de la infusión de BNM para proceder a la exploración clínica del paciente se recomienda por algunos autores, no existen estudios que la recomendación<sup>166</sup>.

### 1.3 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE LA SALUD

Las infecciones asociadas a cuidados de la salud constituyen la complicación más frecuente que afecta a los pacientes hospitalizados. Podemos definir ésta, de modo general, como toda infección contraída en el hospital, reconocible clínica o microbiológicamente, que afecta al enfermo por el hecho de su ingreso, como resultado de los cuidados que haya recibido durante el periodo de hospitalización o durante el tratamiento ambulatorio, y que no se hallaba presente o en periodo de incubación en el momento de su admisión en el hospital, independientemente de que los síntomas aparezcan o no durante la hospitalización<sup>167</sup>.

El porcentaje de pacientes quirúrgicos que sufren una IACS es superior al de los pacientes con ingreso en UCC por motivos médicos en nuestro país, por lo que continúa siendo necesario desarrollar y potenciar aquellas medidas preventivas que sean más efectivas y eficientes para su control<sup>168</sup>.

Existen distintos programas para evaluar la prevalencia de IACS. El Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de la Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene, se realiza anualmente con el objetivo de conocer la prevalencia de infecciones nosocomiales según las Comunidades Autónomas y para el conjunto de España. Los últimos datos disponibles son los referentes al estudio EPINE 2017<sup>169</sup>, que indican un descenso de la frecuencia de infecciones hospitalarias adquiridas durante el presente ingreso a 5,39/100 pacientes infectados, lo cual puede atribuirse a la implantación generalizada de programas como "Bacteriemia Zero", "Neumonía Zero", y las campañas de higiene de manos, destinados a la prevención de la IACS. La prevalencia de IACS en los pacientes atendidos en Unidades de Críticos es elevada, representando la unidad con mayor prevalencia de infección seguido de los servicios rehabilitación (17,92% y 6,70%, respectivamente)

En cuanto a la localización de la IACS, las infecciones urinarias son las más prevalentes, seguido de las respiratorias. Los microorganismos más frecuentes son, en este orden, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Referente a las unidades de cuidados críticos, se realiza el Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-UCI), destacando en el último informe disponible correspondiente al año 2016<sup>170</sup> el hecho de que sólo el 5,54% de los pacientes ingresado en UCI adquirieron una infección asociada a dispositivos y que el 9,34% adquirieron alguna infección durante su estancia en la unidad, a pesar de que las tasas de las 3 infecciones asociadas a dispositivos se incrementaron ligeramente respecto a 2015 (Neumonía asociada a ventilación mecánica 6,41 episodios x 1.000 días de ventilación mecánica; Bacteriemia relacionada con catéter 2,89 episodios x 1.000 días de catéter venoso central; Infección del tracto urinario, 80 episodios x 1.000 días de sonda urinaria).

La principal preocupación actual es el aumento de los microorganismos resistentes como causantes de la IACS. La aparición de multirresistencias guarda relación con el empleo de tratamientos antimicrobianos previos. En estudios ENVIN-UCI anteriores, la prevalencia de uso de antimicrobianos mostraba una tendencia al alza, situándose en 2017 en el 46,13%. A pesar de este hecho, es reseñable que se redujeron el número de infecciones adquiridas en UCI por bacterias multirresistentes, gracias a la optimización del uso de antimicrobianos.

A nivel europeo, los datos concuerdan con los estudios nacionales siendo el tipo de IACS más frecuente la infección respiratoria, representando un 25,7%. La segunda IACS más frecuente es la infección del sitio quirúrgico, seguida de bacteriemia e infecciones del tracto urinario, con una frecuencia de 18,9%, 17,2% y 14,2%, respectivamente<sup>171</sup>.

En la tabla 5 recogemos los datos referentes a IACS así como la tasa de empleo de dispositivos clínicos asociados a las mismas en Estados Unidos, recogidos en el National Healthcare Safety Network report 2011, publicados en 2013 por Dudeck et al<sup>172</sup>.

**Tabla 5.** National Healthcare safety network report 2011. UCC Médico quirúrgica < 15 camas

	Nº Localización	Nº BRC	Días CVC	Promedio agrupado	Percentiles (media)				
<b>Bacteriemia</b>	1860 (1669)	1246	1416,5	0,9	0,0	0,0	0,0	1,1	2,5
	Nº Localización	Nº ITU	Días SV	Promedio agrupado	Percentiles (media)				
<b>Infección urinaria</b>	793 (748)	921	750,7	1.2	0,0	0,0	0,0	1,6	3,5
	Nº Localización	Nº NAVM	Días VM	Promedio agrupado	Percentiles (media)				
<b>Neumonía asociada a ventilación mecánica</b>	597 (482)	296	267,2	1.1	0,0	0,0	0,0	1,2	4,3
	Nº Localización	Días CVC	Días-Paciente	Promedio agrupado	Percentiles (media)				
<b>Ratio utilización CVC</b>	1,860 (1,822)	1416,5	4069,6	0.35	0,10	0,18	0,33	0,5	0,63
	Nº Localización	Días SV	Días-Paciente	Promedio agrupado	Percentiles (media)				
<b>Ratio utilización SV</b>	793 (766)	750,7	1399,1	0,54	0,31	0,46	0,61	0,73	0,81
	Nº Localización	Días VM	Días-Paciente	Promedio agrupado	Percentiles (media)				
<b>Ratio utilización VM</b>	597 (582)	267,2	1118,3	0,24	0,05	0,11	0,21	0,32	0,44

BRC: Bacteriemia relacionada con catéter; NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica; ITU: Infección del tracto urinario; CVC: Catéter venoso central; VM: Ventilación mecánica; SV: Sonda vesical

### 1.3.1 Factores relacionados con las infecciones asociadas a cuidados de la salud

#### 1.3.1.1 Factores intrínsecos

Se describen como aquellas características del paciente no modificables y que se relacionan con la IACS. Entre ellos podemos identificar la edad, el estado de inmunidad (inmunodeficiencia, neutropenia, SIDA), y cualquier enfermedad concomitante (insuficiencia renal, diabetes, neoplasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, drogadicción, obesidad, desnutrición, úlcera por presión, malformaciones, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o hipertensión arterial)<sup>173</sup>. De esta manera, pacientes en edades extremas presentan mayor vulnerabilidad a la infección, así como aquéllos que presentan algún tipo de inmunodeficiencia u otras patologías.

#### 1.3.1.2 Factores extrínsecos

Se han identificado como factores de riesgo extrínsecos para IACS el empleo de dispositivos necesarios para la asistencia médica de los pacientes (tales como, sonda urinaria, catéter venoso periférico, catéter arterial, catéter venoso central, catéter venoso central de inserción periférica, sonda nasogástrica, la necesidad de traqueotomía y/o ventilación mecánica), la administración de nutrición (tanto parenteral como enteral) y la administración de terapias inmunosupresoras<sup>173</sup>.

Por otro lado, existen factores relacionados con el microorganismo causante de la infección, estando la posibilidad de desarrollo de la IACS en relación con las características de los microorganismos, la resistencia a los antimicrobianos que hayan podido desarrollar, la virulencia intrínseca y el inóculo<sup>174</sup>.

Se constituyen en factores de riesgo extrínsecos más prevalentes en la infección adquirida la intubación y la presencia de catéter vascular central<sup>169</sup>.

### 1.3.2 Tipos de IACS

#### 1.3.2.1 Infección del tracto urinario

La infección del tracto urinario (ITU) presenta una incidencia media del 4 al 10% en las UR<sup>175</sup>, y tiene consecuencias potencialmente graves y son responsables de sobremortalidad<sup>176</sup>. Se desconoce su importancia real y probablemente se la subestima pese a la publicación de múltiples estudios<sup>175</sup>. Alrededor del 70% de las ITU nosocomiales están asociadas a sondaje<sup>177</sup>. Menos de un 4% desarrollan bacteriemias y signos de sepsis<sup>178</sup>.

Se han descrito como factores de riesgo de infección nosocomial del tracto urinario la edad avanzada, sexo femenino, enfermedades crónicas, especialmente diabetes mellitus y obstrucción al flujo urinario normal, indicación y duración del sondaje, así como técnicas y tipos de sistemas de sondaje<sup>176, 177, 178, 179</sup>.

La literatura médica refleja que el principal agente etiológico de las ITU nosocomiales es *Escherichia coli*<sup>178</sup>, si bien es cierto que en las UCC son más prevalentes *Candida sp* (18%), *Enterococcus sp* (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (9%)<sup>177</sup>.

#### 1.3.2.2 Bacteriemia

Las bacteriemias nosocomiales presentan una alta incidencia en los pacientes críticos justificable por la gravedad de la patología basal, los procedimientos invasivos diagnóstico-terapéuticos realizados, la contaminación de los dispositivos artificiales, la dificultad para cumplir las técnicas básicas de control de IACS y la prevalencia de microorganismos multirresistentes<sup>180</sup>.

Podemos clasificarlas según el origen de la infección en:

a) Primarias o de origen desconocido: En las que se desconoce la infección de origen causante de la bacteriemia.

b) Secundarias: Aquéllas que se desarrollan secundariamente a una infección localizada y documentada microbiológicamente con el mismo microorganismo aislado en el hemocultivo.

Sabatier et al. sintetizaron los principales orígenes de las bacteriemias nosocomiales adquiridas en pacientes crítico<sup>180</sup> (tabla 6).

**Tabla 6.** Principales orígenes de las bacteriemias nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos

TIPO DE INFECCIÓN	RELLO ET AL (1994)	PITTET ET AL (1994)	VALLÉS ET AL (1997)	EDGEWORTH ET AL (1999)	GARROUSTE-ORGEAS ET AL (2006)
<b>Catéter intravascular</b>	35	18	37,1	62	20,2
<b>Tracto respiratorio</b>	10	28	17,5	3	16,3
<b>Infección abdominal</b>	9	-	6,1	6,9	-
<b>Tracto genitourinario</b>	3,6	5,4	5,9	2,4	2,5
<b>Herida quirúrgica y tejidos blandos</b>	8	8	2,4	3	9,9
<b>Otros</b>	7	14,5	2,9	-	18,1
<b>Origen desconocido</b>	27	20	28,1	22,4	32,7

Las bacteriemias relacionadas con catéter (BRC), aunque tradicionalmente se han clasificado como primarias, se clasifican como secundarias cuando se evidencian signos de infección local en la zona de inserción o cuando el cultivo del segmento distal del catéter es positivo para el mismo microorganismo que se encuentra presente en el hemocultivo. Las BRC pueden originarse a partir de 3 vías patogénicas<sup>181</sup>: exoluminal, endoluminal y hematógica.

En lo referente a la etiología de las BRC, en términos globales, los microorganismos más frecuentes son los cocos grampositivos (CGP), en especial *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN), siendo mucho menos frecuentes los causados por *Staphylococcus aureus*. Una tercera parte están producidas por bacilos gramnegativos (BGN) y hasta un 6% por hongos<sup>182</sup>. Si distinguimos en función de cuando aparecen, las BRC tempranas corresponden mayoritariamente a grampositivos, mientras que las BRC tardías o con origen en catéteres femorales se acompañan en mayor proporción de infección por BGN y hongos<sup>183</sup>.

Por su número e impacto, los esfuerzos para prevenir la IACS en el paciente crítico se ha centrado en la NAVM y la BRC<sup>184</sup>. Por ello se ha desarrollado el programa Bacteriemia Zero<sup>185</sup>, cuyas medidas principales recogemos en la siguiente tabla 7.

**Tabla7.** Programa bacteriemia zero

<b>OBJETIVOS</b>	<p>Primario:</p> <p>Reducir la DI de BRC a &lt; 4 episodios por 1000 días de CVC.</p> <p>Secundarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Promover y reforzar la cultura de seguridad en las UCI.</li> <li>2. Crear una red de UCI, a través de las comunidades autónomas, que apliquen prácticas seguras de efectividad demostrada.</li> <li>3. Documentar todos los episodios de bacteriemia, incluidas las secundarias, su etiología y las características de los pacientes que las desarrollan.</li> </ol>
	<p>Relacionadas con la inserción y manejo de los CVC:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Higiene adecuada de manos</li> <li>2. Uso de clorhexidina en la preparación de la piel</li> <li>3. Uso de medidas de barrera total durante la inserción de los CVC</li> <li>4. Preferencia de la vena subclavia como lugar de inserción</li> <li>5. Retirada de CVC innecesarios</li> <li>6. Manejo higiénico de los catéteres</li> </ol>
<b>MEDIDAS STOP-BRC</b>	<p>Medidas dirigidas a promover la cultura de seguridad en el trabajo diario:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluar la cultura de seguridad</li> <li>2. Formación en seguridad del paciente</li> <li>3. Identificar errores en la práctica habitual (por los profesionales)</li> <li>4. Establecer alianzas con la dirección de la institución para la mejora de la seguridad</li> <li>5. Aprender de los errores</li> </ol>
<b>PLAN DE SEGURIDAD INTEGRAL</b>	

### 1.3.2.3 Neumonía asociada a ventilación mecánica

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la IACS más prevalente y grave del paciente crítico<sup>186</sup>. Con frecuencia complica el curso de la intubación y la ventilación mecánica en pacientes críticos<sup>187, 188</sup>, conllevando un aumento de los días de ventilación mecánica, así como de los días de ingreso hospitalario. En algunos estudios, se ha asociado con una menor supervivencia<sup>189</sup>, aunque es difícil de cuantificar de manera exacta la mortalidad atribuible a la misma<sup>190,191</sup>.

La patogenia de la NAV tiene una estrecha relación con la presencia del tubo endotraqueal (TET). Existen en este caso 2 vías patogénicas fundamentales:

a) Paso a la vía aérea de las secreciones del espacio subglótico que vehiculizan los microorganismos hacia los pulmones en el momento de la inserción del TET. La colonización de estas secreciones es prácticamente inevitable, y la relación causal con la NAV está bien establecida<sup>192, 193, 194</sup>.

b) Formación de biofilm sobre el TET. Se trata de una estructura viscosa y adherente conformada por bacterias, que les confiere mayor resistencia a los antibióticos, tanto por el hipometabolismo como por las características genéticas<sup>195</sup>, a lo cual se suma la dificultad de los antibióticos para penetrar. La *Pseudomonas* spp. es un ejemplo, y su presencia en el biofilm se ha relacionado con infección recurrente de dicho microorganismo<sup>196</sup>.

En cuanto a la etiología ha de distinguirse entre las NAV tempranas y tardías:

a) NAV de comienzo temprano: Los distintos autores suelen considerar tiempos menores a 5 días<sup>197, 198</sup>. Suele tener mejor pronóstico. Es causada frecuentemente por bacterias que colonizan de forma habitual la orofaringe, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM)<sup>199</sup>.

b) NAVM de aparición tardía: No existe consenso en cuanto al punto de corte respecto a la de inicio temprano, considerando aquella que se desarrolla a partir de los 5 días y es más probable que esté causada por gérmenes multirresistentes a la terapia antibiótica (GMR), principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), aunque también podemos encontrar otros bacilos gramnegativos<sup>200</sup>. Está asociada con un incremento en la morbilidad y de mortalidad<sup>199</sup>.

Debido a que se trata de la IACS más prevalente en UCC, se ha implantado el programa Neumonía Zero<sup>201</sup>, con el fin de plasmar una estrategia de prevención de la NAVM (Tabla 8).

**Tabla 8.** Programa neumonía zero

<b>OBJETIVOS</b>	Primario:  Disminuir a nivel nacional la tasa NVM a < 9 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica
	Secundarios:  1. Promover y mejorar la cultura de seguridad en las UCI del SNS. 2. Mantener y reforzar la red de UCI que aplican prácticas seguras de efectividad demostrada.
<b>MEDIDAS STOP-NAV</b>	Medidas básicas de obligado cumplimiento:  1. Formación y entrenamiento apropiado en la manipulación de la vía aérea 2. Higiene estricta de las manos antes de manipular la vía aérea 3. Higiene bucal utilizando clorhexidina (0,12%- 0,2%) 4. Control y mantenimiento de la presión del neumatotaponamiento (> 20 cm H <sub>2</sub> O). 5. Evitar, siempre que sea posible, la posición de decúbito supino a 0° 6. Favorecer los procedimientos que permitan disminuir de forma segura la intubación y/o su duración 7. Evitar los cambios programados de las tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales
	Medidas específicas altamente recomendables:  1. Aspiración continua de secreciones subglóticas 2. Descontaminación selectiva del tubo digestivo (completa u orofaríngea) 3. Antibióticos sistémicos (dos días) durante la intubación en pacientes con disminución del nivel de consciencia
<b>PLAN DE SEGURIDAD INTEGRAL</b>	Medidas dirigidas a promover la cultura de seguridad en el trabajo diario:
	1. Evaluar la cultura de seguridad 2. Formación en seguridad del paciente 3. Identificar errores en la práctica habitual (por los profesionales) 4. Establecer alianzas con la dirección de la institución para la mejora de la seguridad 5. Aprender de los errores

### 1.3.2.4 Infección del sitio quirúrgico

La incidencia de las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) es del 2 al 20% según la serie analizada<sup>202, 203</sup>. Su aparición conlleva una limitación de los beneficios potenciales de la cirugía, un aumento del coste de la hospitalización y una mayor estancia hospitalaria<sup>203, 204</sup>.

El índice del National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS)<sup>205,206</sup> de estratificación del riesgo y la influencia de los diferentes factores en la aparición de una ISQ ha establecido que los factores que tienen mayor influencia en el desarrollo de infección postquirúrgica son el estado preoperatorio del paciente, estratificado con el grado de riesgo anestésico de la American Society of Anesthesiologists (clasificación ASA), la duración de la intervención quirúrgica (aumenta el riesgo de infección de sitio quirúrgico si la intervención excede el percentil 75 del tiempo estándar estimado según la lista de procedimientos de la base de datos del NNIS) y el grado de contaminación de la infección, siendo éste último el principal factor de riesgo. Así podemos calcular el índice NNISS y correlacionarlo con el riesgo de IACS (Tablas 9 y 10).

**Tabla 9.** Índice NNISS

FACTOR DE RIESGO	CÁLCULO VALOR	PUNTUACIÓN NNISS
<b>Clasificación ASA</b>	< 3	0
	≥ 3	1
<b>Duración de La cirugía</b>	Tiempo < p75	0
	Tiempo > p75	1
<b>Grado de contaminación</b>	Limpia o Limpia-contaminada	0
	Contaminada o Sucia	1

**Tabla 10.** Riesgo de ISQ según índice NNISS

PUNTUACIÓN NNISS	RIESGO DE ISQ (%)
0	1
1	3
2	7
3	15

Referente a la etiología, ésta dependerá del tipo de cirugía y del lugar donde se lleve a cabo el procedimiento quirúrgico, además estará influenciada por el tratamiento antimicrobiano que esté recibiendo el paciente.

#### 1.3.2.5 Peritonitis

La peritonitis se caracteriza por la inflamación del peritoneo como consecuencia de la contaminación de la cavidad peritoneal por microorganismos o sustancias químicas irritantes. Puede clasificarse en primaria (sin foco identificable), secundaria y terciaria. La clínica es a menudo atípica, dando lugar a un retraso en el diagnóstico, sobre todo en pacientes sedados

##### a. Peritonitis primaria

Se define como peritonitis primaria o espontánea aquella infección de la cavidad peritoneal sin causa aparente y puede ocurrir tanto en adultos como en niños. Es poco frecuente (1-2%) y se observa básicamente en pacientes con ascitis, que presentan una infección peritoneal sin una causa evidente. Generalmente son monomicrobianas<sup>207</sup>.

##### b. Peritonitis secundaria

La peritonitis secundaria es la forma más frecuente de peritonitis y es el resultado de la contaminación peritoneal debida a la colonización o la infección de un órgano intraabdominal, ya sea por la perforación de una víscera hueca, el drenaje de un absceso de un órgano sólido o el escape de fluido contaminado a través de una anastomosis o fistula. La peritonitis debida a la perforación de una víscera hueca es el tipo de infección intraabdominal que con mayor frecuencia atiende el cirujano<sup>208</sup>.

En cuanto a su etiología, son polimicrobianas y mixtas. En las peritonitis secundarias de adquisición nosocomial predominan como agentes causales los aerobios y facultativos con disminución del porcentaje de *Escherichia coli* a favor de *Enterobacter spp.* Se aíslan gérmenes no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y predominan, en relación a las anteriores, los aislamientos de *Enterococcus spp* y levaduras (*Candida albicans* y *Candida glabrata*)<sup>209</sup>.

### c. Peritonitis terciaria

La peritonitis terciaria es un síndrome complejo de definir. Se trata de una respuesta inflamatoria sistémica con disfunción orgánica causado por un estado de inflamación peritoneal que persiste después de 48 horas de un tratamiento aparentemente adecuado de una peritonitis secundaria<sup>210</sup>.

Los microorganismos predominantes son los bacilos gramnegativos, más frecuentemente *Enterobacter* spp. y patógenos nosocomiales multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*), así como enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Dentro de los grampositivos es frecuente el aislamiento de *Enterococcus faecium* (en ocasiones resistentes a vancomicina) y *Staphylococcus* spp<sup>209</sup>. Un patógeno frecuente causante de peritonitis terciaria posquirúrgica es *Candida*, predominando las especies no albicans. El aislamiento de *Candida* en el líquido peritoneal se asocia claramente con un peor pronóstico de la peritonitis nosocomial, llegando la mortalidad en algunas series hasta un 41%<sup>211</sup>.

## 1.4 INMUNOMODULACIÓN Y SEDOANALGESIA

El organismo humano posee un sistema inmune complejo, que consiste en una organización de células y moléculas con roles especializados en la defensa contra las infecciones. Para hacer frente a los agentes patógenos, el organismo puede poner en marcha mecanismos que tienden a combatir o evitar la invasión de los agentes patógenos y que están presentes en el organismo de forma natural (inmunidad innata) y mecanismos inmunitarios específicos, que se basan en el reconocimiento de los antígenos localizados en la superficie del patógeno o de las toxinas generadas por ellos (inmunidad adquirida)<sup>212</sup>.

Los factores del huésped implicados en la severidad y el desarrollo de la IACS son múltiples. Entre ellos, se ha implicado la alteración del estado de la inmunidad basal y adquirida, que a su vez provoca una disminución de la resistencia a la infección en el huésped. Los agentes inmunosupresores tipo esteroides, quimioterapia y radioterapia se asocian a altas tasas de IACS con un pobre pronóstico vital<sup>213, 214</sup>.

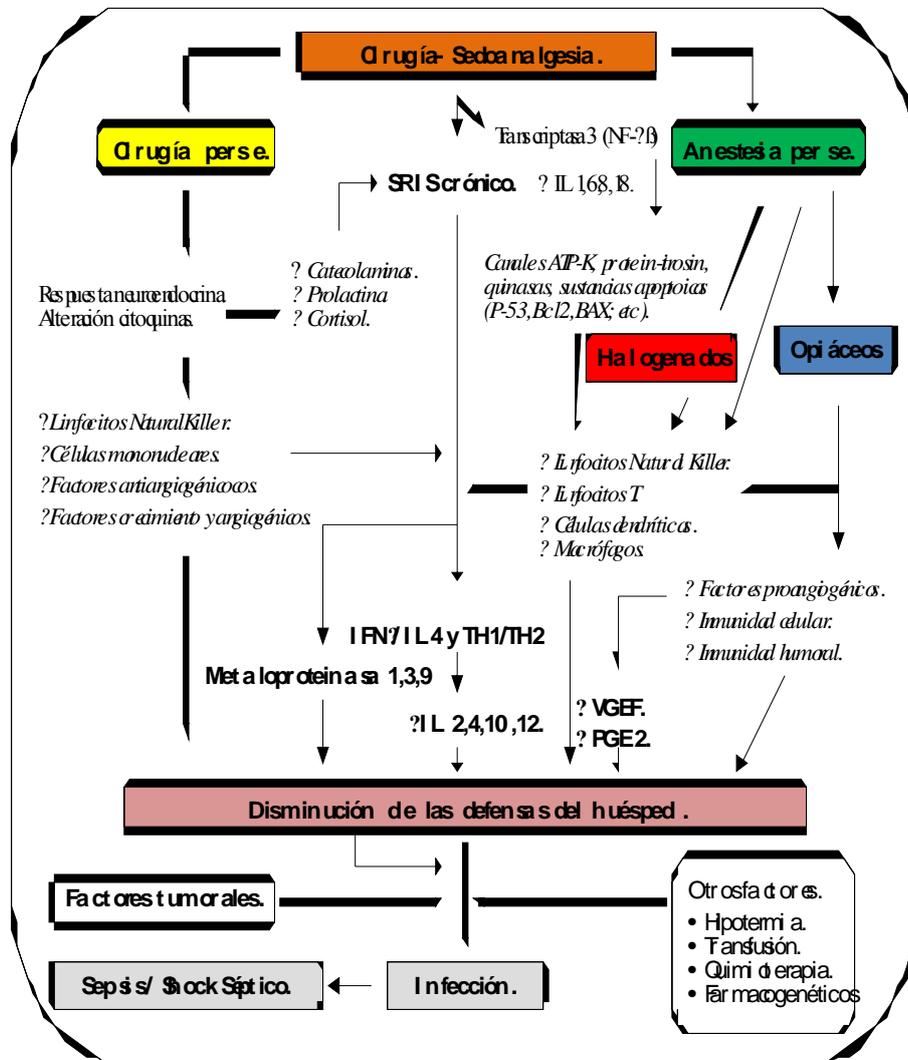
Los fármacos anestésicos (hipnóticos y analgésicos) pueden modificar las funciones celulares inmunes a través de varios mecanismos no bien conocidos en el momento actual<sup>215</sup>. Estos efectos, que pueden ser breves y reversibles durante el acto anestésico, adquieren potencialmente una mayor trascendencia cuando dichos fármacos se emplean de forma más prolongada, como ocurre durante la sedación prolongada de pacientes críticos. En este sentido, el estudio de Helmy et al<sup>216</sup> pone en evidencia que los diferentes fármacos hipnóticos pueden producir alteraciones inmunológicas proinflamatorias o antiinflamatorias. La trascendencia durante su utilización prolongada en la sedación de pacientes críticos pudiera ser importante, pero no existen estudios clínicos que demuestren que el uso específico de algún fármaco analgésico o hipnótico tenga impacto en la supervivencia de los pacientes, por lo tanto, se desconoce su importancia clínica real. La posible excepción a esta generalización son los fármacos agonistas  $\alpha_2$ -adrenoceptores, que pueden mejorar la función inmune y los resultados, incluyendo mortalidad, en sepsis<sup>217</sup>.

Aunque el posible efecto inmunomodulador de los fármacos sedoanalgésicos no es bien conocido y puede estar subestimado en la actualidad, es importante ponerlos de

manifiesto debido a que la alteración de la respuesta inmune estaría implicada en el desarrollo de patologías y complicaciones que afectan al paciente gravemente enfermo, e incluso podría alterar el curso de otros procesos inflamatorios como el SDRA, el FRA, el delirio, así como las alteraciones de la coagulación, agravando su situación e incrementado la mortalidad<sup>218</sup>.

El conocimiento actual del empleo de sedoanalgesia en el paciente crítico postquirúrgico y su correlación con estados de inmunosupresión se expone en la siguiente figura (Figura 2)<sup>219</sup>:

**Figura 2.** Sedoanalgesia en el paciente crítico postquirúrgico e inmunosupresión



Por tanto, las formas de aplicar la sedoanalgesia inciden en el pronóstico de estos pacientes, y malas prácticas en este campo se han asociado a prolongación del tiempo de ventilación mecánica, facilitación de infecciones, mala adaptación al respirador, desarrollo de delirio e incluso consecuencias a largo plazo como las situaciones de estrés postraumático.

Por todo ello, es necesario conocer la repercusión de los distintos fármacos empleados en la sedoanalgesia sobre el sistema inmune.

#### 1.4.1 Hipnóticos e inmunidad

##### 1.4.1.1 Propofol

El papel del propofol en la inmunidad ha sido analizado en distintos estudios describiéndose que altera la producción de interferón- $\gamma$ , factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL-1b e IL-6) y la quimiotaxis de los macrófagos y que puede contribuir a la alteración de la fagocitosis de los neutrófilos realizada por *E. coli* y *S. aureus*. De esta manera, el propofol desempeña un papel antiinflamatorio mediante la alteración de la respuesta inmune innata<sup>220</sup>.

Por otro lado, el propofol inhibe competitivamente la unión del antígeno de función linfocitaria-1 (LFA-1) a la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en las células T y suprime la proliferación de células T y la producción de IL-2. También se ha puesto de manifiesto que el propofol reduce el número de células natural killer (NK) en modelos animales<sup>221</sup>.

Es importante considerar que la formulación de propofol con intralipid puede contribuir a la inmunosupresión. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que el propofol es el único anestésico que no promueve la inmunosupresión perioperatoria<sup>222</sup>.

##### 1.4.1.2 Benzodiacepinas

Las BZDs presentan un perfil inmunosupresor similar al propofol, a través de la inhibición de la respuesta inmune innata, relacionándose con esta alteración el aumento

de la mortalidad por infección en modelos animales<sup>220</sup>. En referencia a la inmunidad adquirida se requieren estudios para valorar la afectación por parte de las benzodiazepinas.

Pandharipande<sup>217</sup> pone de manifiesto que la sedación con loracepam conlleva un aumento de la mortalidad en pacientes sépticos en comparación con dexmedetomidina.

A diferencia del propofol, el midazolam no influyen significativamente en la proliferación de células T y producción de IL-2<sup>221</sup>.

#### 1.4.2 Relajantes musculares e inmunidad

Los relajantes musculares no se han asociado con alteración del sistema inmune.

#### 1.4.3 Opioides e inmunidad

Existe una gran controversia en cuanto a la posibilidad de que los opioides produzcan inmunosupresión, que, en parte, podría deberse a las diferentes funciones que desempeñan en función de la vía de administración, dosis, tipo de enfermo, etc<sup>223</sup>. De la misma manera que existen estudios que relacionan la opioides e inmunosupresión en pacientes críticos y el consecuente desarrollo de infecciones<sup>224</sup>, también hay ensayos que indican que el uso de opioides, como la morfina, no se relaciona con la inmunosupresión ni con un mayor riesgo de sepsis<sup>225</sup>.

Acorde con la teoría de la relación inmunosupresión y opioides, Beilin<sup>226</sup> puso de manifiesto que la inhibición de la inmunidad dependiente de los opioides depende de si se administran por vía sistémica o epidural, ya que son menores la supresión de la proliferación de linfocitos y la atenuación de la respuesta proinflamatoria en el postoperatorio en aquellos pacientes que emplearon la epidural. El mismo estudio refleja que los opioides inhiben tanto la inmunidad humoral como la celular en humanos e incrementan la angiogénesis en condiciones basales, de la misma manera que in vivo pueden mejorar la resistencia tumoral cuando coexisten con un dolor postoperatorio agudo.

La acción de los opioides (opiáceos exógenos y los péptidos opioides endógenos) sobre el sistema inmune es muy variable. Dependiendo del fármaco empleado se puede ocasionar una inmunosupresión o un aumento de la actividad del sistema inmunitario o resultar indiferente. La diversidad de efectos sobre el sistema inmune que pueden tener los distintos opioides se refleja en que fentanilo y morfina causan inmunosupresión; por otro lado, tramadol aumenta la actividad NK, la proliferación de linfocitos y la producción de IL-2; mientras que la buprenorfina no tiene. En la tabla 11 podemos observar el efecto de los distintos opiáceos en la función de las células NK<sup>227, 228, 229</sup>.

**Tabla 11.** Influencia de los diferentes analgésicos tipo opiáceos en la función de las células Natural Killer

OPIACEOS.	Estudios in vitro. Series celulares.		Estudios in vivo. Series celulares.			
	Animales.	Humanos.	Animales.		Humanos.	
			No Cirugía	Si Cirugía	No Cirugía	Si Cirugía
<b>Morfina.</b>	=, ↓	=, ↓	=, ↓	↑, =, ↓	↑, =, ↓	=, ↓
<b>Fentanilo.</b>	¿	¿	=, ↓	↓, ↑	=, ↑	=, ↓
<b>Remifentanilo.</b>	¿	¿	↓	¿	=	¿
<b>Sufentanilo.</b>	¿	¿	↓	¿	¿	↓
<b>Meperidina.</b>	↓	¿	¿	¿	¿	=
<b>Metadona.</b>	=, ↓	=, ↓	=, ↓	¿	=, ↓	¿
<b>Buprenorfina.</b>	¿	¿	=, ↓	=, ↑	¿	¿
<b>Tramadol.</b>	¿	¿	=, ↑	↑	¿	↑

↑: Aumento. ↓: Disminución. = : Efectos neutros. ¿ : Datos no disponibles.

El opiáceo que ha sido objeto de un mayor número de estudios hasta el momento es la morfina. Son múltiples los ensayos realizados sobre su papel en la inmunidad describiéndose su papel inhibitorio sobre los mecanismos de activación de la respuesta inmune, alterando la funcionalidad de las células NK, la proliferación linfocitaria y la capacidad fagocítica de polimorfonucleares y monocitos<sup>230</sup>. El cambio de predominio en los linfocitos Th2 inducido por la morfina tiene una gran importancia en el paciente

crítico, ya que se asocia a un aumento de las infecciones por microorganismos intracelulares<sup>218</sup>.

Sin embargo, no todos los opioides han sido estudiados con profundidad. Son pocos los trabajos en referencia a las propiedades inmunomoduladoras del remifentanilo, constatándose además la discordancia en sus resultados. Por un lado, Cronin<sup>231</sup> concluye que el empleo de remifentanilo no se asocia con una disminución de la actividad de las células NK en voluntarios sanos. Frente a esta aseveración, Sacerdote<sup>232</sup> afirma que el remifentanilo induce una supresión significativa de algunas respuestas de la inmunidad celular, provocando una reducción significativa tanto de la actividad NK como en la linfoproliferación tras 30 minutos de infusión del fármaco.

En la actualidad se desconocen los mecanismos moleculares por los cuales los opioides ejercen efectos inmunomoduladores<sup>233</sup>, si bien se ha sugerido que la inmunosupresión inducida por éstos puede ser medida tanto de manera directa a través de interacciones con células del sistema inmune como de modo indirecto a través del SNC<sup>234, 235</sup>.

Entre los emplazamientos o mecanismos a través de los cuales los opioides pueden modular la respuesta inmune, se ha sugerido que pudiera ser mediada por receptores opiáceos, por activación de receptores periféricos en inmunocitos o por receptores centrales que activan al sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal.<sup>235, 236</sup> Los opioides a altas dosis atenúan la respuesta neuroendocrina y metabólica, y se postula la existencia de importantes interacciones con el sistema inmune.

El papel o importancia de la modificación de la respuesta inflamatoria y la alteración del estado inmunitario es menos evidente, en la medida que la respuesta inicial se asocia a alteraciones de la producción de citocinas proinflamatorias por monocitos circulantes<sup>237</sup> o una alteración de la expresión del antígeno leucocítico humano DR del complejo principal de histocompatibilidad II<sup>238</sup>, junto a disfunción de la respuesta de células inmunológicas, como las células T, macrófagos, Natural Killer y neutrófilos, así como un marcado aumento de la apoptosis linfocítica<sup>239</sup>. El mecanismo inmunosupresor pudiera ser dependiente de la cascada del óxido nítrico<sup>240</sup>. Recientes

trabajos han puesto de manifiesto la importancia de los receptores opioides no clásicos (NOP) en el desarrollo de inflamación, sepsis e inmunidad<sup>241, 242</sup>.

Hay diversos estudios que sugieren la posibilidad de que los opioides actúen como citocinas, principal herramienta de comunicación del sistema inmune. Las principales características de las citocinas son compartidas por los opioides<sup>243</sup>:

- 1) Producción por las células inmunes, con sitios de acción paracrino, autocrino, y endocrino.
- 2) Redundancia funcional, según la cual múltiples sustancias pueden ocasionar similares efectos funcionales
- 3) Pleiotropía, mediante la cual una sustancia es capaz de unirse a diversos receptores
- 4) Capacidad de actuar como mediadores intercelulares.

El efecto inmunosupresor de los opioides se manifiesta tanto a nivel central como periférico. El mecanismo central que media la inmunosupresión a nivel periférico involucra tanto al sistema nervioso autónomo como al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>244</sup>. Debido a que el SNC está poblado predominantemente por astroglia y microglia, que tienen propiedades de las células inmunitarias, es posible que algunos de los efectos sobre el SNC de los opioides impliquen interacciones como citoquinas con las células gliales<sup>245</sup>.

El papel en la respuesta inmune desarrollado por los distintos receptores centrales de los opioides es variable<sup>244, 246</sup>. De esta manera los efectos de los distintos receptores son:

- Receptor opioides mu ( $\mu$ ): Reducción de la actividad NK (central), reducción de la fagocitosis de los macrófagos (central), inhibición de la proliferación de células T (central) e inhibición de la liberación de óxido nítrico (periférico)
- Receptor opioide delta ( $\delta$ ): Aumento de la actividad NK (central), aumento de la respuesta humoral (dependiente de MOR), reducción de la respuesta celular formadora de placa.

- Antagonista receptor opioide delta: A dosis bajas inhibición. Reacción de hipersensibilidad retardada.
- Receptor opioide kappa ( $\kappa$ ): Marcada supresión de la respuesta humoral.
- Antagonista receptor opioide kappa ( $\kappa$ ): Aumento de la respuesta celular formadora de placa y reducción de la respuesta humoral (dependiente de MOR).

El uso crónico de opioides se ha relacionado con un aumento del riesgo de infecciones oportunistas. Varios estudios en animales sugieren que la retirada de los opiáceos inducen un estado de inmunosupresión que aumentarían el riesgo de infección<sup>247, 248</sup>, y por tanto, la modificación de la inmunomodulación pudiera ser responsable de parte de las complicaciones infecciosas nosocomiales en las unidades de críticos. Sin embargo, trabajos recientes, como el de Rittner<sup>249</sup>, han puesto de manifiesto que frente a los resultados in vitro y con modelos animales, no existe evidencia suficiente para afirmar que los opioides inducen complicaciones infecciosas clínicamente relevantes en los pacientes. Sin embargo, el mismo estudio advierte de la necesidad de interpretar estos resultados de manera cautelosa, ya que pocos ensayos realizados tienen un diseño adecuado. De esta manera, si se demuestra que la supresión inmune inducida por los opioides es clínicamente relevante, los antagonistas selectivos de receptores opioides periféricos serían muy útiles.

En definitiva, existe una gran controversia en cuanto al papel de los distintos opioides en cuanto a su influencia sobre la inmunidad.

#### 1.4.3.1 Opioides e inmunidad en pacientes oncológicos

La patología oncológica es un problema de salud pública complejo caracterizado por su alta prevalencia e incidencia. El uso de los diferentes fármacos opioides año tras año sufre un incremento exponencial en cuadros de dolor crónico benigno y maligno<sup>250</sup>. Muchos de sus efectos primarios en los sistemas orgánicos son diversos, complejos y no se conocen por completo<sup>244</sup>.

Los potenciales resultados y efectos a largo plazo de la sedoanalgesia en el campo de la anestesiología y medicina crítica es un campo de creciente interés e importancia, especialmente tras cirugía oncológica<sup>251, 252</sup>. Se postula que las diferentes técnicas anestésicas y/o analgésicas pudieran influir en las tasas de infecciones quirúrgicas, recurrencia del cáncer, dolor crónico postquirúrgico, necesidad de transfusión de hemoderivados, episodios de isquemia cardiaca, isquemia neurológica y disfunción cognitiva en ancianos y neonatos<sup>253</sup>. Los posibles mecanismos por los que la sedoanalgesia en el paciente crítico favorecería la presencia de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud de una forma clásica son por una prolongación a la exposición de diversos factores de riesgo, presencia de microaspiraciones, alteraciones en la microcirculación y de la motilidad gastrointestinal<sup>251</sup>.

Existe una estrecha relación entre cáncer, inflamación, sepsis e inmunidad<sup>254</sup>. Dicha relación se fundamenta en la interacción que se produce entre las células inflamatorias mediante diversas citoquinas. Un estado de inmunosupresión puede estar influido por la propia patología de base, las técnicas quirúrgicas, anestésico-analgésicas, quimio y radioterapia empleadas.

Como hemos comentado, el cáncer es una patología con una íntima relación con el sistema inmune. El cáncer genera un estado de inmunosupresión que conlleva que el enfermo oncológico presente un incremento en el riesgo de padecer cuadros infecciosos. De la misma manera, parece existir una relación inversa, de modo que la inmunosupresión aumentaría el riesgo de patología oncológica<sup>255</sup>. Diversos estudios muestran claramente datos contradictorios con relación a la acción inmunológica de los opioides en el perioperatorio<sup>256, 257</sup>. El trabajo de El Solh et al<sup>256</sup> hallan que la administración de morfina en pacientes sometidos a revascularización coronaria se asocia a un riesgo aumentado de neumonía nosocomial. Por el contrario, el grupo de Spies et al<sup>257</sup> indican que bajas dosis de morfina protege del desarrollo de neumonía nosocomial tras cirugía oncológica.

Recientes trabajos han puesto de manifiesto que la evidencia actual referente a modelos preclínicos, voluntarios sanos y quirúrgicos sugiere que la inmunidad antitumoral protectora se ve afectada en grado variable por diferentes opioides influyen de forma variable. No obstante, los datos reales reportados de los pacientes oncológicos

no son definitivos y, en consecuencia, no es posible realizar en la actualidad recomendaciones concretas. Por ello, sugieren la realización de nuevos estudios para evaluar los resultados clínicos de los opioides y que se usen de manera racional en los pacientes oncológicos<sup>258</sup>.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las IACS en el paciente crítico conllevan un alto riesgo para el paciente y un enorme coste para la sociedad. Las publicaciones referentes a la compleja epidemiología de la IACS resultan dispares en sus resultados, sobre todo en las UCC donde son numerosos los factores que determinan su aparición. De ahí el interés de conocer los aspectos más relevantes y cuantificar los niveles endémicos de la IACS en las diversas unidades de medicina intensiva y/o UR de cada hospital. Estos datos de referencia permitirán la investigación de problemas, adopción de medidas preventivas y posterior evaluación de las mismas.

Hoy en día, se consideran a las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios como errores prevenibles en su mayoría. Según estimaciones del *Institute of Medicine*, hasta 100.000 pacientes podrían fallecer debido a errores médicos. A excepción de urgencias, pocos servicios son tan complejos como las UCC. Los diversos sistemas de notificación de incidentes muestran que las infecciones son errores clave tanto por su número como por su impacto y las que desarrollan los pacientes críticos pueden suponer hasta el 20–25% del total de infecciones nosocomiales. El hecho de que los pacientes críticos presenten una mayor susceptibilidad, sumada a la frecuente alteración de sus barreras defensivas por dispositivos invasivos, en un ambiente con numerosas oportunidades de transmisión cruzada y con un ecosistema seleccionado han justificado durante mucho tiempo esas cifras. El obsoleto concepto médico de inevitabilidad de la IACS intra-UCC se ha transformado en un conocimiento que una gran mayoría son prevenibles y que las políticas para reducir su impacto en nuestras unidades debe ser objetivo prioritario.

Los factores del huésped implicados en el desarrollo y gravedad de forma pragmática pueden categorizarse como intrínsecos y extrínsecos. Son factores intrínsecos los que dependen de las condiciones del enfermo y por tanto no modificables, mientras que los factores extrínsecos son aquellos dependientes del medio que rodea la actitud terapéutica. La prevención de estas debe basarse en educación y preparación del personal sanitario, para asegurar que se apliquen las intervenciones de mayor evidencia y menor dificultad de implantación y coste. Por su número e impacto, los esfuerzos para prevenir la IACS en el paciente crítico se centrarán en la neumonía asociada a ventilación mecánica y bacteriemia relacionada con catéter.

Los factores del huésped implicados en la severidad y el desarrollo de la IACS son múltiples. Entre ellos se ha implicado el estado de inmunidad basal y adquirida, que a su vez provoca una disminución de la resistencia a la infección en el huésped. Los agentes inmunosupresores tipo esteroides, quimioterapia y radioterapia se asocian a altas tasas de infección nosocomial con un pobre pronóstico vital. Las formas de aplicar la sedoanalgesia inciden en el pronóstico de estos pacientes, y malas prácticas en este campo se han asociado a prolongación del tiempo de ventilación mecánica, facilitación de infecciones, mala adaptación al respirador, desarrollo de delirio e incluso consecuencias a largo plazo como las situaciones de estrés postraumático.

El descubrimiento y desarrollo de sustancias modificadoras de las respuestas biológicas ha sido siempre de interés práctico, un grupo de sustancias con estas características son los opioides. Estos compuestos farmacológicos pueden alterar las funciones inmunológicas mediante su unión a receptores de opioides en células del sistema inmune, o en forma indirecta al activar receptores de opioides en el sistema nervioso central. Los linfocitos, Natural Killer y macrófagos son muy sensibles a la acción opioide; los agonistas opioides se pueden unir a receptores opioides del tipo m, k, y d sobre la superficie de dichas células, y por consecuencia, alterar sus funciones inmunológicas y de esta forma incrementar la susceptibilidad de los organismos a enfermedades infecciosas y cáncer. Existe también un aspecto prometedor en la actividad inmunoreguladora de estos compuestos. Si bien algunos opioides son inmunosupresores también se ha observado que otros tienen la capacidad de estimular la respuesta inmune de los individuos, sin embargo, los opioides disponibles actualmente son peptídicos y presentan algunas desventajas que incluyen su rápida degradación y su bajo potencial para cruzar la barrera hematoencefálica, lo cual limita sus aplicaciones clínicas. Por el contrario, los agonistas opioides no peptídicos han demostrado superar las principales desventajas de los opioides peptídicos ya que son altamente selectivos, potentes, y resistentes a la proteólisis. Además, se ha demostrado su utilidad como analgésicos no inmunosupresores. Los agonistas opioides no peptídicos podrían servir como agentes inmunoterapéuticos de uso potencial en el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer. Además, el conocimiento de los mecanismos mediante los cuales los opioides producen efectos directos en el sistema inmunológico, podría permitir el descubrimiento, diseño y síntesis de nuevos opioides

que tengan no sólo propiedades analgésicas, sino capacidades inmunomoduladoras específicas.

## 2.2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En pacientes críticos postquirúrgicos las infecciones asociadas a cuidados de la salud constituyen un problema de salud importante asociado a diversos factores de riesgo clínicos, instrumentales y farmacológicos de sedoanalgesia, como la infusión de remifentanilo.

### 2.2.1 Objetivo general

Estimar la magnitud de la infección nosocomial y analizar los posibles factores de riesgo asociados a IACS entre los pacientes ingresados en una Unidad de Reanimación postquirúrgica tratados con analgesia basada en el opiáceo remifentanilo en un espacio de tiempo superior a 96 horas.

### 2.2.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia y el tipo de IACS en la cohorte de estudio.
2. Determinar los factores de riesgo asociado a IACS de tipo clínico, instrumental y de procedimientos de sedoanalgesia
3. Evaluar si el cese de la infusión con remifentanilo se asocia a cambios en la tasa de IACS en la población de estudio.
4. Estudiar los cambios que puedan existir en la tasa de IACS durante y tras el cese de la infusión de remifentanilo en los pacientes de la cohorte de estudio con patología oncológica.
5. Valorar la mortalidad en los pacientes ingresados en la UR, determinando factores de riesgo asociado.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

### 3.1 ÁMBITO ESPACIAL Y TEMPORAL DEL ESTUDIO

La presente investigación se ha realizado en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica, dependiente de la Unidad de Gestión Clínica del Bloque Quirúrgico y del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería, tras la aprobación del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Almería. Los datos de la presente investigación fueron procesados de manera anónima.

El Complejo Hospitalario Torrecárdenas (HTC) de Almería se trata de un centro asistencial del Sistema Nacional de Salud de tercer nivel con acreditación docente, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud (SAS), con 906 camas y 14 quirófanos según el Contrato Gestión del 2011. La población asignada a dicho complejo es de aproximadamente 450000 habitantes. En el momento actual, el número de camas de Cuidados Críticos asignadas al Servicio de Anestesiología-Reanimación en todo el complejo hospitalario es de 6.

El HTC constituye el vértice de la Atención Especializada de la provincia de Almería, siendo el centro de referencia para el Hospital Comarcal de Huerca Overa y la Empresa pública Hospital del Poniente del Ejido, y para los tres distritos de Atención Primaria (Poniente de Almería, Almería y Levante-Alto Almanzora) y las 20 zonas básicas de Salud que conforman el Área Sanitaria.

Los pacientes se reclutaron en el periodo comprendido entre 1/01/2010 al 1/7/2012. La actividad asistencial de la UR en ese periodo fue de 1072 ingresos. Las camas con las que contaba la UR en el período de estudio, estuvieron destinadas fundamentalmente a la atención de pacientes postquirúrgicos, y en mucha menor medida a patologías médicas.

La estancia media en la UR fue de 2,34 días, el porcentaje o índice de ocupación de 85,79% con un índice de rotación enfermo-cama de 26,57, la presión de urgencias de 20,65%, el porcentaje de mortalidad de 12,76% y el porcentaje de necropsias de 1,22%.

### 3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional prospectivo con periodos de seguimiento variables en función de la estancia del paciente. El objetivo inicial de la evaluación del paciente al ingreso consistió en identificar y tratar cualquier lesión potencialmente mortal. Se realizó de forma sistemática una valoración inicial (A, B, C, D) para establecer un control de la vía respiratoria, ventilación, circulación y balance de la situación neurológica. Posteriormente, tras la evaluación y estabilización del paciente, se inició una exhaustiva valoración secundaria por aparatos y diversas pruebas de imagen según la situación clínica del paciente. El seguimiento se realizó en el contexto de un sistema de vigilancia epidemiológico, para todos los pacientes admitidos en la UR con estancia superior a las 48 horas y hasta 48 horas tras ser dados de alta. Se cumplimentó en todos ellos las hojas de Valoración y Seguimiento del Paciente Postquirúrgico y la de Vigilancia Epidemiológica según protocolos aprobados por “*las Comisiones de Infecciones y de Calidad Asistencial*” del Hospital y de acuerdo con el Servicio de Anestesiología y Reanimación.

Los datos analizados en este trabajo, fueron recogidos por un grupo de médicos anesthesiólogos responsables de la UR y el Equipo de Vigilancia Epidemiológica de la IACS de la Unidad de Medicina Preventiva (UMP) del Hospital, teniendo en cuenta la información proporcionada por los laboratorio de hematología, bioquímica y microbiología, con revisión diaria de los mismos y por las visitas a la UR con examen de las historias clínicas y observación directa del paciente. Los criterios de IACS utilizados fueron los definidos por el Center for Disease Control and Prevention (CDC) en 2005. Si la recogida de información de la historia clínica planteaba dudas respecto al origen o localización de la infección, se realizaban consultas al responsable de la UMP.

### **3.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.**

#### 3.3.1 Población de referencia

Se consideró como tal la formada por todos los pacientes ingresados en la UR del HTC durante el periodo del 1/01/2010 a 1/7/2012.

#### 3.3.2 Población elegible

Constituida por todos aquellos pacientes ingresados en la UR durante el periodo de estudio que presentaban cualquier diagnóstico de ingreso y una analgesia endovenosa basada en el opiáceo remifentanilo durante al menos 96 horas. Los sujetos debían cumplir el criterio de inclusión de permanecer en tratamiento de forma continua con remifentanilo al menos durante 96 horas. No hubo ningún otro criterio para excluir a los pacientes, salvo exitus letalis durante el ingreso en la UR.

#### 3.3.3 Población de estudio.

Quedó configurada por los 102 pacientes pertenecientes a la población elegible.

### **3.4 VARIABLES RECOGIDAS. DEFINICIÓN Y MEDIDA.**

#### 3.4.1 Variables con información demográfico-administrativa

- **Edad:** Variable cuantitativa. Número de años completos que tiene el paciente en el momento de su ingreso al hospital.
- **Sexo:** Variable cualitativa dicotómica, hombres y mujeres.
- **Tiempo de Analgesia:** Variable cuantitativa que recoge el número de días que el paciente recibe remifentanilo en perfusión continúa.

- **Hipnótico:** Variable cualitativa. Indica si el paciente estuvo o no bajo efectos hipnóticos y el fármaco empleado en la sedación del mismo. Se codifica como:

0. *Ausencia de sedación.*

1. *Propofol.*

2. *Midazolam.*

- **Días Previo ingreso en UR:** Variable cuantitativa. Indica el número de días ingresado en el hospital previo al ingreso en UR.

- **Días en UR:** Variable cuantitativa. Indica el número de días ingresado en UR.

- **Días Posteriores ingreso en UR:** Variable cuantitativa. Indica el número de días ingresado en el hospital tras el alta médica en UR.

- **Tipo de Ingreso en UR:** Variable cualitativa dicotómica, urgente y programado.

- **Clasificación de la severidad de las enfermedades al ingreso:** Nivel A (*pacientes postquirúrgicos que requieren observación rutinaria postoperatoria, pero no cuidados intensivos de médicos y/o enfermería*). Nivel B (*pacientes médicos que requieren observación rutinaria postoperatoria, pero no cuidados intensivos de médicos y/o enfermería*). Nivel C (*Pacientes estables que requieren cuidados intensivos de médicos y/o enfermería*). Nivel D (*Pacientes inestables que requieren cuidados intensivos de médicos y/o enfermería y necesitan de frecuentes valoraciones y ajustes de tratamiento*). Nivel E (*Pacientes inestables que requieren cuidados intensivos de médicos y/o enfermería y necesitan de frecuentes valoraciones y ajustes de tratamiento por coma progresivo, shock o resucitación cardiopulmonar*).

- **Estancia Hospitalaria Global:** Variable cuantitativa; expresa la sumatoria de los días de estancia previa al ingreso en UR, estancia en UR y la estancia postingreso en UR.

- **Mortalidad Intra UR:** Variable cualitativa dicotómica que indica si sobrevivió a un resultado letal o no durante el ingreso en UR. Se trata de una variable resultado secundaria para los análisis bivariantes y multivariante de Cox

- **Mortalidad Hospitalaria global:** Variable cualitativa dicotómica que indica si sobrevino éxitus letalis o no durante todo el proceso asistencial.

3.4.2 Variables que aportan información relacionada con la infección asociada a cuidados de salud y uso de dispositivos médicos.

- **Nivel de gravedad al ingreso en la UR:** Se estimó mediante el Índice de Comorbilidades de Deyo-Charlson. Hace referencia al número de enfermedades graves que presenta el paciente, independientes del proceso motivo de ingreso. Se calculó al ingreso en la UR.

- **Score McCabe:** Variable cualitativa que referencia el pronóstico vital en cuatro categorías:

- Buen pronóstico
- Pobre pronóstico con una expectativa de vida superior a 6 meses.
- Fatal pronóstico con una expectativa de vida inferior a 6 meses.
- Expectativas de muerte durante el ingreso en la UR.

- **Clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists):** Variable cualitativa de cinco categorías que estima el riesgo anestésico:

- Clase I: Paciente saludable no sometido a cirugía electiva.
- Clase II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
- Clase III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.
- Clase IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
- Clase V: Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

- **Limitación esfuerzo terapéutico (LET):** Variable cualitativa dicotómica, que expresa la presencia de cualquier limitación en el tratamiento durante el ingreso en la Unidad de Reanimación.

- **APACHE II:** Variable cuantitativa basada en la clasificación de la Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, la cual es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para valorar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. Se realiza al ingreso en la unidad y a las 48 horas del ingreso.

- **APACHE-6:** Variable cuantitativa. Resulta de la tabulación de la variable apache II, posee como valores (1: < 10, 2: 11-15, 3: 16-20, 4: 21-25, 5: 26-30, 6: > 30).

**Tabla 12. Puntuación APACHE II**

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

\* Creatinina: Doble puntuación si FRA

- **Sonda urinaria:** Variable cualitativa dicotómica que define la presencia o no de sonda urinaria.

- **Días sonda urinaria:** Variable cuantitativa, define los días de utilización de sondaje uretral. Se codifica como cero la ausencia de sonda urinaria.

- **Catéter Venoso Central:** Variable cualitativa que recoge el empleo o no de catéter venoso central.
  
- **Días Catéter Venoso Central:** Variable cuantitativa que codifica el número de días que el paciente es portador de línea central (venas subclavia, yugular y femoral). Se codifica como cero la ausencia de catéter venoso central (CVC).
  
- **Respiración mecánica invasiva:** Variable cualitativa, empleo o no de ventilación mecánica invasiva.
  
- **Días respiración mecánica invasiva:** Variable cuantitativa, días que el paciente ha precisado ventilación mecánica. Se codifica como cero la ausencia de respiración asistida.
  
- **Uso de bloqueantes neuromusculares:** Variable cualitativa, empleo o no de relajantes neuromusculares.
  
- **Nutrición parenteral:** Variable cualitativa, empleo o no de nutrición parenteral.
  
- **Nutrición enteral:** Variable cualitativa, empleo o no de nutrición enteral.
  
- **Infección asociada a cuidados de salud al ingreso:** Variable cualitativa dicotómica, presencia o no de IACS de cualquier localización a ingreso en UR.
  
- **Peritonitis:** Variable cualitativa que recoge el tipo de especialidad quirúrgica. Se divide en tres categorías:
  - *Peritonitis primaria.*
  - *Peritonitis secundaria.*
  - *Peritonitis terciaria.*
  
- **Intervención quirúrgica:** Variable dicotómica que indica si se realizó o no cirugía durante el ingreso hospitalario.

- **Reintervención quirúrgica y número de reintervenciones:** Variables cualitativas que indican si se realiza o no reintervención quirúrgica y número de ellas realizadas por paciente.

- **Cirugía:** Variable cualitativa dividida en dos categorías: Cirugía urgente y cirugía programada.

- **Tipo de cirugía:** Variable cualitativa que recoge el tipo de especialidad quirúrgica. Se divide en seis categorías:

- *Urológica.*
- *Neuroquirúrgica.*
- *Cirugía General y Digestiva.*
- *Traumatología y Ortopedia.*
- *Vascular.*
- *Maxilofacial.*

- **Coma:** Variable cualitativa dicotómica que hace referencia al trastorno de conciencia de cualquier grado o nivel, bien farmacológico o de origen estructural.

De las siguientes variables, consideradas dicotómicas, se recogió su presencia o ausencia en el paciente al ingreso en la UR.

- **Comorbilidad respiratoria:** Historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o patología restrictiva de cualquier etiología.

- **Comorbilidad hemodinámica:** Historia de cardiopatía isquémica, valvular o cualquier patología estructural.

- **Comorbilidad Hepática:** Historia de alcoholismo crónico, infección por virus hepatotrofos, cirrosis o cualquier patología estructural hepática.

- **Comorbilidad Renal:** Considerada cuando se constataba en la historia clínica o cifras de creatinina superiores a 2,5 mg/dl.

- **Comorbilidad Neoplásica:** Presencia de patología oncológica y su etiología:

- *Urológico.*
- *Cerebral.*
- *Abdominal.*
- *Mama.*
- *Maxilofacial.*
- *Pulmón.*

- **Diabetes mellitus:** Cuando su presencia era recogida en la historia clínica o se observaban glucemias superiores a 200mg/dl en enfermos sometidos a fluidoterapia o tratamientos que pudieran producir aumentos en la glucemia.

- **Inmunosupresión:** Considerada cuando se reflejaba en la historia o cualquier paciente sometido a terapia inmunosupresora (radioterapia, quimioterapia, corticoides) o cuadro de inmunodeficiencia que afecten al sujeto.

3.4.3 Variables que aportan información relacionada con la infección asociada a cuidados de salud y complicaciones médicas durante el ingreso en la unidad de reanimación.

- **Disfunción hemodinámica:** Hipotensión de cualquier etiología a pesar de una correcta resucitación volumétrica, y necesidad de cualquier droga vasopresora.

- **Disfunción respiratoria:** Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto: Insuficiencia respiratoria aguda de causa no cardíaca, asociada a infiltrados alveolointersticiales bilaterales y difusos con una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg. Aspiración pulmonar: Considerada cuando se reflejaba en la historia clínica.

- **Disfunción Renal:** La insuficiencia renal aguda quedó definida por un aumento brusco en la cifra de creatinina plasmática (Cr. Pl.)  $\geq 2$  mg/dl (177  $\mu\text{mol/l}$ ) al ingreso en pacientes con función renal previa normal, o un aumento brusco en la cifra de Cr. Pl. ( $\geq 50\%$ ) en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) leve o moderada conocida (Cr. Pl.  $< 3$ ). También se incluyeron aquellos pacientes con un incremento evolutivo en la cifra de Cr. Pl.  $\geq 30\%$  sobre la cifra basal, durante el ingreso.

- **Disfunción Hepática:** Aumento de las cifras de transaminasas más de un 50% de los valores basales o aparición de encefalopatía hepática.
  
- **Disfunción hematológica:** Presencia de leucocitosis, leucopenia o desviación izquierda, trombocitopenia o coagulopatía subclínica con alargamientos moderados bien del INR, bien del TPTA.
  
- **Disfunción Multiorgánica:** Número de disfunciones de órganos durante el ingreso en UR.
  
- **Traqueotomía:** Considerada cuando se reflejaba en la historia.
  
- **Shock séptico:** Sepsis grave documentada que precisa de apoyo con fármacos vasoactivos.
  
- **Coagulopatía:** Se recogió cuando se constataba en la historia clínica.

#### 3.4.4 Variables referentes a la infección asociada a cuidados de salud.

- **Infección Asociada a Cuidados de Salud (IACS):** Variable dicotómica que toma los valores de presente o ausente durante la estancia del paciente en la UR, incluyendo las primeras 24 horas tras ser dado de alta de la UR. Se construyó, tras informatizar los datos, a partir de la información contenida en las posibles localizaciones de la IACS. Es la variable resultado principal para los análisis de regresión bivariante y multivariante.
  
- **IACS previo al cese de Remifentanilo:** Variable dicotómica que toma los valores de presente o ausente durante las 96 horas previas al cese de la perfusión endovenosa de remifentanilo en la UR. Se construyó, tras informatizar los datos, a partir de la información contenida en las posibles localizaciones de la IACS.
  
- **IACS tras cese de Remifentanilo:** Variable dicotómica que toma los valores de presente o ausente durante las 96 horas posteriores al cese de la perfusión endovenosa de remifentanilo en la UR. Se construyó, tras informatizar los datos, a partir de la información contenida en las posibles localizaciones de la IACS.

- **IACS en localizaciones específicas (neumonía, bacteriemia, infección de la herida quirúrgica e infección de vías urinarias):** Variables dicotómicas cada una de ellas, sus categorías son la presencia o ausencia. Cada variable se elaboró a partir de la información contenida en las cuatro posibles localizaciones de la IACS.

- **Microorganismos responsables de la infección:** Variable cualitativa. Se recogieron hasta dos microorganismos distintos para cada IACS de localización específica (neumonía, bacteriemia, infección de vías urinarias e infección de la herida quirúrgica).

- **Presentación de la Neumonía asociada a cuidados de salud:** Variable dicotómica, clasifica la neumonía en precoces ó tardías según los días desde el ingreso hasta la presentación del cuadro. Se considera precoz cuando acontece en los primeros 4 días del ingreso en la UR, considerándose tardía a partir de este momento. El diagnóstico de neumonía se definió independientemente del resto de infecciones de las vías respiratorias bajas. Para diagnosticarla se han incluido diversas combinaciones de signos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Normalmente, los cultivos de las secreciones respiratorias expectoradas por el paciente no son útiles para el diagnóstico pero sí para la identificación del agente y de su perfil de resistencias. Una neumonía debía cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. *Estertores o matidez a la percusión en la exploración física del tórax y alguno de los siguientes:*
  - a. *Fiebre superior a 38°C.*
  - b. *Leucocitosis superior a 10000 leucocitos/mm<sup>3</sup>.*
  - c. *Tos y expectoración purulenta con bacterias demostrables por Gram. 25 o más leucocitos y menos de 10 células epiteliales escamosas por campo utilizando un objetivo de bajo poder (x10).*
  
2. *El examen radiológico muestra un infiltrado nuevo o progresivo, consolidación, cavitación, o derrame pleural y alguno de los siguientes:*
  - a. *Comienzo de la expectoración purulenta o cambio en las características del esputo.*
  - b. *Aislamiento de organismos en el esputo.*

- c. Aislamiento de organismos en muestras obtenidas por aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia.*
- d. Aislamiento de virus o detección del antígeno en secreciones respiratorias.*
- e. Título único de anticuerpos diagnósticos (Ig M) o aumento de 4 veces en parejas de sueros (Ig G) para el agente.*
- f. Diagnóstico histopatológico de neumonía.*

- **Estancia previa a la IACS en una determinada localización específica (Neumonía, Bacteriemia e infección de vías Urinarias):** Variable cuantitativa. Recoge la estancia en días en la UR previa a la aparición de la IACS en una determinada localización específica. Se calculó a partir de la fecha de comienzo de la infección en una determinada localización específica y la fecha de ingreso en la UR.

#### 3.4.5 Variables referentes al uso de antimicrobianos.

- **Tratamiento antimicrobiano previo:** Variable cualitativa dicotómica.
- **Número de antimicrobianos por paciente:** Variable cuantitativa. Antimicrobianos dispensados en el hospital por paciente durante el ingreso en UR.
- **Antimicrobianos utilizados:** Variable cuantitativa. Antimicrobianos dispensados en el hospital durante el periodo de estudio. Se recogieron hasta 17 posibles antimicrobianos diferentes, pudiéndose dispensar hasta cualquier tipo y número de ellos a un mismo paciente. El protocolo de antibióticos durante el estudio se expone a continuación:

**Tabla 13.** Guía de tratamiento antibiótico en peritonitis.

	<b>SIN FACTORES DE RIESGO</b>	<b>CON FACTORES DE RIESGO</b>
<b>Comunitarias Leves.</b>	Amoxicilina -Clavulánico.	Cefotaxima + Metronidazol. Ceftriaxona + Metronidazol. Ertapenem.
<b>Comunitarias Graves.</b>	Cefotaxima + Metronidazol. Ceftriaxona + Metronidazol. Ertapenem.	Piperacilina – Tazobactan. Imipenem / Meropenem. Cefepime + Metronidazol +/-Ampicilina.
<b>Secundarias.</b>	Piperacilina – Tazobactan. Imipenem / Meropenem. Cefepime + Metronidazol +/-Ampicilina.	Piperacilina – Tazobactan + Aminoglucósido. (1). Imipenem / Meropenem + Aminoglucósido. (2). Tigeciclina + Aminoglucósido (3).  <i>1 y 2 valorar asociar Glucopeptido/Linezolid y Antifúngico.</i>  <i>3 valorar asociar Antifúngico.</i>
<b>Terciarias.</b>	Piperacilina-Tazobactan + Aminoglucósido + Glucopeptido o Linezolid + Antifúngico. Imipenem/Meropenem + Aminoglucósido + Glucopeptido o Linezolid + Antifúngico.  Tigeciclina + Aminoglucósido + Antifúngico +/- 2º Antipseudomonico.	
Se consideran factores de riesgo la presencia de edad > 65 años, Peritonitis evolucionada o de curso > 24 horas, Cirugía no resolutive y Comorbilidad: Insuficiencia (Cardiaca, hepática, renal), EPOC, Diabetes, Desnutrición.		

### 3.5 MÉTODOS DE ANÁLISIS.

#### 3.5.1 Procesamiento de los datos.

El procesamiento de los datos se llevó a cabo de manera anónima y siguiendo la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 en un ordenador portátil ACER® intel® Atom™ doble núcleo. Los datos recogidos y codificados, fueron introducidos en el programa gestor de bases de datos STATA 12.0 versión para Windows, desarrollado por *Stata Corp LP*. El estudio descriptivo, univariante se realizó con los programas estadísticos STATISTIX 12 y STATA 12.0. El texto, los gráficos, figuras y tablas se han diseñado utilizando el paquete de MICROSOFT® “OFFICE XP”

#### 3.5.2 Análisis descriptivo o bivariante de los casos de estudio.

Se realizó una estadística descriptiva inicial con el cálculo de las distribuciones de frecuencia de las variables cualitativas, y se calculó la media, el error estándar y las medidas de dispersión para las variables cuantitativas. Para conocer la frecuencia de IACS se calcularon las medidas de Incidencia Acumulada (IA) de neumonía, bacteriemia, infección del tracto urinario e infección de la herida quirúrgica, específica y según grupos de riesgo. También se halló la Tasa o Densidad de incidencia (DI) de infecciones, Tasas de infección tipo neumonía nosocomial asociadas a dispositivos de riesgo y la frecuencia de microorganismos aislados en las complicaciones infecciosas de la cohorte. Así mismo se calcularon las tasas de mortalidad global, por tipo de infección, aplicación de hipnótico, días de empleo de remifentanilo, por la clasificación APACHE II, ASA e índice de Comorbilidad de Deyo-Charlson. El denominador de esas tasas o densidades de incidencia de infección se componen de la suma de los días a riesgo de cada sujeto de la cohorte hasta la infección o exitus.

Para comparar la diferente distribución de las complicaciones infecciosas acontecidas durante el ingreso, como la infección nosocomial, sepsis, shock séptico y disfunción orgánica entre las variables recogidas y su posible asociación se utilizó el test de la “t” de Student o la prueba de Kruskal-Wallis si la distribución no seguía una distribución normal, para las variables cuantitativas, y el test de la Chi-cuadrado ( $J^2$ ) con corrección de Yates o el test de Fischer para las variables cualitativas.

Para detectar posibles interacciones se realizó un análisis estratificado de los factores de riesgo y el suceso a estudio según APACHE II, ASA e índice de comorbilidad, como indicadores de gravedad del paciente y utilizando la Chi cuadrado de Pearson en el análisis de estratos.

Como medida cruda de la magnitud de la asociación en variables cualitativas de dos categorías se utiliza la Odds Ratio y su intervalo de confianza (IC) al 95% de seguridad, por el método de Cornfield, o el método de Fisher, si el número de casos era pequeño.

Se ha admitido un nivel significativo del 5% para todos los test estadísticos utilizados, es decir, si la  $P$  es menor de 0,05 se asume que hay diferencias estadísticamente significativas en las series comparadas, con un 95% de confianza.

### 3.5.3 Test de U de Mann-Whitney

Se construyó un diagrama de frecuencias de la IACS de los cuatro días previos y de los cuatro días posteriores a la discontinuación de clorhidrato de remifentanilo para comprobar la normalidad de la variable cuantitativa en cada uno de los dos grupos. Se realizó el test de Levene para comprobar la homogeneidad de las varianzas entre los dos grupos, así como el test de Shapiro-Wilk para comprobar normalidad. Se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney ya que las variables cuantitativas no seguían una distribución normal en todos los casos y las varianzas eran significativamente distintas. La hipótesis ecológica (alternativa) establece que existen diferencias entre las medianas de los dos grupos considerados, sin presuponer cuál de las dos medianas es mayor que la otra, mientras que la hipótesis nula establece que no existen diferencias entre dichas medianas.

Tras asignación de rangos a cada dato y realizar su sumatoria de cada uno de los grupos, se calculó la suma de los rangos de los datos de cada uno de los grupos ( $R_1$  y  $R_2$ ) y los estadísticos  $U_1$  y  $U_2$  a partir de las siguientes fórmulas:

$$U_1 = n_1 \cdot n_2 + n_2(n_2 + 1) / 2 - R_2.$$

$$U_2 = n_1 \cdot n_2 + n_1(n_1 + 1) / 2 - R_1.$$

Se obtuvo el estadístico  $U_{cal}$  escogiendo el valor más grande entre  $U_1$  y  $U_2$ . Se comprueba la significación estadística del estadístico  $U_{cal}$  comparando este valor con el valor de un estadístico  $U_{crít}$  obtenido a partir de las tablas correspondientes. En los casos que  $U_{cal} \geq U_{crít}$  se acepta que las medianas son diferentes, mientras que si  $U_{cal} < U_{crít}$  se aceptaba que las medianas son iguales de las IACS pre-postcese de remifentanilo.

#### 3.5.4 Análisis multivariante de regresión logística para la variable IACS

Para determinar los factores de riesgo asociados a la variable IACS, se realizó un análisis de regresión logística multivariante mediante el modelo de “pasos adelante” con el método de Wald.

La estadística de la prueba de Wald se trata de una generalización de un estadístico  $t$  o  $z$ . Es una función de la diferencia entre la máxima verosimilitud del modelo (MLE) estimada por medio del likelihood ratio test, y su valor hipotético, normalizado por una estimación de la desviación estándar de la MLE. La expresión estadística es:

$$W = [p - P_0]^2 / [p(1 - p) / n].$$

Para un tamaño muestral ( $n$ ) lo suficientemente grande,  $W$  se distribuye como  $\chi^2$  con 1 grado de libertad

En este modelo las iteraciones finalizan cuando las estimaciones de los parámetros cambian menos de 0,001. Para la construcción del modelo se ha efectuado una primera selección de variables independientes introduciendo una a una las variables que en el análisis bivariante presentaron un nivel de significación  $\leq 0,25$  o aquellas que consideramos relevantes según la literatura médica, o posibles variables de confusión, independientemente del nivel de significación

El modelo se realizó en 4 pasos. En el primer paso incluyó sólo la variable “APACHE” ( $r^2=0,332$ ); el segundo incluyó además la variable “inmunosupresión farmacológica” ( $r^2=0,447$  tras 9 interacciones); en el tercero incluyó además la variable “días en la unidad de reanimación postquirúrgica” ( $r^2=0,588$  tras 10 interacciones) y el cuarto y último incluyó las variables “cirugía electiva vs urgente” ( $r^2=0,619$  tras 10 interacciones).

### 3.5.5 Análisis multivariante de regresión logística para la variable mortalidad

Se aplicó un análisis multivariante de regresión de Cox para determinar factores de riesgo asociados a la variable mortalidad. Se trata de un modelo de regresión aplicable al análisis de supervivencia que permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la tasa de incidencia de la variable resultado mortalidad. El modelo de riesgos proporcionales de Cox tiene en cuenta el tiempo en que el evento a estudio o variable dependiente ocurre, y permite analizar variables predictoras dependientes del tiempo, es decir variables que toman diferentes valores durante el seguimiento del sujeto, y también variables predictoras no dependientes del tiempo. El modelo de Cox está formado por el producto de dos términos. El primero  $h_0(t)$  depende exclusivamente del tiempo, mientras el segundo depende solo de las variables predictoras  $x$ , expresándose de la siguiente manera:

$$H(t) = h_0(t) (\beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k).$$

Donde:

- $h(t; X)$ , es la Tasa instantánea de riesgo de  $X$  y representa el riesgo de “fallecer” en el instante “ $t$ ”, de los sujetos que tienen un determinado patrón de valores  $x_1, x_2, \dots, x_p$  en las variables explicativas de  $x$  en ese instante  $t$ .
- $h_0(t)$ , es la función de riesgo de referencia o riesgo de base o “underlying hazard function”, que solo depende del tiempo, llamada así porque representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor cero en todas las variables explicativas.

La expresión anterior se puede transformar tomando logaritmos, en la siguiente:

$$\ln f(t)/h_0(t) = (\beta_1 x_1 + \delta + \beta_k x_k).$$

Lo que nos permite interpretar los coeficientes como estimadores del riesgo relativo. Hemos analizado por medio de la regresión logística la variable dependiente mortalidad en función de los Días de estancia en UR hasta la aparición del evento y construido un modelo explicativo para cada una de ellas con las variables independientes. Los supuestos de estos modelos de regresión de riesgos proporcionales, suponen que el efecto de las variables predictoras sobre la función de riesgos es log-lineal y la función  $h_0(t)$  es proporcional.

Para la construcción de los respectivos modelos se ha efectuado una primera selección de variables independientes introduciendo una a una las variables que en el análisis bivalente presentaron un nivel de significación  $\leq 0,25$  o aquellas que consideramos relevantes según la literatura médica, o posibles variables de confusión, independientemente del nivel de significación. Las variables cuantitativas se han introducido directamente mientras que las variables categóricas se han transformado en  $K-1$  variables o dummy variables utilizando el valor 0 como valor de referencia. La variable dependiente ha sido “Días de estancia en Unidad de Reanimación hasta el suceso a estudio”, considerando como suceso a estudio la mortalidad. Este primer análisis permite detectar interacciones multiplicativas entre dos variables y construir los correspondientes términos de interacción que introducidos originan el cambio significativo del signo en el logaritmo de la verosimilitud, y si este cambio es significativo, lo que revela la existencia de interacción, el término se mantiene en el modelo. A las variables cuya tasa de riesgo no es proporcional a lo largo del tiempo o variables tiempo dependientes, se les ha añadido un término de interacción con la variable “Días de estancia en la unidad hasta el suceso a estudio”, que se mantiene si este término es significativo. Se estimó el modelo inicial de referencia, o modelo con el máximo número de variables, como aquel que contenían las variables estadísticamente significativas, las variables confusoras, independientemente de su nivel de significación, y las variables tiempo dependientes con sus términos de interacción si estos eran

significativos. A partir del modelo de referencia se fueron construyendo todos los posibles modelos reducidos, como modelos anidados, excluyendo variables y valorando el impacto que la exclusión de esa variable tenía sobre el nuevo modelo. Esta comparación se efectuaba por medio del likelihood ratio test (estadístico G) que compara el modelo de referencia con el nuevo modelo. Si no se apreciaban diferencias estadísticamente significativas, se concluía que la variable no aportaba nada al modelo y era excluida del mismo. En la selección final, si dos modelos presentaban un valor similar se seleccionó aquel más preciso, cuyos coeficientes presentaban un intervalo de confianza más estrecho.

## **4. RESULTADOS**

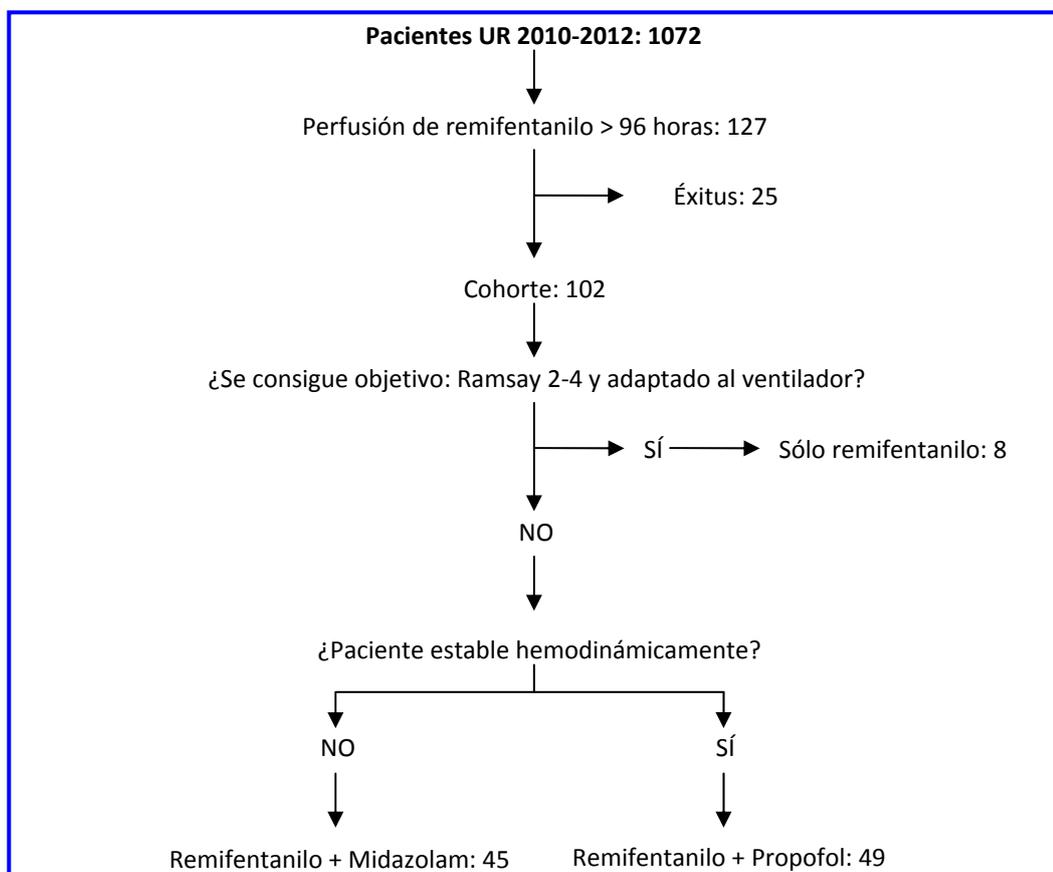
## 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

### 4.1.1 Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio

La actividad asistencial de la Unidad de Reanimación del Complejo Hospitalario Torrecárdenas desde 01/01/2010 al 01/07/2012 ha sido de 1072 ingresos. Las camas con las que contaba la UR en el período de estudio estuvieron destinadas fundamentalmente a la atención de pacientes postquirúrgicos y, en mucha menor medida, a patologías médicas.

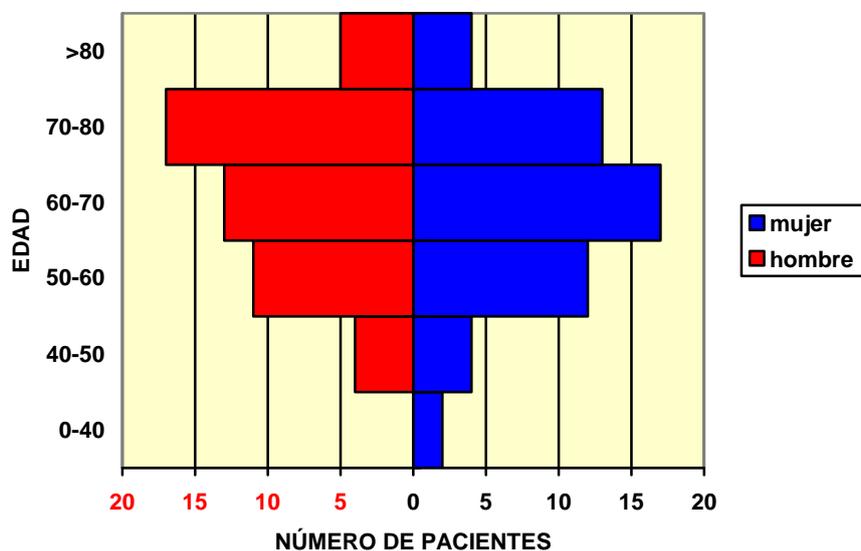
Cumplieron los criterios de inclusión descritos previamente 127 pacientes. Fueron excluidos 25 por éxitus letalis en la UR. En la figura 3, se recoge el diagrama de flujo de la cohorte a estudio.

**Figura 3.** Diagrama de flujo de la cohorte de estudio



La media de edad fue  $64,93 \pm 11,38$  años, con un 67,64% de la población mayor de 60 años. La estratificación de la población por sexos fue de 50 (49,02%) hombres y 52 (50,98%) mujeres. Su distribución por sexo y edad, se muestra en la siguiente pirámide poblacional global.

**Figura 4.** Pirámide poblacional de la cohorte de estudio

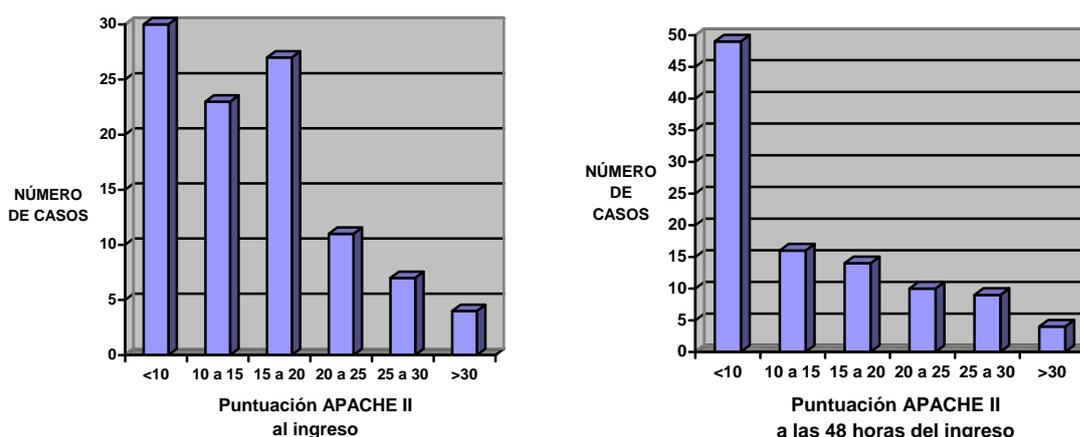


La distribución de los pacientes estratificados según su índice de riesgo intrínseco evaluado por la clasificación del índice de comorbilidad de Deyo-Charlson, McCabe, ASA (American Society of Anesthesiologist) y la clasificación de la severidad al ingreso se encuentran reflejadas en la tabla 14. Tan solo un 5,88 % (6 pacientes) de la cohorte no presentaron comorbilidad asociada.

**Tabla 14.** Índices de riesgo intrínseco evaluado mediante distintas clasificaciones

Clasificación ASA			Clasificación de McCabe		
	Nº	%		Nº	%
<b>I</b>	3	2,94	<b>Bueno pronóstico</b>	27	26,47
<b>II</b>	37	36,27	<b>Pobre pronóstico</b>	35	34,31
<b>III</b>	30	29,41	<b>Pronóstico fatal</b>	27	26,47
<b>IV</b>	32	31,37	<b>Expectativa de muerte</b>	13	12,75
Índice de comorbilidad de Deyo-Charlson			Clasificación de la severidad al ingreso		
Número de comorbilidades	Nº	%		Nº	%
<b>0</b>	6	5,88	<b>A</b>	1	0,98
<b>1</b>	23	22,55	<b>B</b>	12	11,76
<b>2</b>	22	21,57	<b>C</b>	48	47,06
<b>3</b>	15	14,71	<b>D</b>	30	29,41
<b>4</b>	18	17,65	<b>E</b>	11	10,78
<b>5</b>	8	7,84			
<b>6</b>	10	9,80			

**Figura 5.** Distribución de los casos según la puntuación APACHE II al ingreso y a las 48 horas del mismo.



Respecto a la clasificación APACHE II al ingreso, presenta una media de 15,26  $\pm$  7,53, y un rango de 6 - 42. La reevaluación del APACHE II a las 48 horas, mostraba una media de 13,81  $\pm$  7,94 siendo el rango de 5 - 39.

Las principales características clínicas de la cohorte se recogen en la tabla 15.

**Tabla 15.** Característica clínicas de los pacientes incluidos en la cohorte

CARACTERÍSTICAS	Nº	%	Duración	Rango
<b>Tipo de ingreso en UR</b> ✓ <i>Programado</i>	59	57,84%		
<b>Tipo de cirugía que motiva ingreso en UR</b> ✓ <i>Urgente</i>	43	42.16%		
<b>Reintervención</b> ✓ <i>Única</i>	58 29	56.88% 28.43%		
<b>Diabetes Mellitus</b>	42	41.17%		
<b>Nutrición</b> ✓ <i>Parenteral</i> ✓ <i>Enteral</i>	83 18	81.37% 17.65%		
<b>Fármacos empleados para la sedación</b> ✓ <i>Propofol</i> ✓ <i>Midazolam</i>	50 45	49.01% 44.12%	7,4 ± 4,93 13,53 ± 12,73	4 – 35 4 – 56
<b>Uso de bloqueantes neuromusculares</b>	70	6.86%		
<b>Traqueostomía</b>	25	24.51%		
<b>Reintubación</b>	28	27.45%		
<b>Limitación del esfuerzo terapéutico</b>	15	14.71%		
<b>Mortalidad</b> ✓ <i>Intra-UR</i> ✓ <i>Hospitalaria</i>	25 37	24.51% 36.27%		
Nº: Número de casos; %: Porcentaje; Duración, días: Media ± DE				

El tipo de patología que conllevó ingreso en la UR durante el período de estudio se muestra en la tabla 16. El 56,86 % procedía del servicio de Cirugía general y Aparato digestivo

**Tabla 16.** Tipo de patología que conllevó ingreso en la unidad de reanimación postquirúrgica durante el periodo de estudio.

<b>SERVICIO QUIRÚRGICO.</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Cirugía general y Aparato digestivo.</b>	58	56,86
✓ <i>Cirugía colorrectal.</i>	37	
✓ <i>Cirugía gástrica.</i>	6	
✓ <i>Cirugía hígato-bilio-pancreática.</i>	11	
✓ <i>Cirugía esofágica.</i>	4	
<b>Neurocirugía.</b>	20	19,61
✓ <i>Tumor primario cerebral.</i>	13	
✓ <i>Tumor metastásico cerebral.</i>	5	
✓ <i>Otras etiologías.</i>	2	
<b>Angiología y cirugía vascular.</b>	11	10,78
✓ <i>Aneurisma de aorta.</i>	8	
✓ <i>By-pass en cualquier localización.</i>	2	
✓ <i>Otras etiologías.</i>	1	
<b>Cirugía Maxilofacial.</b>	7	6,86
✓ <i>Neoplasia suelo de boca.</i>	3	
✓ <i>Absceso maxilofacial-mediatisinitis.</i>	4	
<b>Urología.</b>	4	3,92
✓ <i>Neoplasia vesical (cistectomia).</i>	2	
✓ <i>Neoplasia de próstata.</i>	1	
✓ <i>Otras etiologia.</i>	1	
<b>Traumatología y ortopedia.</b>	2	1,96
✓ <i>Fractura de cadera.</i>	1	
✓ <i>Politraumatismo.</i>	1	
<b>TOTAL.</b>	<b>102</b>	<b>100%</b>

La comorbilidad asociada la recogemos en los siguientes gráficos (Figuras 5-11).

Figura 6.  
COMORBILIDAD RESPIRATORIA

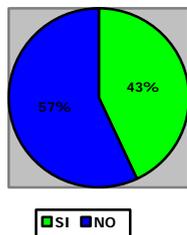


Figura 7.  
COMORBILIDAD HEMODINÁMICA

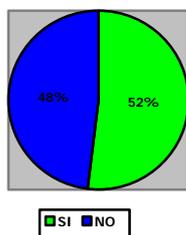


Figura 8.  
COMORBILIDAD RENAL

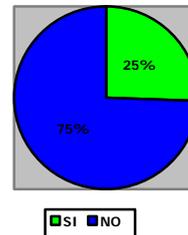


Figura 9.  
COMORBILIDAD HEPÁTICA

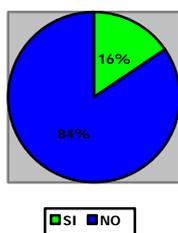


Figura 10.  
INMUNOSUPRESIÓN

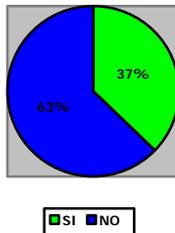
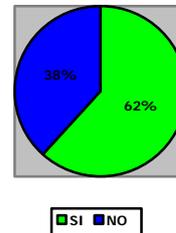
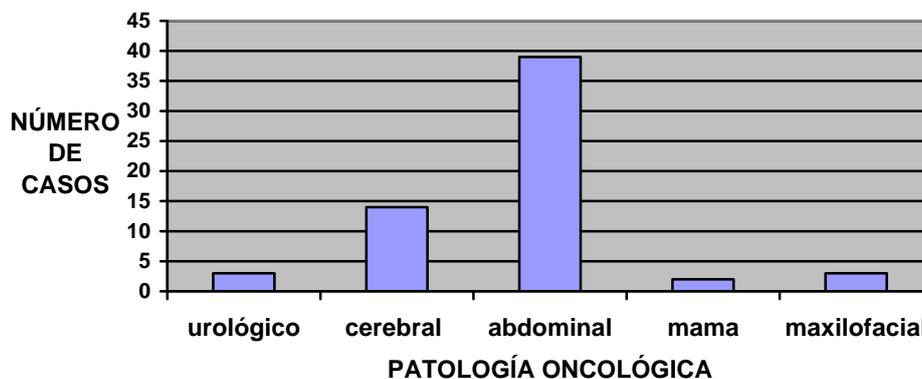


Figura 11.  
COMORBILIDAD NEoplásICA



El origen de la patología oncológica queda recogido en la figura 12. En el 63,93% (39) pacientes con patología oncológica, ésta tiene origen abdominal.

Figura 12. Tipo de patología oncológica que motivó el ingreso en la Unidad de Reanimación



La frecuencia de complicaciones médicas generales, tales como síndrome de distrés respiratorio del adulto, fracaso renal agudo, fallo hepático, coagulopatía y shock séptico acontecidas durante el período de hospitalización en la UR recogidas para nuestra cohorte se detalla en la tabla 17.

**Tabla 17.** Complicaciones médicas durante el ingreso en la Unidad de Reanimación.

<b>TIPO DE COMPLICACIÓN MÉDICA</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Shock séptico</b>	60	58,82
<b>Fracaso renal agudo</b>	49	48,04
<b>Coagulopatía</b>	33	32,35
<b>Síndrome de distrés respiratorio del adulto</b>	32	31,37
<b>Fallo hepático</b>	10	9,80

*Nº: Número de casos. %: Porcentaje de casos respecto a la cohorte.*

En la tabla 18 se exponen las principales características de forma individualizada de los pacientes de la cohorte que fueron éxitos durante el período de estudio.

**Tabla 18.** Características de los pacientes que causaron éxitos durante el periodo de estudio

NC	SEXO	EDAD	ASA	COMORBILIDAD.	DIAGNÓSTICO.	TI	COMPLICACIONES.
1 2011	Mujer	85	4	Cardiopatía (IAM). Hipertensión. Dislipemia. Insuficiencia renal. Diverticulosis.	Tumoración de colon sangrante.	6	Politransfusión. Coagulopatía. Shock hipovolemico. Hemorragia digestiva. Fallo renal.
2 2011	Mujer	83	4	Miastenia gravis. Obesidad mórbida. Cardiopatía (IAM). Neumonía comunitaria.	Perforación divertículo duodenal. Peritonitis biliar.	31	Shock séptico. Fistula intestinal. Hemorragia digestiva. SDRA. Fallo renal.
3 2011	Varón	73	4	Hipertensión. EPOC. Brucelosis. Neumonía comunitaria.	Adenocarcinoma de páncreas.	39	Shock séptico. Peritonitis biliar. Hemorragia digestiva. SDRA. Fallo renal.
4 2011	Mujer	77	4	Hipertensión. Valvulopatía mitral. EPOC. Insuficiencia renal. Demencia. Colitis isquémica. Síndrome Sjögren.	Fractura de cadera.	5	Shock cardiogénico. Fallo renal.
5 2011	Varón	76	3	Hipertensión. Dislipemia. Diabetes mellitus. Carcinoma de pene.	Neoplasia vesical. Peritonitis secundaria.	16	Shock séptico. Peritonitis terciaria. SDRA. Fallo renal.
6 2011	Varón	68	3	Hipertensión. Diabetes mellitus. SIDA. Síndrome hepatorenal.	Obstrucción intestinal por adherencias.	56	Shock séptico. Fistula bilioenterica. Neumonía nosocomial. Fallo renal. Fallo hepático. Coagulopatía.
7 2011	Varón	75	4	Hipertensión. Dislipemia. Tromboembolismo pulmonar. Cáncer vesical. EPOC. ACV isquémico.	Aneurisma aorta abdominal.	11	Politransfusión. Coagulopatía. Shock cardiogénico. SDRA. Fallo renal.
8 2011	Varón	83	4	Hipertensión. Dislipemia. Diabetes mellitus. Insuficiencia renal. Cáncer laringe. EPOC. Sepsis urológica.	By-pass femoro-popliteo.	7	Coagulopatía. Shock cardiogénico. Fallo renal. Acidosis metabólica.
9 2011	Varón	76	3	Hipertensión. EPOC. Fibrilación auricular.	Embolectomia femoral bilateral.	6	Sangrado postquirúrgico. Coagulopatía. Edema pulmonar. Fallo renal.

NC	SEXO	EDAD	ASA	COMORBILIDAD.	DIAGNÓSTICO.	TI	COMPLICACIONES.
10 2011	Mujer	83	2	Hipertensión	Colelitiasis.	7	<b>Deshiscencia sutura coledocoduodenal. Shock séptico. Shock hipovolémico. SDRA. Fallo renal. Coagulopatía.</b>
11 2011	Mujer	61	3	Hipertensión. Diabetes mellitus. Neoplasia de recto.	Peritonitis secundaria. Perforación de ciego.	7	<b>Shock séptico. Fallo hepático. Fallo renal. Coagulopatía.</b>
12 2011	Varón	72	2	Enfisema pulmonar	Colelitiasis.	14	<b>Shock séptico. SDRA. Fallo renal.</b>
13 2011	Varón	63	4	Adenocarcinoma recto con metástasis hepáticas	Perforaciones intestinales con absesos.	14	<b>Shock séptico. Fallo renal. Peritonitis terciaria. LET.</b>
14 2011	Varón	73	4	Hipertensión. Dislipemia. Diabetes mellitus. Insuficiencia renal. EPOC. SAOS. Obesidad mórbida.	Gangrena de Fournier.	46	<b>Shock séptico. Múltiples infecciones nosocomiales. SDRA. Fallo renal. Coagulopatía.</b>
15 2012	Mujer	55	2	Hipertensión. Dislipemia. Hipotiroidismo. Migraña.	Glioma occipital.	7	<b>Edema cerebral. Muerte encefálica. LET.</b>
16 2012	Varón	86	4	Hipertensión. Dislipemia. Fibrilación auricular. Insuficiencia renal. Cáncer pulmón.	Isquemia mesentérica.	5	<b>Isquemia intestinal masiva. Fibrilación auricular. Fallo renal. Coagulopatía. LET.</b>
17 2012	Mujer	64	3	Asma bronquial. Cifoescoliosis. Insuficiencia respiratoria (CPAP). Depresión.	Hemorragia intraventricular y ganglios basales.	6	<b>Edema cerebral. LET.</b>
18 2012	Varón	78	4	Hipertensión. EPOC. Insuficiencia renal. ACV isquémico. Diverticulosis.	Aneurisma arterias hipogástrica e ilíaca.	11	<b>Politransfusión. Coagulopatía. Shock cardiogénico. SDRA. Fallo renal. Miopatía. Hipertensión abdominal.</b>
19 2012	Varón	69	4	Hipertensión. Dislipemia. Diabetes mellitus. EPOC. Hepatopatía enólica.	Pseudoaneurisma arteria mesentérica.	6	<b>Isquemia intestinal masiva. Shock cardiogénico. Fallo renal.</b>
20 2012	Mujer	68	3	Hipertensión. Diabetes mellitus. Insuficiencia renal.	Meningioma frontal.	5	<b>Hematoma postquirúrgico. Edema cerebral. LET.</b>

NC	SEXO	EDAD	ASA	COMORBILIDAD.	DIAGNÓSTICO.	TI	COMPLICACIONES.
21 2012	Mujer	85	2	Litiasis renal.	Neoplasia estenosante de sigma.	6	Peritonitis secundaria. Shock séptico. Disfunción metabólica. Coagulopatía.
22 2012	Varón	84	3	Fibrilación auricular. Parkinson. Hipertrofia próstata.	Neoplasia de colon.	7	Peritonitis secundaria. Shock séptico.
23 2012	Mujer	71	3	Hipertensión. Dislipemia. Diabetes mellitus. Linfoma no Hodking.	Peritonitis secundaria a neoplasia de sigma.	39	Shock séptico. SDRA. Fallo renal. Encefalopatía anóxica.
24 2012	Mujer	75	3	Hipertensión. Diverticulosis. Colelitiasis.	Peritonitis secundaria por neoplasia colon derecho.	10	Shock séptico. Fallo renal.
25 2012	Mujer	77	4	Hipertensión. Diabetes mellitus. Obesidad. ACV. Insuficiencia cardiaca. Bloqueo AV.	Embolectomia iliofemoral.	5	Insuficiencia cardiaca. Insuficiencia respiratoria. Fallo renal.
26 2012	Mujer	54	3	Diabetes mellitus. Obesidad. Hipotiroidismo.	Peritonitis secundaria por perforación de intestino delgado.	6	Isquemia intestinal masiva. Peritonitis terciaria. Shock séptico. LET.
27 2012	Mujer	76	4	Hipertensión. Dislipemia. Fibrilación auricular. Asma bronquial. Valvulopatía mitral.	Peritonitis secundaria a neoplasia de recto.	84	Shock séptico. Insuficiencia respiratoria. Traqueostomía. Infecciones nosocomiales múltiples. Endocarditis fúngica. Fallo renal. Coagulopatía. Trombopenia.
28 2012	Varón	63	4	Neoplasia de colon. Neoplasia pulmón. Arteriopatía periférica.	Metástasis cerebral occipital.	5	Hemorragia subaracnoidea. Muerte encefálica.
29 2012	Varón	51	2	Hemorragia digestiva.	Obstrucción intestinal por cuadro adherencial.	11	Isquemia intestinal masiva. Shock séptico. Shock hipovolémico. Coagulopatía. Fallo renal.
30 2012	Mujer	61	2	Hipertensión. Hipotiroidismo.	Adenocarcinoma de páncreas.	28	Shock séptico. Peritonitis biliar. SDRA. Fallo renal. Coagulopatía.
31 2012	Mujer	72	3	Hipertensión. Cáncer endometrio. Oclusión intestinal.	Obstrucción de intestino delgado.	12	Shock séptico. Hemoperitoneo. Angor hemodinámico. Fístula urinaria.
32 2012	Mujer	64	3	Hipertensión. Hepatopatía vírica. Fibrilación auricular.	Absceso retroperitoneal.	5	Shock séptico. Fallo renal. Fallo hepático. Coagulopatía.

NC: Número de caso y año del evento; TI: Días de ingreso

#### 4.1.2 Infección asociada a cuidados de salud y uso de dispositivos médicos

##### 4.1.2.1 Etiología de la infección asociada a cuidados de salud.

Cincuenta y ocho pacientes padecieron al menos una IACS durante su estancia en la UR. Sin embargo, algunos de estos pacientes padecieron más de una IACS.

La infección asociada a cuidados de salud más frecuente fue la neumonía asociada a ventilación mecánica (30,96 por 1000 días de ventilación mecánica), siendo *Pseudomona aeruginosa* el germen más frecuentemente aislado. La densidad de incidencia de bacteriemia primaria y/o secundaria e infección tracto urinario fue de 23,87 y 9,67 por 1000 días de factor de riesgo, respectivamente. Los gérmenes con mayor implicación en las multiresistencias (MDROs) fueron las enterobacterias, principalmente *Klebsiella pneumoniae* resistente a betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Cuarenta y ocho pacientes sufrieron peritonitis secundaria, frente a un 27,45% que padeció peritonitis terciaria. En cuanto a las etiologías más frecuentes ocurridas en la UR, en el caso de las peritonitis secundarias y terciarias se recogen en la tabla 19. Destaca que un 12,50% (12 casos) fueron monomicrobianas. Los microorganismos gramnegativos son los más frecuentes, suponiendo un 48,95% de los agentes etiológicos. Los patógenos con mayor frecuencia aislados son *Escherichia coli* y *Pseudomonas spp.*, seguidos de los hongos.

**Tabla 19.** Microorganismos aislados de cultivos y/o exudado peritoneal en pacientes ingresados con diagnóstico de peritonitis postoperatorias secundarias y terciarias en la población de estudio ingresada en UR y tratada con remifentanilo durante al menos 96 horas.

MICROORGANISMOS.	Nº	%	MONOMICROBIANAS	POLIMICROBIANAS
<b>Gramnegativos.</b>	47	48,95	3	44
✓ Escherichia coli.	27	28,13	2	25
✓ Pseudomonas spp.	15	15,63	0	15
✓ Enterobacter cloacae.	6	6,25	1	5
✓ Klebsiella spp.	6	6,25	0	6
✓ Morganella morganii.	6	6,25	0	6
✓ Proteus spp.	4	4,17	0	4
✓ Citrobacter freundii.	2	2,08	0	2
✓ Serratia marcescens.	2	2,08	0	2
✓ Acinetobacter baumannii.	2	2,08	0	2
<b>Grampositivos.</b>	35	36,46	5	30
✓ SAMR	10	10,42	2	8
✓ Enterococcus faecalis.	8	8,33	2	6
✓ Enterococcus faecium.	8	8,33	1	7
✓ Streptococcus spp.	6	6,25	0	6
✓ Otros enterococcus.	2	2,08	0	2
<b>Anaerobios.</b>	3	3,13	0	3
✓ Bacteroides spp.	2	2,08	0	2
✓ Clostridium spp.	1	1,04	0	1
<b>Hongos.</b>	11	11,46	4	7
<b>TOTAL</b>	96	100	12	84

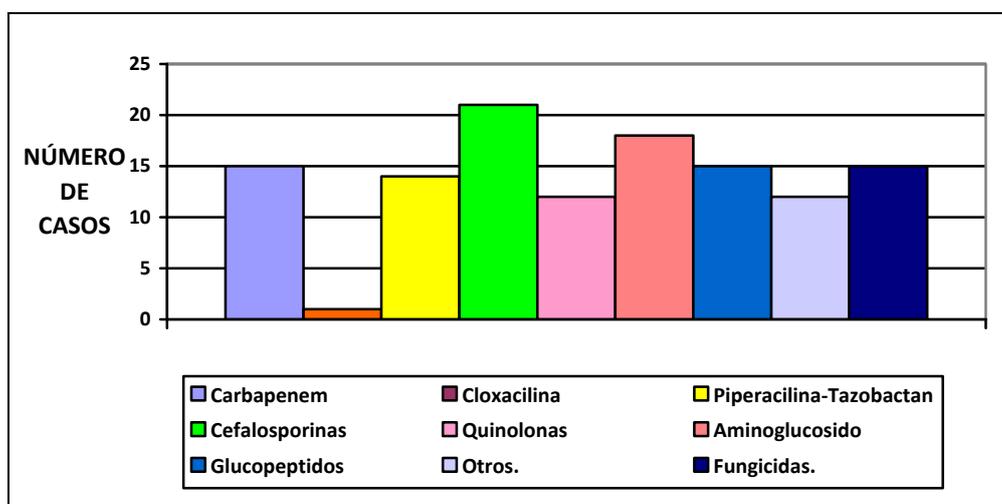
SAMR: Stafilococcus aureus metiliclin resistentes

#### 4.1.2.2 Antimicrobianos empleados

Cuarenta y nueve pacientes (48,04%) recibieron tratamiento antibiótico previo al ingreso en la UR. Durante el ingreso en UR, ochenta y ocho (86,27%) pacientes recibieron tratamiento con más de un antibiótico, siendo tan sólo un 1,96% (2) pacientes los que no recibieron ningún tratamiento antimicrobiano. En cuanto a los antifúngicos, 68 (66,67%) pacientes no precisaron, mientras que 12 (11,76%) requirieron más de un antifúngico.

Los grupos de antibióticos más frecuentemente empleados fueron las cefalosporinas y aminoglucósidos. Los fungicidas se emplearon en 15 casos. En la figura 13 se recogen los antimicrobianos empleados en UR.

**Figura 13.** Utilización de antimicrobianos por los pacientes durante su ingreso en la Unidad de Reanimación



#### 4.1.2.3 Sedoanalgesia y uso de dispositivos médicos

En la tabla 20 se exponen los fármacos empleados para la sedoanalgesia en la cohorte.

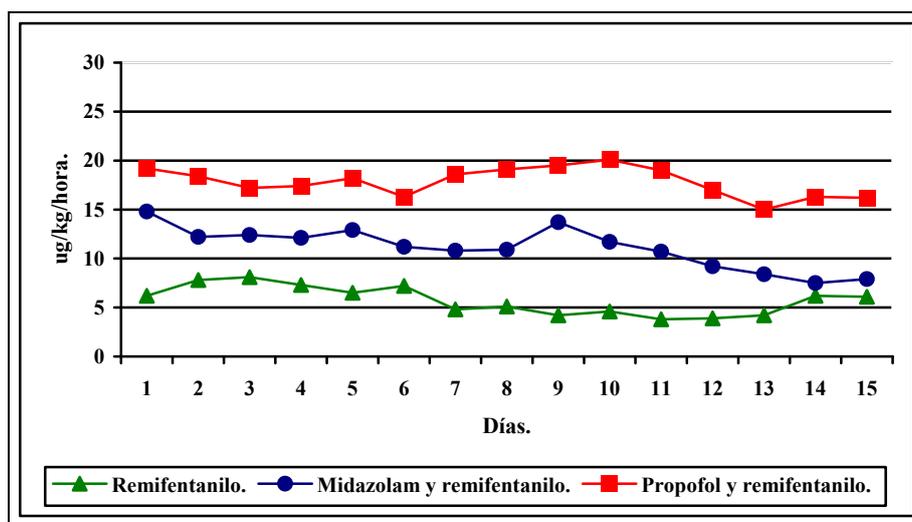
**Tabla 20.** Sedoanalgesia empleada en la cohorte

FÁRMACOS EMPLEADOS	Nº	%
<i>Remifentanilo exclusivamente.</i>	8	7.84
<i>Midazolam y Remifentanilo.</i>	45	44.12
<i>Propofol y Remifentanilo.</i>	49	48.04

El remifentanilo, por las características metodológicas del presente trabajo, fue empleado en la totalidad de los pacientes de nuestra cohorte. La tasa media de infusión de remifentanilo fue de  $11,4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ . La perfusión de remifentanilo fue durante el periodo de estudio de  $11,45 \pm 11,57$  días, con un rango de 4 – 84 días.

La infusión media de remifentanilo por día de estudio y en relación con el hipnótico empleado se refleja en la figura 14. Se puede observar también que en los pacientes en los que se emplea propofol, al ser aquéllos hemodinámicamente estables, se emplearon mayores dosis de remifentanilo

**Figura 14.** Infusión media de remifentanilo por días de estudio en relación al hipnótico empleado.



En la tabla 21 se presenta la distribución de frecuencias relativas de pacientes según su exposición a factores de riesgo extrínseco de la IACS; los utilizados para calcular las tasas de infección específicas asociadas a dispositivo de riesgo. En dicha tabla también queda cuantificado el número medio de días durante los cuales los pacientes sufrieron dicha exposición.

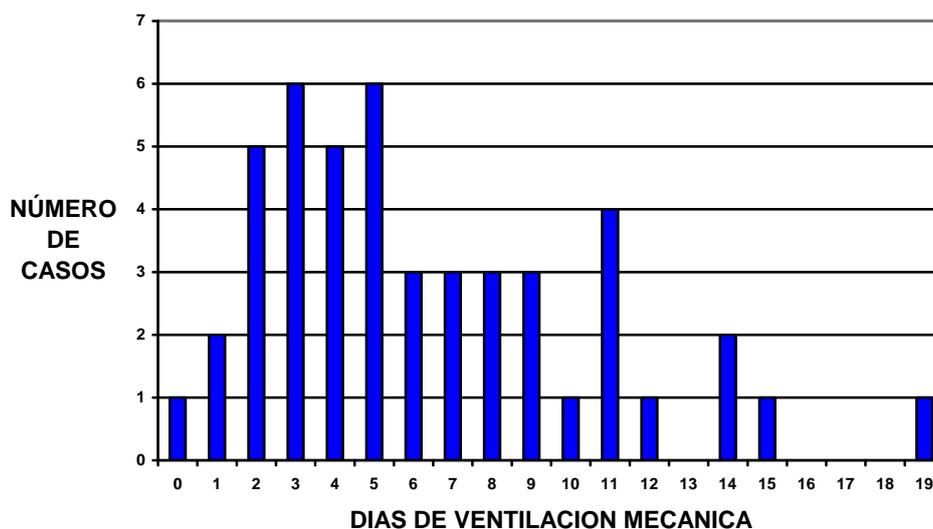
**Tabla 21.** Factores de riesgo extrínsecos de la IACS

FACTOR DE RIESGO	Nº	%	RANGO	MEDIA	DE
<b>Catéter venoso central</b>	101	99,02	4-84	18,69	15,09
<b>Sondaje urinario</b>	102	100	5-84	19,39	14,56
<b>Ventilación mecánica</b>	102	100	4-45	10,51	7,62
<b>Traqueostomía</b>	25	24,51	1-27	10,76	5,73

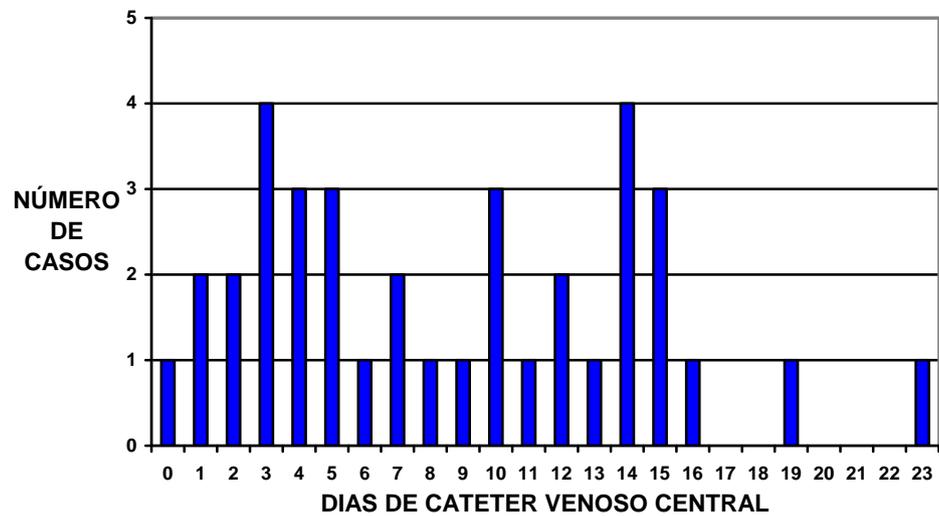
Factor de riesgo: un paciente puede presentar más de uno. Nº: Número de casos. Media: Duración media de la exposición valorada en días. DE: Desviación estándar. %: Tanto por ciento de exposición al factor de riesgo

El número de días con dispositivos de riesgo por paciente en la UR hasta la aparición de la IACS específica se recogen en las figuras 15, 16, y 17.

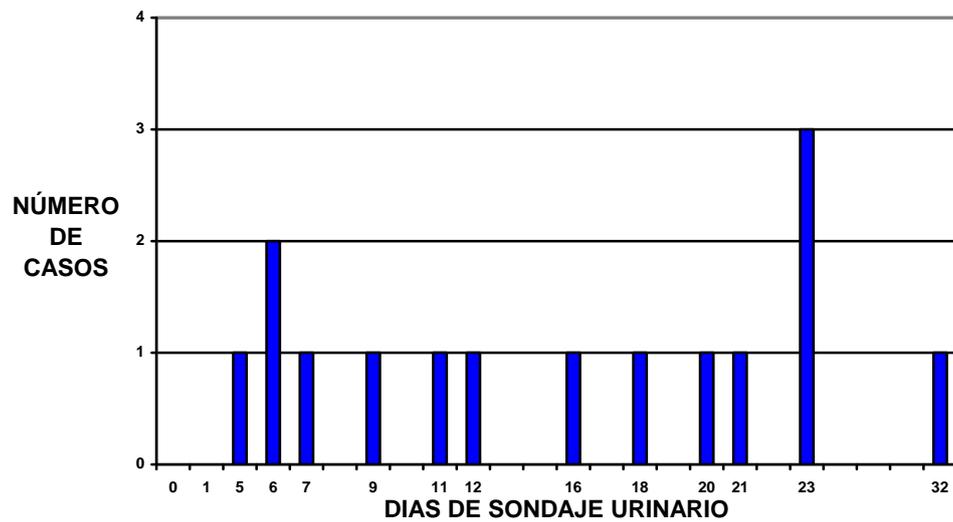
**Figura 15.** Días de ventilación mecánica hasta la aparición de NAVM



**Figura 16.** Días de catéter venoso central hasta la aparición de BRC



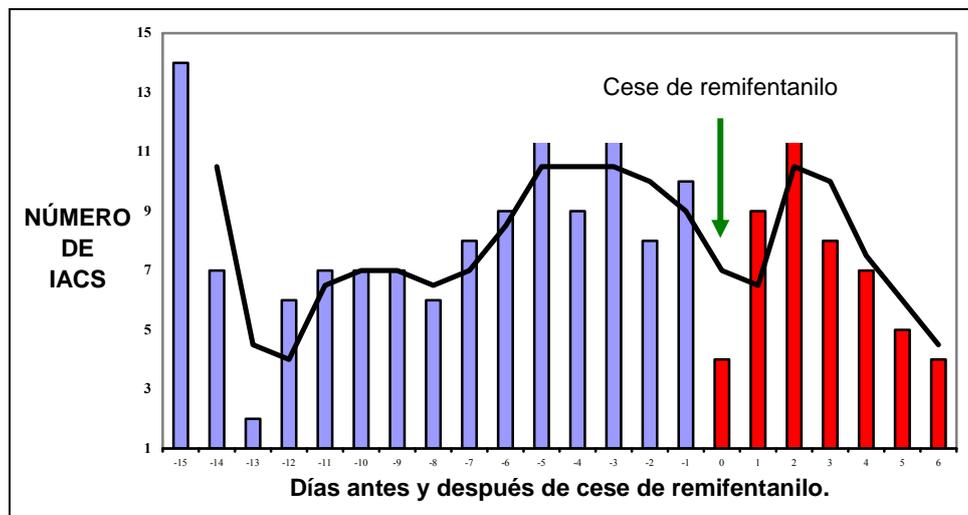
**Figura 17.** Días de sondaje urinario hasta la aparición de ITU



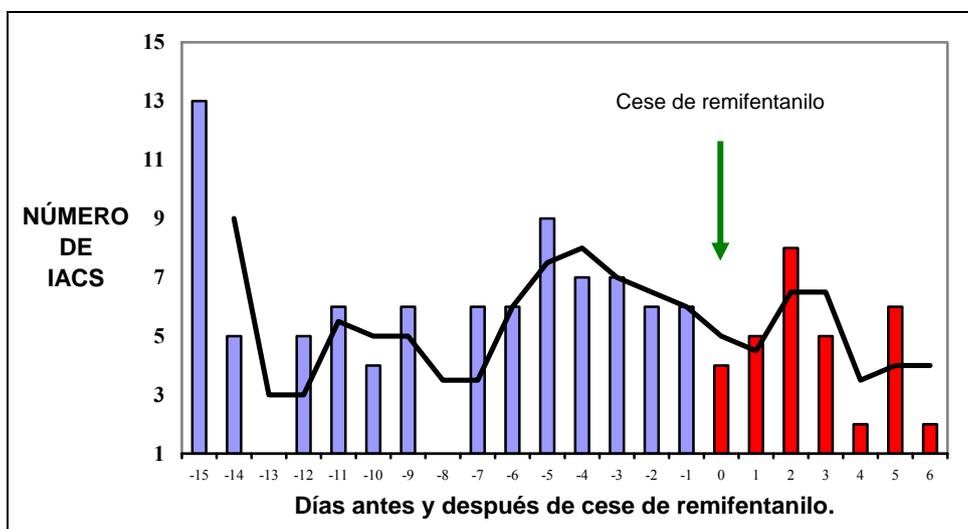
#### 4.1.2.4. IACS y suspensión del remifentanilo

Las figuras 18, 19 y 20 exponen el número de IACS en relación temporal con la administración y cese de remifentanilo de forma global y en relación al hipnótico utilizado.

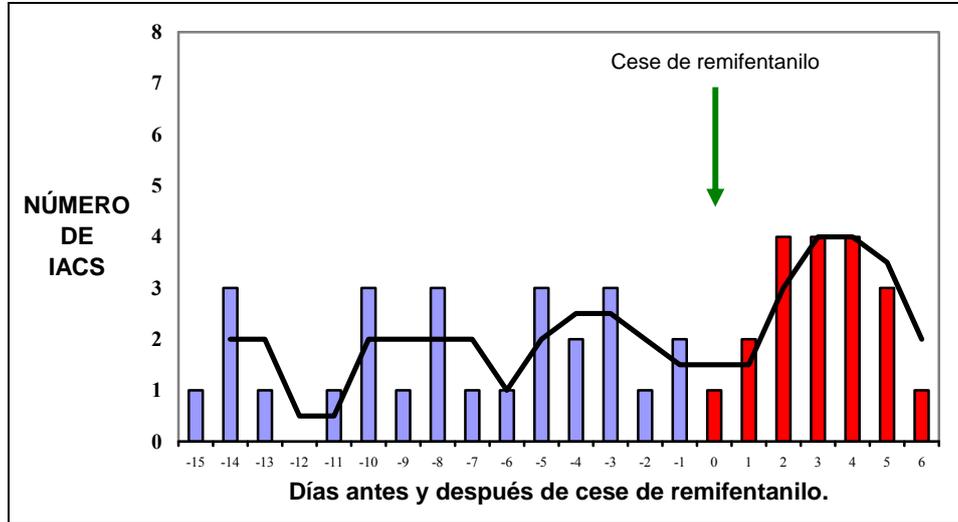
**Figura 18.** Relación temporal entre IACS y perfusión endovenosa de remifentanilo en la Unidad de Reanimación en el periodo de estudio.



**Figura 19.** Relación temporal entre IACS y sedoanalgesia endovenosa mediante perfusión endovenosa de remifentanilo y midazolam en la Unidad de Reanimación en el periodo de estudio ( $p=0,19$ ).

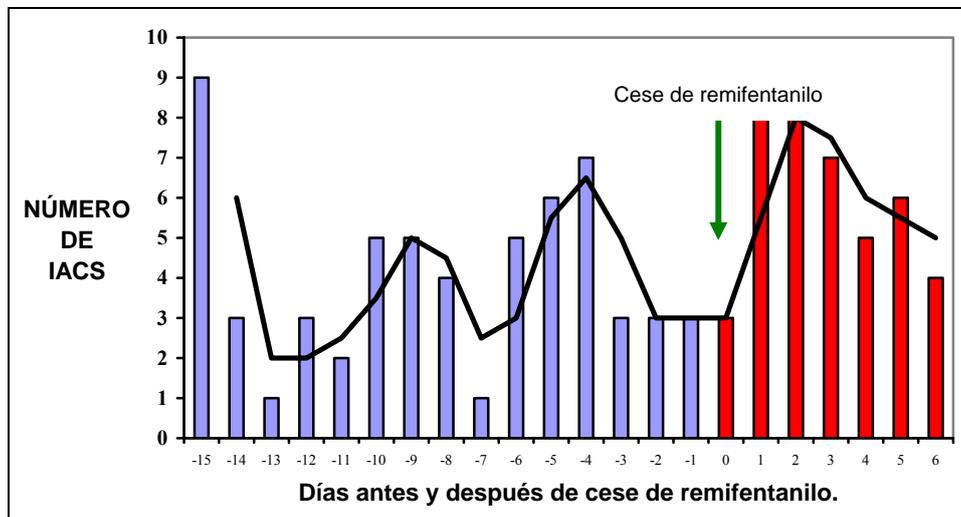


**Figura 20.** Relación temporal entre IACS y sedoanalgesia endovenosa mediante perfusión endovenosa de remifentanilo y propofol en la Unidad de Reanimación en el periodo de estudio.



En la figura 21 se expone la relación temporal entre IACS y analgesia endovenosa mediante perfusión endovenosa de remifentanilo en pacientes con de inmunodepresión en la Unidad de Reanimación en el periodo de estudio.

**Figura 21.** Relación temporal entre IACS y analgesia endovenosa mediante perfusión endovenosa de remifentanilo en pacientes con historia de inmunodepresión (ver metodología, sección 3.4.2) en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica en el periodo de estudio ( $p=0,05$ ).



Como describimos en la tabla 22, tras comparar las infecciones que aparecen 4 días previas o posteriores al cese de remifentanilo, no se observan diferencias estadísticamente significativas en su incidencia en relación a la discontinuación de remifentanilo, mediante el test de McNemar y análisis de series temporales ( $P=0,19$ ). Sin embargo, el cese de remifentanilo se asocia a un incremento de la tasa de IACS en pacientes con inmunodepresión de cualquier etiología

**Tabla 22.** Tasa de IACS 96 horas previas y posteriores a la infusión de remifentanilo en el conjunto de la población (global) y en pacientes con inmunosupresión (ver metodología, sección 3.4.2). Análisis de comparaciones múltiples mediante análisis tipo no paramétrico U de Mann-Whitney.

	<b>IACS 96 HORAS PREVIAS</b>	<b>IACS 96 HORAS POSTERIORES</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Pacientes</b>	<b>Media <math>\pm</math> SD</b>	<b>Media <math>\pm</math> SD</b>	
<b>Global</b>	9,75 $\pm$ 1,70	7,80 $\pm$ 2,86	0,19
<b>Inmunosupresión</b>	4,00 $\pm$ 2,00	7,00 $\pm$ 1,41	0,05

## 4.2 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD.

### 4.2.1 Análisis bivalente de la infección asociada a cuidados de salud en la unidad de reanimación de la cohorte

Las asociaciones entre distintas variables, tanto cualitativas como cuantitativas, con la aparición de IACS se muestran en las tablas 23 y 24.

**Tabla 23.** Análisis bivalente de la asociación entre diferentes variables cualitativas con la tasa de Infecciones Asociadas a Cuidados de la Salud (IACS) en pacientes tratados con remifentanilo durante al menos 96 h en la Unidad de Reanimación.

VARIABLES	OR	IC (95%)	P
<b>Sexo (mujeres)</b>	1.477	0.672 – 3.246	0,332
<b>ASA &gt; 2</b>	4.540	1.940 – 10.623	< 0,01
<b>McCabe</b>	3.640	1.521 – 8.722	< 0,01
<b>Inmunosupresión</b>	7.795	2.855 – 21.285	< 0,01
<b>Comorbilidad &gt; 2</b>	3.164	1.396 – 7.176	< 0,01
<b>Cirugía urgente</b>	6.069	2.327 – 15.827	< 0,01
<b>Admisión urgente en la UR</b>	5.069	2.240 – 13.548	< 0,01
<b>Reintubación</b>	3.870	1.408 – 10.640	< 0,01
<b>Reintervención quirúrgica</b>	5.542	2.353 - 13.054	< 0,01
<b>Traqueostomía</b>	8.352	2.307 – 30.239	< 0,01

UR: Unidad de Reanimación; ASA: clasificación de riesgo anestésico según American Society of Anesthesiologists; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; P: parámetro de significación estadística mediante la prueba de Chi cuadrado.

Como se puede observar en la tabla 23, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la distribución del sexo entre pacientes con y sin IACS.

Sin embargo, los pacientes con un clasificación ASA > 2 multiplicaban por 4,54 veces el riesgo de desarrollar una IACS en relación a los pacientes con un índice ASA inferior o igual a 2 ( $P < 0,01$ ). La presencia de un índice de comorbilidad de Deyo-Charlson superior a 2 supuso más del triple de riesgo de padecer una IACS que los pacientes con un índice de comorbilidad inferior a 2 ( $P < 0,01$ ). La presencia de inmunosupresión se asoció a diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de IACS, con una multiplicación del riesgo de casi 8 veces (tabla 23).

También se asocian de manera significativa con la tasa de IACS en el análisis bivalente ( $P < 0,01$ ) las variables “carácter urgente del ingreso”, “necesidad de reintervención quirúrgica” y “re-intubación”. Así, los pacientes ingresados con carácter de urgencia en la UR multiplicaban por 5 veces el riesgo de padecer una IACS en relación con aquellos pacientes con ingreso no urgente ( $P < 0,01$ ). La necesidad de reintervención quirúrgica y re-intubación durante el ingreso en la unidad conllevó un aumento considerable y significativo del riesgo de una IACS (tabla 23).

Los pacientes con traqueotomía multiplican el riesgo de padecer una IACS por 8,37 veces respecto a los no traqueostomizados, constituyendo un factor de riesgo estadísticamente significativo en relación con la presentación de IACS ( $P < 0,01$ ). El riesgo asociado a otras variables se puede comprobar en la tabla 23.

A continuación se describen las estimaciones de los valores puntuales y de dispersión de las variables cuantitativas, así como su comparación estadística, en los grupos de pacientes con y sin IACS (tabla 24).

**Tabla 24.** Análisis bivariante de la asociación entre diferentes variables cuantitativas y la variable IACS en la Unidad de Reanimación durante el periodo de estudio

VARIABLES	GRUPO CON IACS (N=58)		GRUPO SIN IACS (N=44)		P
	MEDIA	SD	MEDIA	SD	
<b>Edad</b>	68,38	10,798	60,39	10,61	< 0,01
<b>APACHE al ingreso</b>	18,28	8,152	11,30	4,124	< 0,01
<b>APACHE a las 48 horas</b>	16,14	8,302	10,75	6,336	< 0,01
<b>Días en UR</b>	19,88	14,29	9,02	5,76	< 0,01
<b>Días de ingreso previo</b>	4,26	4,102	3,41	2,138	0,214
<b>Días de ingreso totales</b>	40,40	27,536	23,59	14,91	< 0,01
<b>Días de catéter venoso central</b>	22,62	16,686	13,50	10,82	< 0,01
<b>Días de ventilación mecánica</b>	13,21	8,233	6,95	4,889	< 0,01
<b>Días de sondaje urinario</b>	23,57	16,472	13,89	9,153	< 0,01
<b>Días de infusión de Propofol</b>	8,17	2,706	6,97	5,817	0,41
<b>Días de infusión de Midazolam</b>	15,22	13,444	5,75	1,982	0,055
<b>Días de infusión de Remifentanilo</b>	14,93	13,584	6,86	5,700	< 0,01

IACS: Infección Asociada a Cuidados de Salud; SD: Desviación estándar; UR: Unidad de Reanimación; P: parámetro de significación estadística mediante la prueba de la *t* de Student para muestras independientes.

Como se aprecia en la tabla 24, el grupo de pacientes que desarrollaron al menos una IACS tenían significativamente más edad que los que no sufrieron este problema. También se observan diferencias estadísticamente significativas, en la gravedad de los pacientes al ingreso en la unidad y a las 48 horas del dicho ingreso en función de la escala APACHE II ( $P < 0,01$ ). Los pacientes con IACS permanecieron más tiempo en la Unidad de Recuperación y en el hospital, y estuvieron expuestos durante más días al uso de dispositivos médicos invasivos, tales como catéter venoso central, ventilación mecánica y sondaje urinario ( $P < 0,01$ ).

En relación con los medicamentos para sedo-analgésia, el grupo de pacientes que desarrollaron IACS estuvieron durante más días expuestos a Remifentanilo, y la diferencia en la duración de este tratamiento fue significativamente superior ( $P < 0,01$ ) que en el grupo que no desarrollaron IACS. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $P > 0,05$ ) en la duración del tratamiento con propofol y midazolam entre ambos grupos (Tabla 24).

#### 4.2.2 Análisis multivariante de la infección asociada a cuidados de salud en la unidad de reanimación postquirúrgica durante el estudio

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante mediante el modelo de “pasos adelante” o método de Wald. En este modelo las interacciones finalizan cuando las estimaciones de los parámetros cambian menos de 0,001.

Se consideraron las variables que previamente habían mostrado asociación significativa en el análisis bivariante. El modelo se realizó en 4 pasos. En el primer paso incluyó sólo la variable “APACHE” ( $r^2=0,332$ ); el segundo incluyó además la variable “inmunosupresión farmacológica” ( $r^2=0,447$  tras 9 interacciones); en el tercero incluyó además la variable “días en la unidad de reanimación postquirúrgica” ( $r^2=0,588$  tras 10 interacciones) y el cuarto y último incluyó las variables “cirugía electiva vs urgente” ( $r^2=0,619$  tras 10 interacciones)

Finalmente, el modelo logístico multivariante predice las variables mencionadas en la tabla 25 como factores asociados de manera independiente con el riesgo de padecer una IACS.

**Tabla 25.** Análisis multivariante de regresión logística para la variable IACS en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica durante el periodo de estudio.

VARIABLES	$\beta$	IC (95%)	P
APACHE II al ingreso	1,123	1,027 – 1,228	0,011
Días en UR	1,180	1,063 – 1,310	0,002
Cirugía urgente	3,770	1,039 – 13,677	0,001
Inmunosupresión	7,511	2,205 – 25,593	0,001

UR: Unidad de Reanimación;  $\beta$ : Coeficiente de regresión beta; IC: Intervalo de Confianza; P: parámetro de significación estadística, mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes.

Se comprueba que la puntuación APACHE al ingreso, los días de permanencia en la UR, el hecho de que el paciente haya sido intervenido de manera urgente o que presente inmunosupresión son factores de riesgo independientes para desarrollar una IACS.

### **4.3 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS**

El cáncer presenta una elevada prevalencia en nuestra cohorte. Por ello, el hecho de que en torno al 63% de los pacientes que constituyen nuestra población de estudio padezcan patología oncológica, y dada la relación entre la inmunosupresión que sufren estos pacientes y la infección asociada a cuidados de la salud, elaboramos un análisis comparativo entre pacientes oncológicos y aquellos que no padecen patología oncológica.

Las características demográficas, comorbilidad asociada, etiología y tasa de utilización de dispositivos médicos de la cohorte de estudio y su relación con la patología oncológica se exponen en la tabla 26.

**Tabla 26.** Características demográficas, comorbilidad asociada, etiología y tasa de utilización de dispositivos médicos de la cohorte de estudio y su relación con la patología oncológica.

VARIABLES.	Pacientes Oncológicos. (n = 63).	Pacientes No Oncológicos. (n =39).	OR	IC 95%	P.
Nº Casos (%)	63	39	-	-	-
Edad.	65,57 ± 12,03	63,89 ± 10,31	-	-	0,236
Sexo (Varón).	29 (46)	21 (54)	0,73	0,32-1,63	0,443
ASA > 2.	41 (65)	21 (54)	1,59	0,70-3,64	0,261
Score Pronóstico McCabe.					
✓ Buen-pobre.	33 (52)	29	2,63	1,07-6,47	0,027
✓ Fatal.	30 (48)	10			
Comorbilidad Basal.					
✓ Hemodinámica.	34 (54)	19 (30)	1,23	0,55-2,75	0,606
✓ Respiratoria.	24 (38)	20 (51)	0,58	0,25-1,32	0,191
✓ Renal.	17 (27)	9 (23)	1,23	0,48-3,13	0,660
✓ Hepática.	9 (14)	7 (18)	0,76	0,25-2,25	0,621
Número de comorbilidades.					
✓ ≤ 2.	13 (21)	16 (41)	5,40	2,06-14,17	<0,001
✓ > 2.	50 (79)	23 (59)			
Diabetes Mellitus.	27 (54)	15 (10)	1,20	0,52-2,72	0,661
LET.	12 (19)	3 (8)	2,82	0,72-10,98	0,117
APACHE II.	16,41 ± 6,89	13,41 ± 8,22	-	-	0,025
Días de ingreso en UR.	17,17 ± 13,37	12 ± 10,62	-	-	0,021
Días de ingreso hospital.					
✓ Pre-UR.	4,28 ± 3,88	3,25 ± 2,35	-	-	0,069
✓ Post-UR.	14,74 ± 20,18	12,71 ± 15,93	-	-	0,297
✓ Global.	36,36 ± 24,93	27,94 ± 22,70	-	-	0,044
Días de ventilación mecánica.	12,09 ± 8,34	7,94 ± 5,47	-	-	0,003
Días con CVC.	20,15 ± 16,17	16,30 ± 12,99	-	-	0,106
Días con sondaje urinario.	21,19 ± 16,17	16,48 ± 11,07	-	-	0,056
Días perfusión Remifentanilo.	13,11 ± 12,92	8,76 ± 8,48	-	-	0,032
Días de Midazolam.	14,83 ± 13,36	10,64 ± 11,07	-	-	0,155
Días de Propofol.	8,40 ± 6,02	6,21 ± 2,90	-	-	0,061
Tipo Nutrición.					
✓ Parenteral.	52 (82)	31 (79)	1,21	0,44-3,38	0,701
✓ Enteral.	11 (17)	7 (18)	0,96	0,33-2,76	0,950
Traqueotomía.	20 (32)	5 (13)	3,16	1,04-9,58	0,031
Mortalidad.					
✓ UR.	17 (27)	8 (20)	1,43	0,54-3,75	0,462
✓ Hospitalaria.	27 (43)	10 (26)	2,17	0,89-5,31	0,080
Síndrome deprivación.	11	5			
Tipo de Cirugía Urgente.	29 (46)	14 (36)	1,31	0,56-3,05	0,521
Reintervención quirúrgica.	46 (73)	12 (31)	6,08	2,30-16,06	<0,001
Reintubación.	19 (30)	9 (23)	1,43	0,57-3,63	0,438
Uso previo antibiótico.	36 (57)	13 (33)	2,63	1,12-6,29	0,019
Nº Antibióticos por paciente.	3,93 ± 2,91	2,64 ± 2,16	-	-	0,011
Nº Antifúngicos por paciente.	0,61 ± 0,88	0,25 ± 0,64	-	-	0,012

Datos son presentados como media ± desviación estándar o número de casos y porcentaje.  
 OR: Odds Ratio.  
 UR: Unidad de Reanimación. LET: Limitación esfuerzo terapéutico

En la tabla 26 observamos que los pacientes oncológicos presentan un peor pronóstico a su ingreso, valorado tanto por la puntuación de McCabe como por la clasificación APACHE II, precisando mayor número de días de ventilación mecánica y de ingreso hospitalario tanto en la UR como de manera global. Destaca la necesidad de perfusión de remifentanilo durante más días en la población oncológica, así como la realización de traqueostomía y un mayor número de reintervenciones.

En la tabla 27 se recogen las complicaciones médicas durante el ingreso en la Unidad de Reanimación de los pacientes oncológicos y no oncológicos.

**Tabla 27.** Complicaciones médicas durante el ingreso en Unidad de Reanimación.

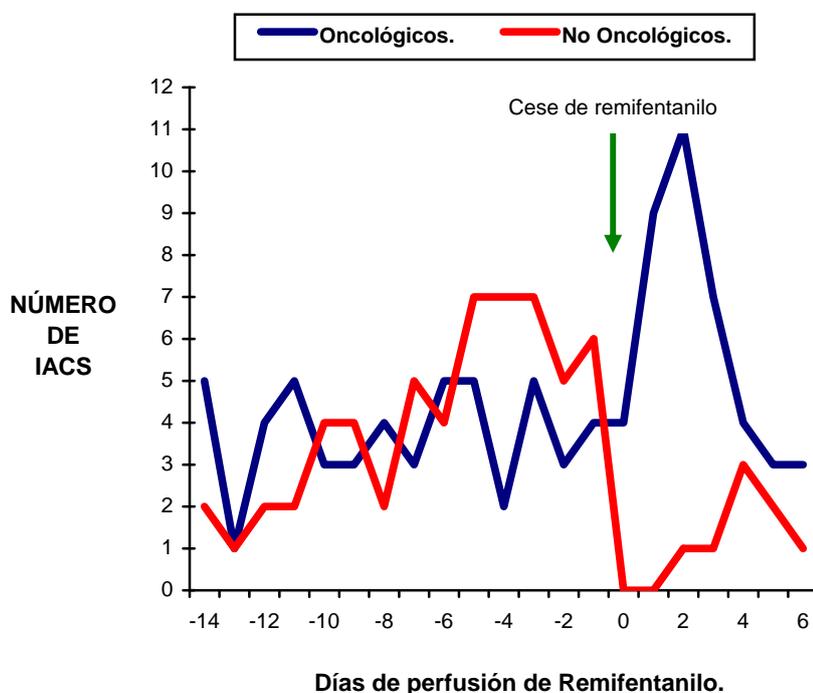
VARIABLES.	Pacientes Oncológicos	Pacientes No Oncológicos	OR	IC 95%	P.
Nº (%)	63 (62)	39 (38)	-	-	-
<b>Fallo Respiratorio/SDRA.</b>	23 (36)	9 (23)	1,91	0,76-4,79	0,157
<b>Fallo Hemodinámica.</b>	41 (65)	19 (49)	1,96	0,85-4,49	0,104
<b>Fallo renal.</b>	33 (52)	16 (41)	1,58	0,69-3,57	0,276
<b>Fallo hepático.</b>	6 (9)	4 (10)	0,92	0,24-3,51	0,904
<b>Nº DMO</b>	1,93 ± 1,74	1,53 ± 1,60	-	-	0,152
<b>Síndrome de deprivación.</b>	11 (17)	7 (18)	0,96	0,33-2,76	0,950
<b>Shock séptico.</b>	40 (63)	19 (49)	1,83	0,80-4,17	0,144
<b>NAVM.</b>	37 (59)	11 (28)	3,62	1,46-8,94	0,002
<b>Bacteriemia.</b>	27 (43)	10 (26)	2,17	0,89-5,31	0,079
<b>Infección tracto urinario.</b>	16 (25)	4 (10)	2,97	0,89-9,95	0,061
<b>MDROs.</b>	17 (27)	5 (13)	2,51	0,82-7,64	0,091
<b>Mortalidad intra-UR.</b>	17 (27)	8 (20)	1,43	0,54-3,75	0,462

Nº: Número de casos. IC: Intervalo de confianza. P: Valor de P. Datos presentados como media ± desviación estándar o números de casos (%). OR: Odds Ratio. SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del adulto. DMO: Disfunción multiorgánica. NAVM: Neumonía asociada a Ventilación Mecánica. MDROs: Microorganismos multirresistentes. UR: Unidad de Reanimación.

La principal diferencia que se encuentra en la tabla 27 respecto a pacientes oncológicos versus no oncológicos, es que los primeros desarrollaron de manera significativa más episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica.

La figura 22 expone el número de IACS de forma temporal durante el ingreso en la unidad en función del empleo y tras el cese de remifentanilo y su relación con pacientes oncológicos y no oncológicos.

**Figura 22.** Relación temporal entre IACS y analgesia endovenosa mediante perfusión endovenosa de remifentanilo en pacientes con patología oncológica ( $p=0,11$ ) y no oncológica ( $p=0,016$ ) en la Unidad de Reanimación en el periodo de estudio.



No se observan diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de IACS en relación a la discontinuación de remifentanilo mediante el test de U de Mann-Whitney de forma global.

En pacientes afectos de cáncer se aprecia un incremento del número de IACS tras el cese del remifentanilo, aunque no llega a ser estadísticamente significativo. Sin embargo, en pacientes que no tenían patología oncológica, hubo una disminución significativa de la incidencia de IACS tras el cese de la infusión de remifentanilo (Tabla 28 y Fig. 22).

**Tabla 28.** Análisis de comparaciones múltiples mediante análisis tipo no paramétrico U de Mann-Whitney para Infección Asociada a Cuidados de la Salud en una Unidad de Críticos Postquirúrgica. Valores expresados como media  $\pm$  desviación típica con su intervalo de confianza al 95%.

	TIPO DE PACIENTES.		
	Pacientes Oncológicos.	Pacientes No Oncológicos.	Global.
<b>96 horas precese de remifentanilo.</b>	3,50 $\pm$ 1,29 ( 1,45-5,55)	6,25 $\pm$ 0,95 (4,73-7,77)	9,75 $\pm$ 1,70 (7,03-12,47)
<b>96 horas postcese de remifentanilo.</b>	7,40 $\pm$ 3,20 (3,42-11,38)	1,00 $\pm$ 1,25 (0,52-2,52)	7,80 $\pm$ 2,86 (4,24-11,36)
<b>Valor de P.</b>	0,110	0,016	0,190

## 4.4 MORTALIDAD DE LA COHORTE DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO

### 4.4.1 Análisis bivariante

A continuación se muestran los resultados obtenidos tras analizar la asociación de diferentes variables sociodemográficas y clínicas con la variable “exitus” en la población de estudio. Las variables, tanto cualitativas como cuantitativas, que se asocian de manera significativa ( $p < 0,05$ ) con la mortalidad se muestran en las tablas 29, 30 y 31.

**Tabla 29.** Análisis bivariante de la asociación entre diferentes variables cuantitativas y la variable mortalidad en la Unidad de Reanimación durante el periodo de estudio

VARIABLES	GRUPO EXITUS (N=25)		GRUPO NO EXITUS (N=77)		P
	MEDIA	SD	MEDIA	SD	
<b>Edad</b>	71,68	10,07	62,74	10,97	< 0,01
<b>APACHE al ingreso</b>	19,56	6,92	13,87	7,24	< 0,01
<b>APACHE a las 48 horas</b>	24,44	6,11	10,36	4,79	< 0,01
<b>Días en UR</b>	19,44	18,73	13,83	8,95	0,02
<b>Días de ingreso totales</b>	22,88	19,47	36,48	24,93	< 0,01
<b>Días de catéter venoso central</b>	19,64	19,77	18,36	13,37	0,72
<b>Días de ventilación mecánica</b>	14,36	10,79	9,25	5,82	< 0,01
<b>Días de sondaje urinario</b>	19,4	19,73	19,39	12,60	0,99
<b>Días de infusión de Propofol</b>	14	12,47	6,67	2,72	< 0,01
<b>Días de infusión de Midazolam</b>	17,95	16,99	10	6,24	0,036
<b>Días de infusión de Remifentanilo</b>	19,43	19,73	8,87	5,26	< 0,01

IACS: Infección Asociada a Cuidados de Salud; SD: Desviación estándar; UR: Unidad de Reanimación; P: parámetro de significación estadística mediante la prueba de la *t* de Student para muestras independientes.

Se puede comprobar en la tabla 29 que los pacientes fallecidos eran significativamente más añosos, tenían un índice pronóstico APACHE II tanto al inicio como a las 48 horas significativamente más alto, permanecieron más días en la UR, se le había administrado remifentanilo más días, estuvieron más días con ventilación mecánica y con hipnóticos, tanto propofol como midazolam.

**Tabla 30.** Análisis bivariante de la asociación entre diferentes variables cualitativas con la mortalidad en pacientes tratados con remifentanilo durante al menos 96 h en la Unidad de Reanimación.

VARIABLES	OR	IC (95%)	P
Sexo (mujeres)	1,056	0,428 – 2,604	0.907
ASA > 2	6,783	1,874 – 6,265	< 0,01
McCabe-r	2,497	0,99 – 8,722	0,05
Inmunosupresión	2,273	0,900 – 5,644	0,08
Comorbilidad > 2	4.453	1,600 – 12,394	< 0,01
Cirugía urgente	7,329	2,667 – 20,137	< 0,01
Admisión urgente en la UR	4,168	1,590 – 10,929	< 0,01
Reintubación	2,773	1,066 – 7,212	0,03
Reintervención	4,105	1,398 – 12,053	< 0,01
Traqueostomía	3,536	1,328 – 9,414	< 0,01

UR: Unidad de Reanimación; ASA: clasificación de riesgo anestésico según American Society of Anesthesiologists; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza; P: parámetro de significación estadística mediante la prueba de Chi cuadrado.

En la tabla 30 se muestra que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la distribución del sexo de los pacientes según se produzca su éxito o no. Sin embargo, los pacientes que fallecieron tenían una clasificación ASA y un índice pronóstico McCabe significativamente superior a los que no fallecieron. Las variables comorbilidad, inmunosupresión, cirugía y admisión urgentes, traqueotomía, reintubación y reintervención urgentes se asocian de manera significativa al riesgo de mortalidad

**Tabla 31.** Mortalidad en la Unidad de Reanimación en la cohorte de estudio en función de diversas variables de patología clínica del paciente.

VARIABLES	GRUPO EXITUS	GRUPO NO EXITUS	OR.	IC.	P
<b>Número de casos.</b>	<b>25</b>	<b>77</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Shock séptico en UR.</b>					
✓ Si.	24	36	27,33	3,52 - 212,29	< 0,01
✓ No.	1	41			
<b>Fallo renal agudo en UR.</b>					
✓ Si.	21	28	9,19	2,86 - 29,47	< 0,01
✓ No.	4	49			
<b>Fallo hepático agudo en UR.</b>					
✓ Si.	7	3	9,59	2,25 - 40,78	< 0,01
✓ No.	18	74			
<b>Coagulopatía en UR.</b>					
✓ Si.	16	17	6,27	2,36 - 16,69	< 0,01
✓ No.	9	60			
<b>Nº disfunciones orgánicas.</b>					
✓ Ninguna.	33	1			
✓ Una.	16	1			
✓ Dos.	14	5	-	-	< 0,01
✓ Tres.	4	5			
✓ Cuatro.	6	9			
✓ Cinco.	4	4			
<b>Bacteriemia.</b>					
✓ Si.	15	22	3,75	1,464-9,606	< 0,01
✓ No.	10	55			
<b>Infección del tracto urinario</b>					
✓ Si.	6	9	2,35	0,74-7,44	0,138
✓ No.	19	67			
<b>Neumonía nosocomial</b>					
✓ Si.	15	33	2,00	0,79-5,01	0,136
✓ No.	10	44			
<b>Infección herida quirúrgica</b>					
✓ Si.	21	37	5,53	1,73-17,65	< 0,01
✓ No.	4	39			
<b>Peritonitis secundaria.</b>					
✓ Si.	19	29	5,24	1,87-14,64	< 0,01
✓ No.	6	48			
<b>Peritonitis terciaria.</b>					
✓ Si.	14	14	5,73	2,15-15,25	< 0,01
✓ No.	11	63			

OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza. P: Valor de p al 95% para la prueba de chi cuadrado o test de Fisher. ASA: Clasificación de la American Society of Anesthesiologists. UR: Unidad de Reanimación Postquirúrgica.

Cuando se examina la mortalidad en función de otras características clínicas del paciente, encontramos que los pacientes éxitus tenían más disfunciones orgánicas y experimentaron en mayor medida shock séptico en la UR, fallo renal y/o hepático agudo, coagulopatía, bacteriemia, infección de la herida quirúrgica, así como peritonitis secundaria y terciaria (Tabla 31)

#### 4.4.2 Análisis multivariante

La estimación del riesgo relativo, ajustados sus intervalos de confianza y coeficientes de las variables independientes seleccionados según el modelo de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad se presenta en la tabla 32.

**Tabla 32.** Análisis multivariante de regresión logística de COX para la variable Mortalidad de la cohorte en la Unidad de Reanimación durante el periodo de estudio.

VARIABLES	HRa	IC (95%)	P
<b>Edad</b>	1,054	1,010 - 1,100	0,016
<b>APACHE II al ingreso</b>	1,086	1,025 - 1,150	0,005
<b>DMO</b>	3,362	1,446 - 7,818	0,005
<b>NAVM</b>	0,300	0,106 - 0,848	0,023

DMO: Disfunción multiorgánica; NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica; HRa: Hazard ratio ajustado, estimador de riesgo relativo en este modelo multivariante; IC: Intervalo de Confianza; P: parámetro de significación estadística.

De todas las variables analizadas, se consideran factores de riesgo independientes al “éxito” las variables edad, el índice pronóstico APACHE-II al ingreso, la disfunción multiorgánica y el hecho de que el paciente experimente una infección adquirida en forma de neumonía asociada a ventilación mecánica (Tabla 32)

El ajuste del modelo de Cox a los datos de nuestra cohorte se corrobora mediante la comprobación de la bondad de ajuste del modelo a los datos. En el caso de la regresión de Cox la comprobación de la bondad de ajuste se realiza mediante el test de riesgos proporcionales, que la presentamos en la tabla 33.

**Tabla 33.** Test de riesgos proporcionales

<b>VARIABLE</b>	<b>Rho</b>	<b>Chi 2</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad</b>	0.09541	0.25195	0.616
<b>APACHE</b>	-0.17292	0.66633	0.414
<b>DMO R</b>	0.20698	0.90367	0.342
<b>NAVM</b>	-0.00889	0.00237	0.961
<b>GLOBAL</b>	NA	2.39823	0.663

## 5. DISCUSIÓN

## 5.1 SOBRE LA COHORTE Y SUS CARACTERÍSTICAS

La UR dependiente del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor del Complejo Hospitalario Torrecárdenas constituye el centro de referencia para los pacientes postquirúrgicos residentes en la provincia de Almería.

Los servicios de críticos deben planificar la prevención de las IACS de sus pacientes, ya que éstos suelen estar inmunodeprimidos y sometidos a múltiples procedimientos invasivos. En este contexto, el conocimiento de la ecología local y probablemente los momentos de máximo riesgo de aparición de los procesos infecciosos pudiera ser importante. Las características del paciente tienen un papel fundamental en el riesgo de infeccioso<sup>259</sup>, mientras que en el ámbito quirúrgico, la duración de la ventilación mecánica, la gravedad del enfermo evaluada por el índice APACHE-II, la albuminemia, el tiempo de hospitalización previa a la intervención son conocidos factores favorecedores de la IACS.

La literatura médica ha puesto de manifiesto que la IACS es más frecuente en personas de edad avanzada, inmunodeprimidos y con mayor gravedad del paciente al ingreso. En España, la prevalencia de IACS en los pacientes atendidos en unidades de cuidados críticos es de un 22,41%, representando la unidad con mayor prevalencia de IACS seguido de los servicios quirúrgicos.

En nuestra serie, compuesta por 102 pacientes críticos postquirúrgicos, existe una concordancia con los datos reportados, predominando en personas mayores de 60 años (67,64%), sin presentar diferencias por sexo.

Cuando analizamos la población que constituye nuestra cohorte según edad y número de personas en cada rango, observamos que siguen un patrón de distribución en forma de bulbo, lo que corresponde a una pirámide poblacional tipo regresiva. Este tipo de patrón es característico de poblaciones envejecidas, como nuestra serie, dado que la edad avanzada se ha relacionado con un mayor desarrollo de IACS.

Es, por tanto, necesario analizar el papel de la edad en el desarrollo de la IACS. La edad avanzada en la mayoría de artículos publicados en los últimos años se considera

un factor de riesgo intrínseco o endógeno de IACS no modificable<sup>260, 261</sup>. Las IACS son más probables y generalmente más severas en las edades extremas de la vida porque el envejecimiento reduce la eficacia del sistema inmunológico y, la frecuente coexistencia de enfermedades crónicas debilitantes como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las cuales, incrementan el riesgo de IACS<sup>262, 263</sup>. Aisladamente, publicaciones recientes imputan la edad como factor protector de la IACS, por la menor agresividad en las técnicas diagnóstico-terapéuticas en los pacientes ancianos<sup>264</sup> respecto a los jóvenes, sin embargo no hallamos diferencias de limitación del esfuerzo terapéutico en función de la edad del paciente en nuestro estudio.

La estancia media en la UR fue de 2,34 días. El porcentaje o índice de ocupación de 85,79 % con un índice de rotación enfermo-cama de 26,57 %, la presión de urgencias fue de un 20,65 %.

En referencia a la clasificación de los pacientes de la cohorte según su índice de riesgo intrínseco evaluado por la clasificación de comorbilidades de Deyo-Charlson, tan solo un 5,88 % (6 pacientes) de la cohorte no presentaron comorbilidad asociada. Respecto a la clasificación APACHE II al ingreso, presenta una media de  $15,26 \pm 7,53$ , y un rango de 6 – 42. Dichos datos ponen de manifiesto la complejidad de los pacientes atendidos en la unidad y la afectación de su estado basal, con las implicaciones que ello tiene para el desarrollo de IACS y el aumento de la mortalidad.

En nuestra serie, los grupos IACS/No IACS no son totalmente homogéneos, encontrando diferencias en cuanto a edad, riesgo anestésico valorado por la escala ASA, la gravedad al ingreso, el estado de inmunosupresión basal, carácter urgente de la cirugía, elevada tasa de dispositivos médicos y mayor número de días de administración de remifentanilo en perfusión continua.

La prevalencia de IACS, de pacientes inmunodeprimidos y la duración de la sedoanalgesia pueden considerarse elevada en nuestro trabajo. Existen múltiples factores que podrían explicar estos resultados. Por un lado, factores relacionados con el propio paciente, como son la elevada edad de los mismos, la gravedad de la situación médica basal de los pacientes que hemos valorado por la puntuación de McCabe<sup>14</sup> y que

refleja que existen pacientes con peor pronóstico en el grupo que padece IACS, y la alta comorbilidad asociada, existiendo diferencias significativas incluso en los pacientes que padecen cuadros de inmunosupresión con mayor incidencia de estos cuadros en los pacientes que sufren IACS. Por otra parte, existen factores relacionados con el ingreso, como son el porcentaje elevado de ingresos urgentes y la prolongada estancia en UR, que expone al paciente a un mayor riesgo de infección. Por último, la necesidad de vasopresores y una alta necesidad de ventilación mecánica de los pacientes incluidos en nuestra serie.

Todos estos factores, previamente mencionados, predisponen a IACS<sup>265</sup>. Sin embargo, consideramos que la principal razón de esta alta prevalencia se puede atribuir a que el diseño del estudio establece un periodo de inclusión superior a los 4 días de ingreso en la Unidad, mientras que en la mayoría de las series se emplea como punto de corte las 48h para definir las IACS<sup>266</sup>.

En cuanto a la mortalidad de los pacientes con IACS durante el período de estudio, causaron éxitus el 12,76 % (25 casos), con un porcentaje de necropsias del 1,22 %, alcanzando la mortalidad hospitalaria de la cohorte un 36,27%. Entre los aspectos básicos que influyen la mortalidad de los pacientes quirúrgicos se encuentran tanto el estado basal del paciente como las comorbilidades que padezca. En estudios previos<sup>29, 267</sup> se ha puesto de manifiesto que la mortalidad es mayor en pacientes que tienen un ASA más elevado, en la cirugía de urgencia<sup>267</sup> y en aquellos servicios quirúrgicos que realizan procedimientos mayores y más complejos<sup>29</sup>. También se ha relacionado un incremento de mortalidad en pacientes ancianos<sup>30</sup> y con bajos niveles de albúmina, en relación con padecimientos crónicos<sup>268</sup>. Estos datos se corroboran en nuestra serie, en la que el 56,86 % de los casos procedían del servicio de Cirugía General y aparato digestivo, sometiéndose a cirugías complejas, además de la realización de un elevado número de procedimientos de manera urgente. Sin embargo, en nuestra cohorte la media de edad en los pacientes que causaron éxitus en la UR es mayor que en aquellos que no. Esta discrepancia existente con los estudios publicados pudiera explicarse por el hecho de que, ante pacientes de mayor edad y sin expectativas de mejora, en los que se decidía la limitación del esfuerzo terapéutico consensuada con las familias, se procedía al alta de la unidad, de manera que el éxitus se producía en otras unidades.

## **5.2 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD Y USO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS**

Las IACS constituyen la complicación más frecuente que afecta a los pacientes hospitalizados, siendo el porcentaje de pacientes quirúrgicos que sufren una IACS superior al de los pacientes ingresados por motivos médicos.

En la literatura se han identificado distintos factores de riesgo extrínseco para IACS<sup>173</sup>. Dentro de nuestra serie es característico, por el diseño del estudio, el elevado índice de empleo de dispositivos médicos de riesgo extrínseco, de manera que la totalidad de los pacientes precisaron sondaje urinario y ventilación mecánica, 101 (99%) pacientes acceso venoso central y 25 (24,51%) traqueostomía.

Es destacable que entre los factores de riesgo extrínsecos de nuestra cohorte, dos se constituyen en los más prevalentes para la infección adquirida, tales como la ventilación mecánica y la presencia de catéter vascular central<sup>169</sup>.

La justificación a estos elevados rangos de empleo de dispositivos podemos encontrarla en que se trata de una serie de pacientes gravemente enfermos que precisan un ingreso prolongado en la unidad de críticos a consecuencia de la afección generalizada de órganos y sistemas que se producen por infecciones graves y que van a requerir apoyo ventilatorio, hemodinámico, diurético y la consecuente monitorización continua de la funcionalidad de los mismos, para valorar la efectividad de las medidas puestas en marcha para la resolución del cuadro.

### 5.3 ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD

Las IACS constituyen la complicación más frecuente que afecta a los pacientes hospitalizados. Según los datos aportados por el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) 2015<sup>269</sup>, en los pacientes postquirúrgicos las IACS más frecuentes son NAVM, ITU y bacteriemias de origen desconocido y asociadas a catéter. Estos datos son coincidentes con los de nuestra cohorte, dado que la NAVM fue la causa más frecuente, con una DI de 30,96 por 1000 días de ventilación mecánica, seguida por la bacteriemia primaria y/o secundaria y la ITU, cuya DI fue de 23,87 y 9,67 por 1000 días de factor de riesgo, respectivamente. Las DI son muy elevadas por la metodología del estudio, con un elevado empleo de ventilación mecánica y empleo de sedoanalgesia durante más de 96 horas.

En cuanto a las principales causas microbiológicas de las distintas IACS, no han sufrido grandes cambios en los últimos años. En lo referente a nuestra cohorte, *Pseudomona aeruginosa* es la más frecuentemente aislada en NAVM, *Escherichia coli* lo es en infecciones urinarias y *Staphylococcus epidermidis* en bacteriemias, siendo estos resultados comparables con los presentados en distintos estudios epidemiológicos realizados sobre las IACS en pacientes críticos<sup>270</sup>.

El hecho de que *Pseudomona aeruginosa* sea el patógeno más frecuente asociado a NAVM pudiera justificarse porque este microorganismo se relaciona con las NAVM tardías<sup>271</sup>. Esta circunstancia en nuestro estudio se ve favorecida por los propios criterios de inclusión de la cohorte y por la duración prolongada de la ventilación mecánica en nuestros pacientes.

En nuestra serie destacan los numerosos casos de peritonitis secundarias y terciarias que se presentan. La explicación a tan importante incidencia es que más del 50% de los pacientes procedían del servicio de cirugía general y habían sufrido una intervención intraabdominal. Por otro lado, a mayor número de intervenciones, en pacientes más graves, la probabilidad que aparezcan dehiscencias de sutura aumenta, con la consecuente contaminación de la cavidad abdominal y el desarrollo de peritonitis.

Una preocupación creciente en las unidades de críticos es la aparición de gérmenes multirresistentes, que complican tanto el pronóstico como el manejo y la evolución de los pacientes y, en consecuencia requieren el empleo de más recursos en las unidades<sup>272</sup>. Para afrontar este problema de salud es fundamental, como en otros campos, la implementación de programas formativos adecuados, el trabajo en equipo con otros profesionales y el conocimiento de los patógenos locales.

En nuestro caso, los gérmenes con mayor implicación en las multirresistencias (MDROs) son las enterobacterias, principalmente *Klebsiella pneumoniae* resistente a betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que sin embargo presentaba una buena sensibilidad a carbapenémicos. Cabe destacar la baja incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), y la ausencia de portadores de *Clostridium difficile*. Dichos organismos son identificados en estudios nacionales como patógenos multirresistentes<sup>273</sup>.

Un elemento de preocupación adicional en nuestra unidad ha sido la aparición de cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina (ERV) durante el último año del estudio, previamente no identificadas, y que ha conllevado a un mayor esfuerzo en la coordinación entre los profesionales de la unidad.

Las causas de aparición de estas cepas de ERV puede ser multifactorial, como pudiera ser el progresivo aumento de pacientes añosos y mayor comorbilidad, o por la crisis económica actual con el aumento de las cargas de trabajo que se asocian a un mayor riesgo de infección por SAMR y ERV<sup>274</sup>, o bien por una incorrecta política antibiótica. En nuestro entorno existe un sistema de vigilancia de las resistencias bacterianas, pero probablemente son necesarias la introducción y/o potenciación de estrategias como tipificación molecular de aislamientos, control medidas higiénicas, reagrupamiento o cohorting de pacientes, rotación y restricción en el uso de antibióticos y un estricto seguimiento de los pacientes infectados y/o colonizados por gérmenes resistentes<sup>275</sup>.

La aparición de multirresistencias se ha relacionado con la ineficacia del tratamiento antibiótico empírico y, por ende, con el retraso del inicio de un tratamiento correcto, con el consecuente incremento de la mortalidad<sup>262</sup>. También se encuentra en los factores predisponentes tanto el empleo de antibióticos previos a la cirugía, sobre todo con quinolonas, como padecer cáncer en progresión<sup>276</sup>, lo cual podría contribuir a la mayor incidencia de MDROs en nuestra cohorte, dada la afectación por patología oncológica en la misma.

La aparición de MDROs en nuestra serie es más frecuente en los pacientes de más edad. Esos resultados se deben a la mayor gravedad y estancia hospitalaria con un peor estado de salud de base, por otra parte los pacientes geriátricos están considerados como reservorios de bacterias resistentes a los antimicrobianos<sup>277</sup> y por tanto los ancianos están frecuentemente colonizados por bacilos gramnegativos resistentes, SAMR y ERV. La alta frecuencia de ingresos de este tipo de enfermos en los hospitales de agudos representa un óptimo reservorio para la introducción de estas bacterias en las unidades de reanimación.

Para la prevención de estas infecciones, es necesaria la puesta en marcha de estrategias de prevención de las distintas IACS, ya que la mayoría de ellas son prevenibles y en consecuencia hay que poner todos los recursos a nuestra disposición para evitarlas. De esta manera, se pueden implementar tanto medidas comunes a las distintas IACS, así como otras específicas en función del área afectada (formación, reducción de factores de riesgo y adhesión a las guías clínicas para la prevención de la infección)<sup>278</sup>.

Las recomendaciones expuestas en distintos trabajos<sup>185, 201</sup> son clasificadas de la siguiente manera:

- Estrategias para minimizar la transmisión horizontal
  - Higiene de manos
  - Higiene ambiental
  - Detección de portadores de bacterias resistentes
  - Aislamiento
  - Evitar ratios enfermera/paciente insuficientes

- Estrategias funcionales
  - Vigilancia de la infección nosocomial y evaluación comparativa
  - Programas educacionales
  - Reducción de la exposición a dispositivos invasivos
  - Reducción de la estancia en UCI
  - Protocolos y medidas basadas en la evidencia (bundles)
  - Programas de seguridad

En nuestra unidad se siguen distintas estrategias recomendadas para la prevención de la IACS. La asepsia en la realización de técnicas invasivas o la cateterización de vías centrales, la higiene de manos y ambiental, el aislamiento en el caso de pacientes que le requieran, la aplicación de protocolos de detección y descontaminación en portadores de bacterias resistentes. Existe un programa de vigilancia de la infección nosocomial, por parte de los servicios de microbiología. En otro orden de cosas, se introdujo en la misma línea un protocolo de antibioterapia empírica basado en las recomendaciones existentes y teniendo en cuenta la ecología local. No obstante, aunque podemos decir que en nuestra unidad se trabaja en consonancia con las distintas recomendaciones para la prevención de la IACS, en un futuro se deberían redefinir la duración del tratamiento, así como la perfusión continua de ciertos antibióticos y la medición de sus niveles para optimizar resultados terapéuticos.

## 5.4 USO DE ANTIMICROBIANOS EN UR.

Para el manejo de los pacientes críticos, los antimicrobianos son los fármacos más comúnmente prescritos. Es fundamental conocer que en el caso de sepsis o shock séptico el uso apropiado y temprano de estos medicamentos ha demostrado disminuir la morbi-mortalidad<sup>279</sup>

En nuestra serie, cuarenta y nueve pacientes (48,04%) recibieron tratamiento antibiótico previo al ingreso en la UR. Este dato es significativo, y debe ser analizado desde dos posibles planteamientos. Por un lado, puede ser beneficioso para nuestra cohorte dado que como describíamos anteriormente su uso temprano y apropiado disminuye la morbimortalidad. Sin embargo, el empleo de antibiótico es un factor favorecedor para el desarrollo de multirresistencias, con la consecuente posibilidad de un tratamiento antibiótico inadecuado y sin respuesta por parte del paciente para el control de la infección<sup>280</sup>.

Ochenta y ocho (86,27%) pacientes recibieron tratamiento con más de un antibiótico durante su ingreso en UR, siendo tan sólo un 1,96% (2) pacientes los que no recibieron ningún tratamiento antimicrobiano. En cuanto a los antifúngicos, 68 (66,67%) pacientes no precisaron, mientras que 12 (11,76%) requirieron más de un antifúngico.

Los grupos de antibióticos más frecuentemente empleados fueron cefalosporinas, aminoglucósidos y carbapenémicos. Los fungicidas se emplearon en 15 casos. Dichos datos se justifican en la alta incidencia de peritonitis secundarias y terciarias, cuyo tratamiento empírico según los protocolos empleados en la unidad se basa en la combinación de estos grupos de antimicrobianos.

Para una eficaz y eficiente antibioterapia es necesario poner en marcha normas y estrategias. Este conjunto de medidas se engloban dentro de la denominada política de antibióticos a aplicar en pacientes críticos postquirúrgicos en nuestro caso. De esta forma debemos tener en consideración que la instauración del tratamiento antibiótico debe basarse en la sospecha clínica y/o microbiológica de infección, ante la cual, y tras la toma de muestras de los tejidos implicados, iniciaremos un tratamiento precoz de

amplio espectro según los protocolos instaurados en la unidad. En nuestro caso, nos basamos en los protocolos de la SEDAR, si bien en la actualidad, y siguiendo las recomendaciones establecidas, se ha desarrollado un protocolo global en nuestro centro para la prevención y tratamiento de la IACS.

Para mejorar las estadísticas de IACS en nuestra unidad aún quedan campos en los que actuar. La necesidad de una respuesta más rápida del laboratorio de microbiología así como la monitorización de la eficacia del tratamiento, permitirían ajustar mejor los antibióticos prescritos, así como su duración, previniendo la aparición de resistencias y consiguiendo un tratamiento más eficaz. También consideramos necesaria una mayor coordinación y apoyo con la unidad de infecciosos de nuestro hospital, así como con los servicios quirúrgicos.

Los antimicrobianos con los que fueron tratados los pacientes de nuestra cohorte se encuentran en consonancia con los empleados en estudios actuales<sup>281</sup>

## 5.5 OTRAS COMPLICACIONES

Durante la estancia de los pacientes en la UR desarrollaron complicaciones médicas generales, tales como SDRA, fracaso renal agudo, fallo hepático, coagulopatía y shock séptico.

La complicación más frecuente en nuestra cohorte fue el shock séptico, que se presentó en un 58.8 % de los pacientes. La sepsis constituye un problema sanitario mayor, de incidencia y gravedad crecientes<sup>282</sup>. Se trata de la primera causa de mortalidad en pacientes críticos. A nivel nacional, la mortalidad asociada a sepsis en paciente crítico asciende al 48,2% en Unidad de Críticos y 54,3% en el hospital<sup>283</sup>. A nivel global, los estudios disponibles confirman la tendencia al alza de la incidencia de sepsis severa, aunque acompañada de una reducción de la mortalidad, situándose entre un 25-45%<sup>284</sup>. Es importante incidir en la necesidad de poner en marcha estrategias para una identificación precoz de los casos de sepsis, y actuar de manera rápida con antibioterapia potente, para intentar evitar su progresión a shock séptico.

El fracaso renal agudo es un síndrome que afecta de manera frecuente al paciente crítico. Cuando analizamos su impacto en el paciente crítico postquirúrgico, la lesión renal aguda (IRA) afecta hasta un 50% de los pacientes de la UR con una mortalidad informada del 15% al 80%, siendo más del 50% de los casos secundarios a la sepsis<sup>285</sup>.

En nuestra cohorte, la IRA tuvo una incidencia del 48%, por lo que se encuentra en consonancia con la presentada en estudios actuales, como el realizado por Maxwell y Bell<sup>285</sup>. Su origen multifactorial impide que desarrollemos una teoría sobre la causa que provoca la elevación de su incidencia en nuestra serie. Sin embargo, es cierto que pudiera estar por tanto relacionado con la alta tasa de shock séptico, una reposición de volumen empleando cristaloides asociados a hidroxietilalmidón, que actualmente ha perdido su indicación en el paciente crítico por su relación con un aumento de la tasa de fallo renal<sup>286</sup>, el uso de fármacos nefrotóxicos como AINEs y aminoglucósidos, que son uno de los grupos más frecuentemente usados, así como el uso de vasopresores motivados por hipotensión.

Las complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP) se constituyen como una patología de gran relevancia en el paciente gravemente enfermo, representando la segunda causa de morbilidad postquirúrgica después de la infección de herida quirúrgica. La incidencia de CPP se sitúa entre el 2 y el 5,6% de las intervenciones<sup>87</sup> y puede llegar a un 30-40% si hablamos de cirugía abdominal<sup>288</sup>.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una insuficiencia respiratoria aguda secundaria a edema pulmonar inflamatorio, con aumento de permeabilidad capilar, e hipoxemia profunda subsiguiente. Entre las causas, se han descrito la lesión pulmonar por sobredistensión y las infecciones<sup>289</sup>.

En nuestra cohorte, 1 de cada 3 pacientes presentó complicaciones respiratorias, por lo que nuestros datos concuerdan con lo referido en trabajos como el elaborado por Parry y colaboradores<sup>288</sup>.

## 5.6 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD Y SEDOANALGESIA

En el paciente gravemente enfermo, las combinaciones de fármacos analgésicos e hipnóticos son fundamentales en su confort, cuidado y seguridad, debiendo existir un equilibrio entre sedación y tratamiento del dolor. Las estrategias de anestesia y sedoanalgesia han ido evolucionando a lo largo de la historia de la medicina, con el fin de mejorar la atención clínica prestada a los pacientes, no solo desde el punto de vista de la eficacia del tratamiento analgésico, sino también de la seguridad del mismo<sup>290</sup>.

En nuestro trabajo, hemos empleado el remifentanilo como base en el tratamiento analgésico de los pacientes a los que atendimos en la UR. Este dato es relevante dado que en la actualidad existe una corriente terapéutica que aboga por el empleo de estrategias multimodales y libres de opioides, conocida como “Opioid free anaesthesia” (OFA)<sup>291, 292, 293</sup>. Esta línea terapéutica surge con el fin de reducir los secundarismos asociados al uso de opioides durante el periodo transoperatorio, dado que el empleo de estos fármacos se ha relacionado con hiperalgesia<sup>294</sup>, incrementando las necesidades analgésicas para su manejo, disfunción cognitiva<sup>295</sup>, alteraciones inmunológicas, alteración de la cicatrización<sup>296</sup>, además de los descritos clásicamente como son la depresión respiratoria, náuseas y vómitos, sedación, íleo y estreñimiento, entre otros<sup>290, 291</sup>.

La prevalencia de IACS, de pacientes inmunodeprimidos y la duración de la sedoanalgesia pueden considerarse elevada en nuestro trabajo. Existen múltiples factores que podrían explicar estos resultados. Por un lado, factores relacionados con el propio paciente, como son la elevada edad de los mismos, la gravedad de la situación médica basal de los pacientes que hemos valorado por la puntuación de McCabe<sup>14</sup> y que refleja que existen pacientes con peor pronóstico en el grupo que padece IACS, y la alta comorbilidad asociada, existiendo diferencias significativas incluso en los pacientes que padecen cuadros de inmunosupresión con mayor incidencia de estos cuadros en los pacientes que sufren IACS. Por otra parte, existen factores relacionados con el ingreso, como son el porcentaje elevado de ingresos urgentes y la prolongada estancia en UR, que expone al paciente a un mayor riesgo de infección. Por último, la necesidad de vasopresores y una alta necesidad de ventilación mecánica de los pacientes incluidos en nuestra serie.

En referencia a la duración de la sedoanalgesia, es necesario tener en cuenta que las principales guías postulan que el empleo de remifentanilo como base de la estrategia de sedación en pacientes críticos no debe demorarse más de 5 días<sup>297, 298 299</sup>. Este hecho no es compatible con el diseño de nuestra cohorte, en la que la perfusión de remifentanilo se mantuvo durante el período de estudio de  $11,45 \pm 11,57$  días con un rango de 4 – 84 días. No obstante, también existen estudios en los que el tratamiento con remifentanilo se prolonga durante más tiempo del recomendado en las guías de sedoanalgesia, siendo dicho régimen de sedoanalgesia bien tolerado y con mejores resultados que la sedoanalgesia clásica basada en hipnóticos<sup>300</sup>.

Todos estos factores, previamente mencionados, predisponen a IACS<sup>301</sup>. Sin embargo, consideramos que la principal razón de esta alta prevalencia se puede atribuir a que el diseño del estudio establece un periodo de inclusión superior a los 4 días de ingreso en la Unidad, mientras que en la mayoría de las series se emplea como punto de corte las 48h para definir las IACS<sup>266</sup>.

Los factores de riesgo en nuestra unidad para la adquisición de IACS, tras realizar un análisis multivariante, son coincidentes en gran parte con los resultados del grupo de Nseir et al<sup>302</sup>. En nuestra serie, la gravedad del paciente al ingreso, los días de ingreso en la UR, la cirugía urgente y el estado de inmunodepresión del paciente son factores asociados a la adquisición de IACS.

En nuestro estudio, el cese de la infusión de remifentanilo no modifica la tasa de IACS ( $p = 0,190$ ). Este hallazgo contrasta con el trabajo de Nseir et al<sup>302</sup>, quienes tras un análisis de regresión logística concluye que existe una elevada incidencia de IACS durante los 4 días posteriores tras el cese de analgesia basada en el opioide remifentanilo. Este trabajo identifica la discontinuación de remifentanilo como factor de riesgo independiente de IACS (OR = 2.53, IC 95% = 1.28-4.99, P = 0.007). Según nuestros resultados, tal vez pudiera existir una asociación entre el cese de remifentanilo y la aparición de IACS en los pacientes con historia de inmunodepresión de cualquier etiología, si bien no encontramos significación estadística ( $p=0,052$ ). En nuestra cohorte la discontinuación de remifentanilo no se asoció con aumento de la tasa de IACS (figura 17), a pesar de que durante dicho periodo no hallamos diferencias estadísticas en la tasa de reintubaciones, intervenciones quirúrgicas, síndrome de privación y en el empleo

de antibióticos que pudiesen explicar los resultados. Nuestros hallazgos están en coincidencia con el estudio de Cronin<sup>303</sup> que demuestra que la infusión de fentanilo no posee efectos en la función inmune celular, aunque en este caso se realizó en voluntarios sanos. La discrepancia entre ambos estudios invita a la realización de estudios multicéntricos y randomizados para confirmar la importancia real del cese de opiáceos en la adquisición de IACS en las UR.

La sedación en los pacientes críticos debe cumplir una serie de criterios para considerar que se emplea de manera eficiente. Los parámetros que se han planeado como indicadores de la calidad de la sedación son la monitorización, el empleo de protocolos, adecuado manejo de la analgesia, el uso racional y monitorización de la relajación muscular y la identificación del delirio<sup>304</sup>. En nuestra unidad, siguiendo las recomendaciones establecidas, hemos implantado un protocolo de sedación.

Sin embargo, hoy en día no existen recomendaciones o protocolos para las técnicas de sedoanalgesia basadas en la preservación de la función inmune<sup>305</sup>. Shakhar<sup>306</sup> postula la existencia, tras una agresión tisular, de una primera fase de respuesta inmune potente de corta duración (de horas a varios días en función del factor evaluado), seguido de una segunda etapa de inmunosupresión más duradera con el fin de minimizar la respuesta proinflamatoria<sup>307</sup>. Para intentar evitar un posible sesgo por esta respuesta dual inmune, en el diseño de nuestro estudio decidimos que la perfusión de remifentanilo debiera ser de un mínimo de 96 horas.

Se han relacionado como factores favorecedores de la IACS a causa de la sedación la prolongación de la exposición a factores de riesgo para la infección, microaspiraciones, alteración de la motilidad gastrointestinal, efectos sobre la microcirculación y los ya mencionados efectos inmunomoduladores<sup>308</sup>.

Un aspecto a considerar en nuestro trabajo es que no se lleva a cabo una interrupción diaria de la sedación. Aunque existen algunos aspectos controvertidos, la interrupción diaria de la sedación favorece la recuperación del paciente, acorta su estancia en la unidad y reduce la exposición a factores de riesgo de IACS<sup>309</sup>. La ausencia de la interrupción de la sedación en nuestra unidad es uno de los factores que pueden contribuir a la incidencia de IACS.

Si bien es cierto que la sedación profunda sigue siendo la estrategia común en las unidades de críticos, como es el caso de nuestra UR, recientes trabajos han puesto de manifiesto la necesidad de un cambio en la intensidad de la sedoanalgesia consiguiendo el máximo confort del paciente crítico con una sedación mínima, iniciada de manera precoz cuando el paciente así lo requiera, y con una atención humanizada al máximo<sup>310</sup>. La implementación del concepto de e-CASH en la sedoanalgesia de nuestros pacientes críticos nos permitiría reducir los problemas que se asocian con la sedación profunda, los cuales que favorecen el desarrollo de IACS<sup>311</sup>.

En otro orden de cosas, hemos de considerar que los episodios de infra-sobresedación son frecuentes en las unidades de cuidados críticos. La infrasedación y episodios de dolor pueden aparecer hasta en un 40% de los pacientes en algún momento de su estancia en las unidades de críticos<sup>312</sup>. Estos cuadros contribuyen a la aparición de una respuesta neuroendocrina al estrés y fenómenos de inmunosupresión transitorios<sup>313</sup>,<sup>314</sup>. Una sobresedación puede asociarse a una prolongación del tiempo de ventilación mecánica y de las complicaciones infecciosas tipo NAMV, bacteriemias y sinusitis<sup>315</sup>. Ambas circunstancias se asocian con un aumento de la morbimortalidad y pudieran contribuir de forma significativa a la adquisición de IACS. En nuestra serie, observamos que los pacientes pertenecientes al grupo de IACS precisan más días de sedoanalgesia con remifentanilo, junto a una exposición más prolongada a factores de riesgo extrínseco de infección, como son la ventilación mecánica, el catéter venoso central y el sondaje urinario. lo que les expone a un mayor riesgo de IACS. Estos datos podrían explicar las diferencias de nuestros resultados con los obtenidos en el trabajo de Nseir<sup>302</sup>.

Existe una amplia literatura médica centrada en el papel inmunomodulador de los opioides. Numerosos estudios en animales confieren propiedades inmunosupresoras a la morfina y una potencial predisposición a cuadros infecciosos. En este sentido, el trabajo de Breslow et al<sup>316</sup> asocia el tratamiento con este fármaco a una reducción en el número neutrófilos, macrófagos y moléculas inductoras de neutrófilos, principalmente IL-17A y KC/CXCL1. Otros trabajos experimentales indican que una dosis única de morfina podría alterar la expresión de determinados grupos de genes, como el gen NET1 y ciertas proteínas involucradas en los procesos de respiración mitocondrial y de formación del citoesqueleto<sup>317</sup>,<sup>318</sup>. El principal inconveniente para evidenciar la

importancia real de esta disregulación génica es que se ve influenciada por múltiples factores fisiológicos, de estrés celular, niveles de catecolaminas, neuropéptidos, glucocorticoides, prostaglandinas, prostaciclina o activación de ciertos receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub><sup>319, 320</sup>. Todos estos factores se encuentran profundamente alterados en el paciente crítico y están asociados per se con la IACS. Así, a modo de ejemplo podemos indicar que la necesidad de administrar fármacos agonistas β-adrenérgicos es frecuente en este tipo de pacientes. Diversos estudios concluyen que adrenalina, noradrenalina y dobutamina producen un aumento de la actividad de los NK en sujetos sanos<sup>321, 322</sup>, pero conlleva una drástica reducción de éstos en pacientes postquirúrgicos<sup>323</sup>. El uso de corticoides en el paciente crítico también conlleva importantes alteraciones en la inmunomodulación por un feed-back negativo<sup>324</sup>. Por tanto, los factores causantes de inmunosupresión en el paciente gravemente enfermo son múltiples y con efectos discordantes en función del tipo de paciente, dosis y duración de los opioides empleados. El conocimiento de nuevos posibles factores inmunomoduladores y de confusión crece día a día, y así recientemente se ha notificado que la transfusión de hemoderivados con un periodo de conservación superior a 14 días es un importante factor de riesgo de infección bacteriana<sup>325</sup> o que el empleo de dosis únicas de etomidato para intubación en secuencia rápida en pacientes con shock séptico se asocia con un aumento de la mortalidad<sup>326, 327</sup>.

El mecanismo de acción de los opioides en los fenómenos de inmunomodulación no es bien conocido, y así se postulan por diferentes autores diferentes efectos en función de una administración puntual o crónica, con diversos mecanismos de acción a nivel central o periférico<sup>328</sup>. Los efectos de los opioides sobre la función inmune, principalmente de la morfina son indiscutibles con la evidencia médica actual e involucran a la respuesta inflamatoria, fagocítica, citoquinas e inmunoglobulinas<sup>329, 330</sup>. Lo que no está claro es su importancia real en la clínica diaria.

Los artículos en referencia a las propiedades inmunomoduladoras del remifentanilo son discordantes en sus resultados<sup>248, 331</sup>. Un estudio en animales vivos halla una rápida y profunda instauración de inmunodepresión, pero con una duración de sólo cinco horas tras el cese de remifentanilo<sup>331</sup>. En sentido contrapuesto, el trabajo de Cronin et al<sup>10</sup> no encuentra que la administración de bajas dosis de remifentanilo en perfusión continua se asocie con disminución en el número de células NK y de la

función citolítica, al contrario que ocurre con la administración en voluntarios humanos de morfina y fentanilo<sup>332, 333</sup>. A su vez, se describe que el fármaco opiáceo tramadol, debido a su mecanismo de acción dual opioide y no opioide, puede conllevar una activación del sistema inmunológico, quizás por su actuación en vías serotoninérgicas<sup>334</sup>.

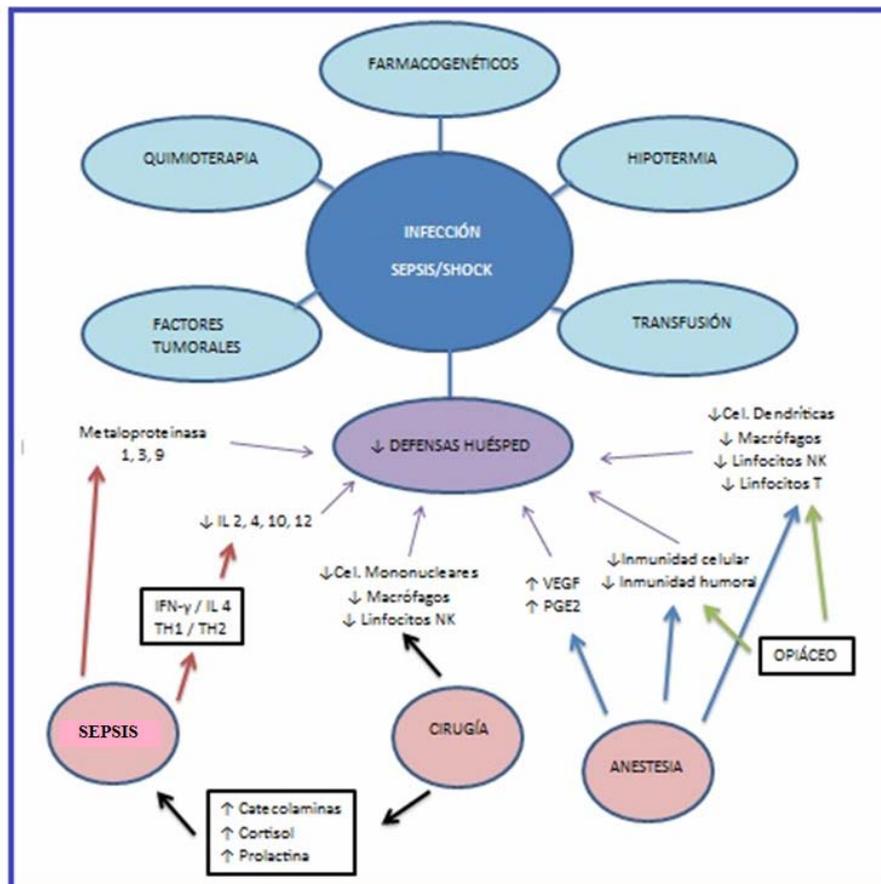
En nuestro trabajo la selección de las distintas alternativas sedo-analésicas se basa en el estado basal de nuestros pacientes. De esta manera, se puede plantear que no es el fármaco en si el causante de un agravamiento del paciente, si no que el peor estado inicial del paciente conlleva el uso de un determinado fármaco. La sedación en nuestro trabajo ha sido realizada mediante los hipnóticos midazolam o propofol según protocolo adjunto. En los pacientes con una mayor gravedad, la sedoanalgesia se basó en el binomio midazolam-remifentanilo. A pesar que estudios<sup>335</sup> han sugerido la importancia de la elección de ésta en pacientes inmunocomprometidos y con alto riesgo de infección, no hallamos que el hipnótico empleado se correlacione con un incremento de las IACS al ajustar por gravedad, ratio de utilización de dispositivos médicos y días de ingreso en la unidad. En este sentido, la IACS parece comportarse en nuestro modelo como una variable modificadora de efecto o interacción según la gravedad con un efecto antagónico y multiplicativo, es decir, que el peor estado basal del paciente compite con la IACS para causar la muerte, no teniendo el paciente tiempo suficiente para desarrollar un episodio infeccioso.

El empleo de fármacos hipnóticos se relaciona con la modificación de las funciones celulares inmunes a través de varios mecanismos no bien conocidos en el momento actual. En este sentido, el estudio de Helmy et al<sup>335</sup> pone en evidencia que los diferentes fármacos hipnóticos pueden producir alteraciones inmunológicas proinflamatorias o antiinflamatorias. Este hecho podría suponer un sesgo en nuestro análisis. Si bien es cierto que existe una alteración de la inmunidad en los pacientes que empleamos propofol<sup>336</sup> o midazolam<sup>337</sup> que pudieran suponer un sesgo en nuestro estudio, debido a la diferencia entre ambos fármacos, hemos de decir que en nuestra cohorte no existen diferencias en su utilización entre grupos de pacientes que padecen IACS o no.

Otro factor que también debemos considerar en nuestro estudio, es la respuesta del paciente a la retirada de la sedación. Los factores psicosociales pueden afectar a la respuesta neuroendocrina del organismo. De esta manera, la retirada de la sedación y el contacto con la realidad puede provocar en el paciente una situación de ansiedad y estrés. Dicha situación, sobre todo si es prolongada en el tiempo, puede provocar un estado de inmunosupresión, el cual también incrementa el riesgo a padecer infecciones<sup>338</sup>. Este factor no ha sido analizado en nuestra serie, aunque consideramos que sería interesante valorarlo en posteriores estudios.

Por tanto, los factores causantes de inmunomodulación en el paciente gravemente enfermo son múltiples (figura 23) y con efectos discordantes en función del tipo de paciente, dosis y duración de los opiáceos empleados.

**Figura 23.** Factores causantes de inmunomodulación en el paciente crítico postquirúrgico



## 5.7 INFECCIÓN ASOCIADA A CUIDADOS DE SALUD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

La sepsis es un problema crítico en todos los campos de la medicina clínica<sup>339</sup>,<sup>340</sup>. Novedosas y complejas investigaciones inmunológicas en la sepsis sugieren que la inmunosupresión es el determinante de la mortalidad por sepsis en el paciente gravemente enfermo<sup>341, 342, 343</sup>. Un cambio en la visión tradicional de la sepsis y un enfoque donde la inmunoestimulación podría ser un enfoque de éxito para mejorar una mejora de resultados clínicos y una llave para nuevas opciones terapéuticas.

La patología oncológica constituye por sí misma un problema de salud pública complejo, caracterizado por su alta prevalencia e incidencia. Son escasos los estudios sobre la epidemiología de la IACS en pacientes con cáncer salvo en pacientes oncohematológicos<sup>344</sup>. Se ha descrito que hasta un 20% de los cánceres guardan relación con infecciones crónicas<sup>345</sup>.

Se ha notificado que el tipo de IACS más común en pacientes con cáncer es la infección respiratoria (55,8%), principalmente en pacientes con leucemia. Otras IACS que afectan a los pacientes oncológicos en orden de frecuencia son las infecciones cutáneas (18%), infecciones gastrointestinales (9,7%), bacteriemias (9,4%) e ITU (7,1%)<sup>346</sup>. Es de interés conocer que la patología oncológica va a condicionar un estado de inmunosupresión. Tal hecho unido a las distintas acciones multidisciplinares dirigidas a lograr tanto un diagnóstico precoz como un tratamiento eficaz generan un ambiente favorecedor del desarrollo de IACS, en el que también influyen las técnicas quirúrgicas y anestésicas empleadas.

El empleo de potentes fármacos inmunosupresores o la analgesia, basada en los escalones superiores de la escalera analgésica de la OMS, que requieren frecuentemente estos pacientes pudieran incrementar el riesgo de IACS<sup>347</sup>. Esta afirmación es controvertida, ya que existen estudios que indican la existencia de asociación entre la enfermedad y las dosis elevadas de morfina<sup>348</sup>, mientras que otros autores observaron que pequeñas dosis de morfina protegieron a pacientes alcohólicos, evitando el desarrollo de neumonía tras ser sometidos a intervenciones quirúrgicas por patología oncológica<sup>349</sup>.

Existen factores de riesgo para el desarrollo de IACS en pacientes oncológicos que no difieren de los pacientes que no padecen cáncer<sup>350</sup>, si bien existen factores asociados a la propia patología oncológica y su tratamiento que conllevan un aumento de riesgo de IACS en estos pacientes<sup>351, 352</sup>. Los factores de riesgo puestos de manifiesto por nuestro estudio coinciden con los descritos previamente.

La aparición de gérmenes multirresistentes se ha relacionado tanto con el empleo de antibióticos previos a la cirugía, sobre todo con quinolonas, como a padecer cáncer en progresión<sup>353</sup>, lo cual podría contribuir a la mayor incidencia de IACS en el paciente oncológico de nuestra cohorte. Es también necesario considerar los cambios inmunológicos que sufren los pacientes oncológicos y que pudieran contribuir al desarrollo de mayor número de IACS que en los pacientes no oncológicos.

El principal hallazgo de este trabajo es una cuasi significación y la existencia de dos patrones temporales de comportamiento del paciente postquirúrgico tras la retirada del opiáceo en función de la enfermedad de base o diagnóstico etiológico (Tabla 28 y figura 22) y por tanto estos pacientes deberían ser estrechamente vigilados por las consecuencias de un retraso diagnóstico<sup>354, 355</sup>. Observamos una elevada incidencia de IACS durante los 4 días posteriores tras la discontinuación de analgesia basada en el opiáceo remifentanilo en la población de pacientes oncológicos, con un patrón antagónico de los pacientes postquirúrgicos no oncológicos. Este diferente patrón en los pacientes con cáncer de nuestra unidad se ha descrito con anterioridad por otros autores en relación con el uso de opiáceos, y en este sentido lo reporta Schwacha<sup>356, 357</sup> en pacientes quemados y Nseir<sup>302</sup> en pacientes críticos tras un análisis multivariante.

Cuando analizamos las características de nuestra cohorte, observamos una distribución homogénea de la muestra en ambos grupos en cuanto a edad y sexo (oncológicos y no oncológicos), si bien no son totalmente comparables, debido a las diferencias existentes en cuanto a la gravedad al ingreso, el número de comorbilidades y los días de estancia en UR, que son factores predisponentes a la infección nosocomial<sup>265</sup>, y que pudieran justificar en parte las diferencias en la incidencia de IACS entre grupos.

El cáncer es una patología con una íntima relación con el sistema inmune. El cáncer genera un estado de inmunosupresión que conlleva que el enfermo oncológico presente un incremento en el riesgo de padecer cuadros infecciosos. De la misma manera, parece existir una relación inversa, de modo que la inmunosupresión aumentaría el riesgo de patología oncológica<sup>358</sup>. Diversos estudios muestran claramente datos contradictorios con relación a la acción inmunológica de los opioides en el perioperatorio<sup>348, 349</sup>. El trabajo de *El Solh et al*<sup>348</sup> hallan que la administración de morfina en pacientes sometidos a revascularización coronaria se asocia a un riesgo aumentado de neumonía nosocomial. Por el contrario, el grupo de *Spies et al*<sup>349</sup> indican que bajas dosis de morfina protege del desarrollo de neumonía nosocomial tras cirugía oncológica. Nuestros resultados parecen más concordantes con los del primer grupo referenciado.

Al ser una UR predominantemente quirúrgica, muchos de los pacientes reciben tratamiento quirúrgico, lo cual supone también un incremento de la inmunosupresión que sufre el paciente tanto por la cirugía en sí, como por la anestesia empleada durante el procedimiento, aunque en nuestro estudio todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general no combinada con técnicas regionales, debido a la metodología del mismo.

En nuestra cohorte, como hemos indicado los grupos de pacientes oncológicos y no oncológicos no son totalmente comparables, debido a las diferencias existentes en cuanto a la gravedad al ingreso, el número de comorbilidades y los días de estancia en unidad de críticos, que son factores predisponentes a IACS<sup>356</sup>, y que pudieran justificar en parte las diferencias en la incidencia de IACS entre grupos. De todas formas, es necesario considerar otros factores peroperatorios inmunomoduladores tales como hipotermia, dolor, estrés, corticoides, transfusión hemoderivados, etc. que pueden asociarse a una potenciación de la inmunosupresión y ser factores de confusión en los diferentes estudios en humanos<sup>244, 325</sup>. La inmunosupresión que sufre el paciente crítico oncológico se trata de un proceso multifactorial complejo que no depende sólo de la patología oncológica en sí, sino también de las medidas diagnósticas y terapéuticas empleadas para resolver o mejorar la situación clínica del paciente, de rasgos genéticos, de la situación basal del paciente, de las comorbilidades que presenta, la disfunción multiorgánica, etc.

## 5.8 MORTALIDAD

Existen numerosos indicadores de calidad asistencial que deben ser evaluados para analizar nuestra actividad profesional. La mortalidad asociada a cirugía ha sido reconocida como un índice de calidad asistencial de los centros sanitarios<sup>359</sup>, a pesar de lo cual, son escasos los estudios presentes en la literatura médica que analizan la mortalidad quirúrgica general y los factores asociados a la misma<sup>38</sup>.

La supervivencia del paciente gravemente enfermo no sólo se ve afectada por las medidas terapéuticas puestas en marcha, sino que además se ve influenciada por la capacidad fisiológica que presenta el paciente para hacer frente a la agresión que supone la propia patología de base, así como el tratamiento quirúrgico y la anestesia. Por ello, consideramos que cuando hablamos de mortalidad debemos analizar distintos aspectos, entre los que se encuentran la patología de base, la etiología inmediata del éxitus y los posibles factores relacionados con el mismo.

En nuestra serie, más del 56% de los pacientes fueron intervenidos por parte del servicio de cirugía general, identificando la neoplasia de colon-recto como la patología de base con mayor incidencia. El cáncer colorrectal, si consideramos de manera global la población, se trata del tumor maligno más frecuente en nuestro país y se sitúa como la segunda causa de éxitus por patología oncológica<sup>360</sup>. Entre los factores asociados a mortalidad de estos pacientes se encuentra el carácter urgente del procedimiento quirúrgico al que son sometidos<sup>361</sup>. Dicha patología está asociada a complicaciones que de por sí también conllevan un peor pronóstico y que, frecuentemente son la forma de presentación de la enfermedad, como es el caso de los cuadros obstructivos o las perforaciones intestinales. Estas causas también se han identificado en nuestro estudio, entre las patologías que conllevan al éxitus en determinados casos de la cohorte.

La mortalidad de nuestra serie es elevada (36%). Al analizar las causas inmediatas de muerte de nuestros pacientes vemos como las mismas no sólo se relacionan con la patología de base, si no también pueden ser motivadas por complicaciones sobrevenidas tras la intervención quirúrgica. Por tanto, podemos afirmar que la supervivencia de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos guarda una estrecha relación con la aparición de complicaciones postoperatorias, y así diversos

estudios ponen de manifiesto que el impacto más notorio se produce en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía mayor<sup>29</sup> y en pacientes ancianos<sup>30</sup>. En concordancia con estos datos, la edad es una de las variables asociadas a mortalidad en nuestra serie. Es de destacar, que un 60% de los pacientes son catalogados como ASA  $\geq$  3 y un 50% presenta tres o más comorbilidades, lo que indica el alto grado de deterioro del estado de salud basal, lo cual contribuye a estas altas tasas de mortalidad así como los factores de inclusión de nuestro trabajo.

Se han descrito como las complicaciones más frecuentes que afectan a los pacientes postquirúrgicos la sepsis, el fracaso renal agudo y el ingreso no planificado en las unidades de cuidados críticos, las cuales conllevan un incremento en el riesgo de muerte<sup>41, 362</sup>. Estos datos son coincidentes con nuestra serie en la cual se identifica el shock séptico como la causa inmediata de muerte más frecuente, seguido por los cuadros de insuficiencia renal.

El shock séptico es la expresión más grave de las denominadas IACS, cuyo origen puede estar en distintos órganos y sistemas. La sepsis constituye un problema sanitario mayor, tratándose de la primera causa de mortalidad en pacientes críticos, llegando a ocasionar hasta un 60% de todas las muertes<sup>363</sup>. La peritonitis secundaria a procedimientos quirúrgicos se asocia a un aumento de la morbi-mortalidad<sup>37</sup>. En nuestra serie dicha situación clínica es la causa que conlleva un mayor número de reingreso en UR en los pacientes intervenidos de cirugía general.

En consecuencia, con el fin de reducir la mortalidad de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos es necesaria la puesta en marcha de estrategias de prevención de las distintas IACS, implementando tanto medidas comunes a las mismas, así como otras específicas en función del área afectada (formación, reducción de factores de riesgo y adhesión a las guías clínicas para la prevención de la infección)<sup>184</sup>.

Prueba de la importancia de la prevención de la sepsis en este contexto es la existencia de estudios que demuestran una importante reducción de la mortalidad tras la implantación de programas como bacteriemia cero y neumonía cero<sup>364</sup>.

En nuestro estudio se ponen de manifiesto que los pacientes que fallecen en la unidad son pacientes de mayor edad, con un estado basal más deteriorado, sometidos a procedimientos de urgencia y con mayor número de comorbilidades.

La necesidad de reintervención de los pacientes de nuestra cohorte puede estar motivada por distintas variables, como ya se ha puesto de manifiesto, relacionándose con complicaciones durante la propia cirugía que no posibilitan resolver la situación clínica del paciente así como complicaciones secundarias al acto quirúrgico en sí como pueden ser hemorragias o dehiscencias. En la literatura, la mortalidad relacionada con la necesidad de reintervención oscila del 36 al 48%<sup>365</sup>.

En otro orden de cosas, las complicaciones pulmonares postquirúrgicas también se han relacionado con la mortalidad, de tal forma que se ha descrito que en torno al 20% de los pacientes que padecen eventos pulmonares postoperatorios fallecen en 30 días<sup>366</sup>, mientras que otros trabajos indican que la necesidad de reintubación está asociada a un aumento de la mortalidad<sup>367</sup>. Estos datos son coincidentes con nuestro trabajo, en el que observamos diferencias significativas en cuanto a necesidad de traqueostomía y reintubación en los pacientes que causaron exitus.

En cuanto a la ventilación mecánica, nuestra serie pone de manifiesto que en el grupo de pacientes que fallecen, la necesidad de días de ventilación mecánica fue mayor. Este dato puede ser refrendado por distintos trabajos, entre ellos el del *Grupo de Trabajo de Cuidados Críticos Perioperatorios (GTCCP) de la Sección de Cuidados Intensivos de la SEDAR* que observó que la necesidad de ventilación mecánica en el postoperatorio fue el principal factor de riesgo de mortalidad en pacientes ancianos<sup>368</sup>.

En nuestra serie se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto al riesgo de fallecimiento entre los pacientes en los que se emplean durante más días propofol, midazolam y remifentanilo para la sedoanalgesia. Esto podría explicarse en que el empleo de dichos fármacos durante más tiempo se asocia a un paciente con una mayor gravedad y que precisa de una sedación profunda. Dicha gravedad, conlleva una mayor vulnerabilidad de nuestros pacientes y, por tanto, los hace más propensos al éxitus. De esta manera, la inclusión de los protocolos e-CASH de

sedación ligera con exhaustiva monitorización de la profundidad así como el empleo de las escalas Richmond-RASS, deberían producir una mejora de los resultados clínicos.

Otro factor a tener en cuenta en nuestro trabajo es la edad, ya que es un factor que repercute en la mortalidad. El envejecimiento se asocia con una disminución de la función inmune, con una susceptibilidad a infecciones, incidencia de cáncer y enfermedades autoinmunes<sup>369</sup>. En la literatura científica, se ha puesto de manifiesto la relación de la edad con la mortalidad en diversos trabajos. Entre otros, Hortigüela y colaboradores<sup>370</sup> evidenciaron que la edad y una situación basal disminuida son los factores más influyentes en la mortalidad hospitalaria. Estos datos han sido refrendados por trabajos recientes<sup>371, 372</sup>, siendo coincidentes con nuestros resultados.

Las variables ajustadas que presentaron diferencias significativas en el análisis multivariante de Cox para la variable mortalidad fueron edad, APACHE II y aparición de disfunción multiorgánica (DMO). Nuestros resultados están en consonancia con los descritos en la literatura médica. Los estudios de Kudo<sup>373</sup>, Paz Martín<sup>368</sup> y Suárez de la Rica<sup>374</sup>, han puesto recientemente de manifiesto la relación de una manera independiente de la mortalidad en pacientes críticos postquirúrgicos con la disfunción multiorgánica, el grado de severidad en la escala APACHE II y la edad.

Un dato que genera controversia en nuestro trabajo es el comportamiento como aparente factor protector de la existencia de NAVM. Los estudios anteriormente reseñados indican que la necesidad de ventilación mecánica prolongada se comporta como factor de riesgo independiente de mortalidad, y ponen de manifiesto su asociación con la presencia de mayor número de infecciones asociadas a ventilación. En la revisión realizada de la literatura, podemos ver como la NAVM conlleva un incremento del riesgo de muerte de un 5,8%, con un aumento en la estancia en unidades de críticos de 4,3 días<sup>375</sup>, siendo un factor de peor pronóstico para los pacientes que la presentan. Podemos hipotetizar sobre varias posibilidades que expliquen los resultados de nuestro trabajo. En primer lugar, el manejo de estos pacientes fue realizado por personal altamente cualificado y con un alto nivel de experiencia en el manejo de pacientes sometidos a ventilación mecánica. Por otro lado, la implementación de protocolos para el manejo de pacientes con NAVM y el tratamiento de manera precoz de las

complicaciones respiratorias en estos pacientes pueden justificar que se redujera la mortalidad en los pacientes que desarrollaron NAVM frente a los que no.

En definitiva, la adquisición de la IACS es un proceso complejo y multifactorial. En este sentido, los episodios infecciosos dependen y están influenciados por la complejidad del paciente crítico, el tipo de paciente crítico, la frecuente disfunción orgánica con las consiguientes alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, los múltiples tratamientos invasivos de soporte, su comorbilidad basal, inmunodepresión, tratamientos antibióticos empíricos, epidemiología bacteriana local, características genéticas, etc.

La mortalidad de nuestra cohorte está fundamentalmente motivada por patología oncológica de origen principalmente colorrectal y se relaciona con la edad, la gravedad del paciente al ingreso y la aparición de complicaciones infecciosas que aparecen en el postoperatorio de nuestros pacientes.

Por otra parte, existen dos patrones temporales de comportamiento del paciente postquirúrgico tras la retirada del opiáceo en función de la enfermedad de base o diagnóstico etiológico y por tanto estos pacientes deberían ser estrechamente vigilados por las consecuencias de un retraso diagnóstico.

## 5.9 LIMITACIONES

Existen una serie de limitaciones en nuestro trabajo, en primer lugar es el tamaño muestral y estar realizado en una única unidad de críticos.

En segundo lugar, el sesgo de la elección del hipnótico en función de la inestabilidad hemodinámica del sujeto.

En tercer lugar, los periodos de infrasedación o sobrededación, con las posibles alteraciones inmunológicas e infecciosas transitorias que pudieran conllevar no se tabularon en este trabajo.

Por último, la falta de confirmación analítica de los estados de inmunosupresión es otra de las limitaciones de nuestro trabajo.

## 5.10 FORTALEZAS

Se trata de un tema atractivo, de actualidad en la medicina crítica y con importantes zonas de incertidumbre, por lo que podría ser de interés la realización de un estudio multicéntrico de unidades de críticos postquirúrgicos que incluyera patrones inmunológicos para confirmar los resultados de los trabajos que postulan un efecto inmunomodulador y no solo inmunosupresor de las diferentes estrategias sedoanalgésicas en el paciente crítico.

Al estar realizado en único centro, aumenta la validez interna, ya que la muestra y los protocolos de sedoanalgesia son más uniformes que si se hubiera realizado en varios centros.

El manejo de estos pacientes fue realizado por personal altamente cualificado y con un alto nivel de experiencia en el manejo de pacientes críticos postquirúrgicos, implementando y mejorando protocolos existentes en la unidad.

La inexistencia de protocolos de interrupción diaria de sedación en nuestra unidad, queda obviada en parte ya que enfermería si cumplimenta un protocolo de sedación y realizan variación de las dosis de los diferentes fármacos de sedoanalgesia en función de éste.

## **6. CONCLUSIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES PARTICULARES

- 1) En nuestro estudio, la causa más frecuente de infección asociada a cuidados de la salud (IACS) fue la neumonía asociada a ventilación mecánica, siendo *Pseudomona aeruginosa* el germen más frecuentemente aislado. Los gérmenes multirresistentes con mayor implicación en IACS fueron las enterobacterias, principalmente *Klebsiella pneumoniae* resistente a betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- 2) El 56,86 % de los pacientes padecieron, al menos, una IACS durante su estancia en la Unidad de Reanimación. El APACHE II al ingreso, los días de permanencia en la UR, el hecho de que el paciente se interviniera de manera urgente o que presente inmunosupresión fueron las variables que se asocian de manera independiente, mediante análisis de regresión multivariante, al desarrollo de IACS.
- 3) Tras comparar las IACS que aparecen en los 4 días previos o posteriores al cese de remifentanilo, no se observan diferencias estadísticamente significativas. Es decir, la discontinuación de remifentanilo no induce un cambio significativo en la tasa de IACS.
- 4) Observamos una elevada incidencia de IACS durante los 4 días posteriores tras la discontinuación de analgesia basada en el opiáceo remifentanilo en la población de pacientes oncológicos, en relación con la tasa en los 4 días previos. Sin embargo, en el caso de los pacientes postquirúrgicos no oncológicos, el patrón es inverso
- 5) La mortalidad hospitalaria de la cohorte fue de un 36.27%. Cuando se examina la mortalidad en función de otras características clínicas del paciente, encontramos que los pacientes que causaron éxitus presentaban más disfunciones orgánicas y experimentaron en mayor medida shock séptico en la UR, fallo renal y/o hepático agudo, coagulopatía, bacteriemia, infección de la herida quirúrgica, así como peritonitis secundaria y terciaria

- 6) Los factores de riesgo independientes asociado a “éxitus” fueron la edad, el índice pronóstico APACHE II al ingreso, la disfunción multiorgánica y el hecho de que el paciente experimente una infección adquirida en forma de neumonía asociada a ventilación mecánica.

## **6.2 CONCLUSIONES GENERALES**

- 1) Aunque el desarrollo de IACS en pacientes postquirúrgico sometidos a cuidados críticos en tratamiento con remifentanilo es un problema multifactorial, hay más probabilidad de que ello ocurra en pacientes graves e inmunodeprimidos, que ingresan a consecuencia de intervenciones no electivas y en aquéllos con estancias en la unidad más prolongadas
- 2) El cese de la infusión de remifentanilo no se asocia a un mayor aumento de la IACS, excepto en pacientes oncológicos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gherardi CR, Biancolini C, Butera JJ, Calvillo L, Canteli María M, Cardonnet L, et al. Pautas y recomendaciones para la abstención y/o retiro de los métodos de soporte vital en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2000; 16: 53-56
2. Velasco Villanueva D, Yáñez Pulido A, Estremera Gutiérrez B. Complicaciones en la Unidad de Recuperación Postanestésica. En: Buisán Garrido F, Herrero Gento E, Ruiz López N, Páez Hospital M, editores. *Manual de cuidados críticos postquirúrgicos. Pautas de actuación clínica*. Edición 2006. Madrid: Arán Ediciones, SL. 2006. p. 209-218.
3. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Postanesthetic Care. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology* 2013; 118: 291–307.
4. Simpson JC, Moonesinghe SR. Introduction to the postanaesthetic care unit. *Perioperative Medicine* 2013; 2: 5. Disponible en: <http://www.perioperativemedicinejournal.com/content/pdf/2047-0525-2-5.pdf>
5. Palanca Sánchez I, Esteba de la Torre A, Elola Somoza J. *Unidades de Cuidados Intensivos. Estándares y recomendaciones*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
6. Iglesias C. *Unidades de vigilancia posquirúrgica: definición y criterios de ingreso*. Hospital Universitario Central de Asturias 2010. Disponible en: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/dirmedica/almacen/documentos/clinica/protocolo%20ingreso%20postoperatorio.pdf>
7. National Institutes of Health. Consensus Development Conference on Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1983; 46:1-26
8. Mata Vicente JF. Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2012; 26(4): 234-241

9. Chávez Pérez CE, Méndez Lozano D, Muñoz Ramírez MR, Sánchez Nava VM. Identificación de factores de riesgo asociados a mortalidad en el paciente quirúrgico de alto riesgo en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2013; 27:15-24.
10. Sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias. Indicadores de calidad. en el enfermo crítico. Actualización 2011. Disponible en: [http://www.semicyuc.org/sites/default/files/actualizacion\\_indicadores\\_calidad\\_2011.pdf](http://www.semicyuc.org/sites/default/files/actualizacion_indicadores_calidad_2011.pdf)
11. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet*. 1974; 2: 81–84
12. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-464
13. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; 28: 14-20.
14. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteriemia. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110: 847-855.
15. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Selleckens J, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, Interleukin-1, Interferon -, and interferon – in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 161: 982-987
16. Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro M J, Linares Rufo M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 66-72.
17. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPIME-EPPS 2017. Protocolo. [Consultado 18 Enero 2018]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE-EPPS%20Protocolo.pdf>

18. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Comparison of APACHE III, APACHE IV, SAPS 3, and MPM<sub>0</sub>III and influence of resuscitation status on model performance. *Chest*. 2012; 142: 851-858.
19. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 Investigators. SAPS 3—from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-1355.
20. Higgins TL, Teres D, Copes WS, Nathanson BH, Stark M, Kramer AA. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPM<sub>0</sub>-III). *Crit Care Med* 2007; 35: 827-835.
21. Peña Quijada A, Chang Cruz A, Pardo Núñez B, Tamargo Barbeito T, Jiménez Paneque R. Evaluación del pronóstico de mortalidad por los índices de gravedad APACHE II y IV. *Rev Cub Med Int Emerg* 2012; 12: 2334-2357
22. Rivera-Fernández R, Vázquez-Mata G, Bravo M, Aguayo-Hoyos E, Zimmerman J, Wagner D, et al. The APACHE III prognostic system: customized mortality predictions Spanish ICU patients. *Intensive Care Med*. 1998; 24: 574-581.
23. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-829
24. Gien López JA, Salazar Escalante DC, López R, Ramírez De Reza JJ. Valor predictivo de la escala APACHE II sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de adultos en la ciudad de Mérida Yucatán. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2006; 20: 30-40.
25. Serrano Hernández N, García de Lorenzo y Mateos A, Mora Quintero UL, Fedriani Gorría J. Validación de los Mortality Probability Models II al ingreso (MPM II-0), a las 24 horas (MPM II-24) y a las 48 horas (MPM II-48) comparados con las predicciones de mortalidad hospitalaria de APACHE II y SAPS II realizadas en los días 1 y 2 de estancia en UCI. *Med Intensiva* 2000; 24: 49-60.

26. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. The trauma score. *Crit Care Med*. 1981; 9: 672–676.
27. Miranda DR, Nap R, De Rijk A, Schaufeli W, Iapichino G. Nursing activities score (NAS). *Crit Care Med* 2003; 31: 374-382.
28. Arias-Rivera S, Sánchez-Sánchez MM, Fraile-Gamo MP, Patiño-Freire S, Pinto-Rodríguez V, Conde-Alonso MP, et al. Transcultural adaptation into Spanish of the nursing activities score. *Enferm Intensiva* 2013; 24: 12-22.
29. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242: 326–341.
30. Manku K, Leung JM. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. II. Long-term quality of life. *Anesth Analg* 2003; 96: 590–594
31. Pronovost PJ, Jenckes MW, Dorman T, Garrett E, Breslow MJ, Rosenfeld BA, et al. Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. *JAMA* 1999; 281: 1310–1317.
32. Simchen E, Sprung CL, Galai N, Zitser-Gurevich Y, Bar-Lavi Y, Levi L, et al. Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care. *Crit Care Med* 2007; 35: 449–457.
33. Eichenberger AS, Haller G, Cheseaux N, Lechappe V, Garnerin P, Walder B. A clinical pathway in a post-anaesthesia care unit to reduce length of stay, mortality and unplanned intensive care unit admission. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28: 859- 866
34. Sánchez LR, Ortiz GJ, Dolores VR, Soto VR, Gutiérrez VR. Abdomen abierto vs cerrado en peritonitis grave por traumatismo. Estudio comparativo. *Gaceta Médica de México* 2004; 140: 295-298.

35. Calland JF, Adams RB, Benjamin DK, O'Connor MJ, Chandrasekhara V, Guerlain S, Jones RS. Thirty-day postoperative death rate at an academic medical center. *Ann Surg* 2002; 235: 690-698.
36. Canut A. Infecciones en residencias de ancianos: microorganismos más frecuentes, uso de antimicrobianos y resistencias bacterianas. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007; 42: 27-38.
37. Fraccalvieri D, Biondo S. Índices pronósticos de mortalidad postoperatoria en la peritonitis del colon izquierdo. *Cir Esp* 2009; 86: 272-277.
38. Medina-Franco H, Ramos-De la Medina A, Torres-Villalobos G, Tapia-Cid de León H. Factores asociados a mortalidad en cirugía mayor: análisis retrospectivo en un centro de referencia. *Rev Invest Clin* 2006; 58: 9-14.
39. Sirvent JM, Vallés M, Navas E, Calabria J, Ortiz P, Bonet A. Evolución de los pacientes críticos con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica tratados con hemodiafiltración venovenosa continua. *Med Intensiva* 2010; 34: 95-101.
40. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380: 1059-1065.
41. Story DA, Leslie K, Myles PS, Fink M, Poustie SJ, Forbes A, et al. Complications and mortality in older surgical patients in Australia and New Zealand (the REASON study): a multicentre, prospective, observational study. *Anaesthesia* 2010; 65: 1022-1030.
42. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, McCarthy EP, Chertow GM. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1998 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143-1150
43. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 25226-25233.

44. Gordo Vidal F, Delgado Arnaiz C, Calvo Herranz E. Mechanical ventilation induced lung injury. *Med Intensiva* 2007; 31: 18-26.
45. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care* 2011; 26: 502-509.
46. McNicol L, Story DA, Leslie K, Myles PS, Fink M, Shelton AC, et al. Postoperative complications and mortality in older patients having non-cardiac surgery at three Melbourne teaching hospitals. *Med J Aust* 2007. 186: 447-452.
47. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35 (5): 1244-1250.
48. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486 - 552.
49. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Ivarez-Lerma FA. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Cir Esp* 2010; 87: 63–81.
50. Sánchez-Arenas R, Rivera-García BE, Grijalva-Otero I, Juárez-Cedillo T, Toca-Porras L, Martínez-García MC. Incidencia de infección nosocomial en sitio quirúrgico (índice del NNIS y características clínicas y bioquímicas prequirúrgicas de pacientes sometidos por primera vez a derivación ventrículo-peritoneal). *Cir Ciruj* 2009; 77: 13-19.
51. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12: R158

52. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care* 2009; 13: 120.
53. Chamorro C, Romera MA, Silva JA. Importancia de la sedoanalgesia en los pacientes en ventilación mecánica. *Med Intensiva* 2003; 1(Suppl): 2-4
54. Braun JP, Bause H, Bloos F, Geldner G, Kastrup M, Kuhlen R, et al. Peer reviewing critical care: a pragmatic approach to quality management Learning process in critical care. *Science* 2010; 8: 1-17.
55. Sessler CN, Pedram S. Protocolized and target-based sedation and analgesia in the ICU. *Crit Care Clin*, 2009; 25: 489-513.
56. Mehta S, Burry L, Fischer S, Martinez-Motta JC, Hallett D, Bowman D. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 374-380.
57. The SRLF Trial Group. Sedation in French intensive care units: a survey of clinical practice. *Annals of Intensive Care* 2013; 3: 24. Disponible en: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/3/1/24>.
58. Wøien H, Stubhaug A, Bjørk IT. Analgesia and sedation of mechanically ventilated patients - a national survey of clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 23-29.
59. Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth* 2001; 87: 186-192.
60. Mencía S, Botrán M, López-Herce J, Del Castillo, Grupo de Estudio de Sedoanalgesia de la SECIP. Manejo de la sedoanalgesia y de los relajantes musculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 396-404

61. Porhomayon J, Nader ND, El-Solh AA, Hite M, Scott J, Silinskie K. Pre- and post-intervention study to assess the impact of a sedation protocol in critically ill surgical patients. *J Surg Res* 2013; 184: 966-972.
62. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-141
63. Jeitziner MM, Schwendimann R, Hamers JP, Rohrer O, Hantikainen V, Jakob SM. Assessment of pain in sedated and mechanically ventilated patients: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 645-654.
64. González-Escalada J.R. La sinergia farmacológica aplicada a la analgesia: revisión de la combinación de ibuprofeno con codeína. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17: 51-60.
65. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, De la Cal MA, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2013; 37 (8): 519-574.
66. Moliner Velásquez S, Rubio Haro R, De Andrés Serrano C, De Andrés Ibáñez J. Analgesia regional en el paciente crítico posquirúrgico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017; 64 (3): 144-156.
67. Kavanagha T, Buggy DJ. Can anaesthetic technique effect postoperative outcome? *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25: 185-198.
68. Kimiko Sakata R. Analgesia y Sedación en Unidad de Cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol* 2010; 60 (6): 360-365.
69. Futier E, Chanques G, Cayot Constantin S, Vernis L, Barres A, Guerin R, et al. Influence of opioid choice on mechanical ventilation duration and ICU length of stay. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 46-53.

70. De Bellis P, Gerbi G, Bacigalupo P, Buscaglia G, Massobrio B, Montagnani L, et al. Esperienza con remifentanil in Terapia Intensiva. *Minerva Anestesiol* 2002; 68: 765-773.
71. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: Benzodiazepines, Propofol and Opioids. *Crit Care Clin* 2009; 25: 431-449
72. Tafur LA, Serna AM, Lema E. Phentanyl PK/PD, a valid drug. *Rev Col Anest* 2010; 38: 68-83.
73. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: Dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009; 25: 451-469.
74. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. *Crit Care* 2008; 12 (Suppl 3): S5.
75. Cevik F, Celik M, Clark PM, Macit C. Sedation and Analgesia in Intensive Care: A Comparison of Fentanyl and Remifentanil. *Pain Res Treat*. 2011; 2011: 650320. doi: 10.1155/2011/650320.
76. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-417.
77. Zhu Y, Wang Y, Du B, Xi X. Could remifentanil reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and metaanalysis. *Crit Care* 2017; 21: 206. doi: 10.1186/s13054-017-1789-8
78. Regueria T. General and particular pharmacological considerations in intensive care. *Rev. Med. Clin. Condes* 2016; 27 (5): 636-645.

79. Al MJ, Hakkaart L, Tan SS, Bakker J. Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands. *Crit Care* 2010; 14: R195. doi: 10.1186/cc9313
80. Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martín MJ; Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Sedación prolongada en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2008; 32 Supl 1: 19-30.
81. Chamorro C, Romera MA, Martínez JL. Sedación y analgesia de pacientes críticos en ventilación mecánica. ¿Tienen utilidad los alfa-2 agonistas? *Med Intensiva* 1999; 23: 59-61
82. Wakai A, Blackburn C, McCabe A, Reece E, O'Connor G, Glasheen J, et al. The use of propofol for procedural sedation in emergency departments (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 29 (7): CD007399
83. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003; 17: 235–272
84. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wanq X, et al. Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation. A Canadian Multicenter Randomized Trial. *Chest* 2001; 119: 1151-1159
85. Galeotti G. Farmacocinética del propofol en infusión. *Rev Arg Anesth* 2009; 67: 154-185
86. Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Pérez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Alted-López E. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg*. 1998; 86: 1219-1224
87. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, De Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357: 117-118

88. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1417-1425
89. Martínez Mejías A. Barbitúricos. En: Manual de analgesia y sedación en Urgencias de Pediatría. Madrid: Ergon 2009. p. 110-121.
90. Chamorro Jambrina C, Borrallo Pérez JM, Pardo Rey C, Palencia Herrejón E. Insuficiencia suprarrenal relativa en los pacientes con shock séptico *Med Intensiva* 2004; 28: 480.
91. Jung B, Nougaret S, Chanques G, Mercier G, Cisse M, Aufort S, et al. Absence of adrenal gland enlargement during septic shock predicts mortality: a computed tomography scan study of 239 patients. *Anesthesiology* 2011; 115: 334-343
92. Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin* 2009; 25: 527-538.
93. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37: 901-910
94. Jung B, Clavieras N, Nougaret S, Molinari N, Roquilly A, Cisse M, et al. Effects of etomidate on complications related to intubation and on mortality in septic shock patients treated with hydrocortisone: a propensity score analysis. *Critical Care* 2012; 16: R224
95. Cortiñas M, Oya B, Caparros P, Cano G, Ibarra M, Martínez L. Oral ketamine-midazolam premedication of uncooperative patients in major outpatient surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2010; 57: 479-485.
96. Boussofara M, Raucoules A. Farmacología de las benzodiazepinas utilizadas en anestesia-reanimación. *EMC-Anestesia Reanimación*. [Internet] 2016 [consultado 20 enero 2018]; 42 (4): 1-11. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1280470316807227>

97. Palazón C, Palazón E, Pardo JC, Blanco T, Gómez MJ, López J, et al. Estudio comparativo de la efectividad y calidad de sedoanalgesia en pacientes ventilados mecánicamente. *Med Intensiva*. 1999; 23: 416-420
98. Mattia C, Savoia G, Paoletti F, Piazza O, Albanese D, Amantea B, et al. SIAARTI recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 769-805
99. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 389–398
100. Natheson G, Goleen GS, Litt IF. Diazepam in the management of the neonatal narcotic withdrawal syndrome. *Pediatrics* 1971; 48: 523-527
101. Misra S, Koshy T. A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa® device. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 518–523.
102. Bedirli N, Ofluoglu E, Kerem M, Utebey G, Alper M, Yilmazer D, et al. Hepatic energy metabolism and the differential protective effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in a rat hepatic ischemia-reperfusion injury model. *Anesth Analg* 2008; 106: 830-837
103. Lee HT, Chen SWC, Doetschman TC, Deng C, D'Agati VD, Kim M. Sevoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury in mice via the transforming growth factor- $\beta$ 1 pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: 128-136
104. Matchett GA, Allard MW, Martin RD, Zhang JH. Neuroprotective effect of volatile anesthetic agents: molecular mechanisms. *Neurol Res* 2009; 31: 128-134.
105. Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL. Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 1986; 14: 832–833.

106. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61: 1254–1259.
107. Weber NC, Schlack W. Inhalational anaesthetics and cardioprotection. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 182: 187–207.
108. Enlund M, Wiklund L, Lambert H. A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 2001; 56: 429-432.
109. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the anesthetic conserving device. *Crit Care Med* 2004; 32: 2241-2246.
110. Barnes BJ, Hollands JM. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med* 2010; 38: S188-S197.
111. Dahyot-Fizelier C, Frasca D, Debaene B. Inhaled agents in neuroanaesthesia for intracranial surgery: pro or con. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: 229-234.
112. Fernández-Alcantud J, Sanabria Carretero P, Rodríguez Pérez E, Planas Roca A. Anesthetic induction with nitrous-oxide-free sevoflurane in pediatric patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008; 55: 69-74.
113. Rohm K, Piper SN, Boldt J. Prolonged inhalational sedation using sevoflurane: Evaluation of inorganic fluoride levels and kidney function. *Adv Anaesthesiol Crit Care* 2009; 1: 53–56.
114. Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 840-845.
115. Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K. Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. *Am J Ther* 2010; 17: 219-222.

116. Hellström J, Owall A, Bergtröm J, Sackey PV. Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 460-467.
117. Migliari M, Bellani G, Rona R, Isgrò S, Vergnano B, Mauri T, et al. Short-term evaluation of sedation with sevoflurane administered by the anesthetic conserving device in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1240-1246.
118. Chamorro C, Romera MA, grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Estrategias de control de la sedación difícil. *Med Intensiva*. 2008; 32 Supl 1: 31-37.
119. Sandiumenge Camps A, Sánchez-Izquierdo Riera JA, Toral Vázquez D, Sa Borges M, Peinado Rodríguez J, Alted López E. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med* 2000; 28: 3612-3619.
120. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sánchez Izquierdo JA, Jareno A, Moreno JA, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*.1996; 24: 932-939.
121. Helmy S, Al-Attiyah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 2001; 56: 4-8.
122. Mazzeo AJ. Sedation for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 1995; 11: 937-955.
123. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 404-410.

124. Brown C, Albrecht R, Pettit H, McFadden T, Schermer C. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndrome in adult burn patients. *Am Surg* 2000; 66: 367-371.
125. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV, et al. Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. *Intensive Care Med* 2005; 31: 380-387.
126. Devlin JW, Mallow-Corbett S, Riker RR. Adverse drug events associated with the use of analgesics, sedatives, and antipsychotics in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38: S231-S243.
127. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial. *Critical Care* 2004; 8: R268-280.
128. Borrallo-Pérez JM, Béjar-Delgado A, Grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Sedación de corta duración. *Med Intensiva*. 2008; 32 Supl 1: 12-18.
129. Hooper, MH, Girard TD. Sedation and Weaning from mechanical ventilation: Linking spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials to improve patient outcomes. *Anesthesiology Clin* 2011; 29: 651–661.
130. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2012;4 53–63.
131. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008; 137: 441-451.

132. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C, Grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Monitorización del dolor. Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Med Intensiva* 2008; 32 Supl 1: 38-44.
133. Kastrup M, Von Dossow V, Seeling M, Ahlborn R, Tamarkin A, Conroy P, et al. Key performance indicators in intensive care medicine. A retrospective matched cohort study. *J Int Med Res* 2009; 37: 1267-1284.
134. Chamorro Jambrina C, Romera Ortega MA, Pardo Rey C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y futuro. *Med Intensiva* 2004; 2 Supl 3: 1-4.
135. Ramos Delgado I, Samsó Sabé E. Analgesia y sedación del paciente crítico en ventilación mecánica. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2007; 54: 302-312.
136. Puntillo KA, Miaskowski C, Kehrle K, Stannard D, Gleeson S, Nye P. Relationship between behavioral and physiological indicators of pain, critical care patients' self-reports of pain, and opioid administration. *Crit Care Med* 1997; 25: 1159-1166.
137. Woods JC, Mion LC, Connor JT, Viray F, Jahan L, Huber C, et al. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1066-1072.
138. Ramsay M, Savege T, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *BMJ* 1974; 2: 656-659.
139. Carrasco G. Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care* 2000; 4: 217-225.
140. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1994; 22: 433-440.
141. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1325-1329

142. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM. Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 211-225.
143. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy JM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale. Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1338-1344.
144. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AE, Gordon S, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU patients. Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289 (22): 2983-2991.
145. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R, Grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Monitorización de la sedación. *Med Intensiva* 2008; 32 Supl 1:45-52.
146. Billard LV, Servin F, Mllieux S. Vigilancia de la profundidad de la anestesia general. En: *Encycl. Méd. Chir. Anestesia-Reanimación*. Francia: Elsevier; 2005.
147. Liu H, Liu Y, Xu Y, Xue Y. Prognostic evaluation of bispectral index in patients following cardiopulmonary resuscitation. *Exp Ther Med* 2013; 5: 907-911
148. Lindholm ML, Träff S, Granath F, Scott D, Greenwald SD, Ekbom A, et al. Mortality Within 2 Years After Surgery in Relation to Low Intraoperative Bispectral Index Values and Preexisting Malignant Disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508-512.
149. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2010; 112: 1116-1127
150. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110:816-822

151. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Stay and Mortality Are Increased in Patients Having a “Triple Low” of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 116: 1195-1203

152. Stammert P, Werer C, Mertens LL, Lorang C, Hemmer M. Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009; 80 (4): 437-442.

153. Escudero Augusto D, Otero Hernández J, Muñiz Albaiceta G, Parra Ruiz D, Cofiño Castañeda L, Taboada Costa F. Detección de muerte encefálica mediante monitorización BIS (índice bispectral). *Med Intensiva*. 2005; 29 (5): 272-278.

154. Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Critical Care* 2010; 14: R119.

155. Muñoz Blanco JL. Enfermedades neuromusculares catastróficas. *Neurología* 2010; 25: 37-45.

156. Tobar E, Buggedo G, Andresen M, Aguirre M, Lira MT, Godoy J. Características e impacto de la sedación, la analgesia y el bloqueo neuromuscular en los pacientes críticos que recibieron ventilación mecánica prolongada. *Med Intensiva* 2009; 33: 311–320.

157. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107–1116.

158. Hughes CG, McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care setting. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2012; 4: 53–63.

159. Martín-Hernández H, López-Messab JB, Pérez-Vela JL, Molina-Latorre R, Cárdenas-Cruz A, Lesmes-Serrano A, et al. Manejo del síndrome posparada cardíaca. *Med Intensiva* 2010; 34: 107–126.
160. Chamorro C, Silva JA, Grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Med Intensiva*. 2008; 32 Supl 1: 53-58.
161. Sessler CN. Train-of-four to monitor neuromuscular blockade? *Chest* 2004; 126: 1019-1022.
162. Hemmerling TM, Le N. Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anesth* 2007; 54: 58-72
163. Dulin PG, Williams CJ. Monitoring and preventive care of the paralyzed patient in respiratory failure. *Crit Care Clin* 1994; 10: 815-826.
164. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 517-519.
165. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109.
166. Pino RM. Neuromuscular blocker studies of critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1695-1697.
167. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Int* 2010; 34: 256-267.
168. Mas N, Olaechea P, Palomar M, Alvarez-Lerma F, Rivas R, Nuvials X, et al. Análisis comparativo de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas por causa médica y quirúrgica. *Med Intensiva* 2015; 39 (5): 279 – 289.

169. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPIME-EPPS 2017. Informe global de España 2017. Resumen. [consultado 18 Enero 2018]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPIME-EPPS%202017%20Informe%20Global%20de%20Espa%C3%B1a%20Resumen.pdf>.
170. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS). Informe 2016 [consultado 18 Enero 2018]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202016.pdf>
171. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. Euro Surveill 2012; 17:pii=20316 (Consultado 21 enero de 2018). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N46/art20316.pdf>
172. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. Am J Infect Control 2013; 41: 286-300.
173. Corrales-Fernández MJ, Gea-Velázquez de Castro MT, Limón-Ramírez R, Miralles-Bueno JJ, Requena-Puchea J, Aranaz-Andrés JM. Factores que contribuyen a la infección relacionada con la asistencia sanitaria: cómo evitarlos. Rev Calid Asist 2011; 26: 367-375.
174. Organización Mundial de la Salud. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía práctica. Edición 2ª. Malta: Organización Mundial de la Salud. 2003. p. 1-3.
175. Cortiñas Sáenz M, Lizán García M, Ayelo Navarro A, Gómez Garrido M, Jiménez-Vizuet JM, Peyro García R. Infecciones urinarias en una unidad de reanimación. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2008; 55: 266-270.

176. Chant C, Smith OM, Marshall JC, Friedrich JO. 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.
177. Chenoweth C, Saint S, Preventing Catheter-Associated Urinary Tract Infections in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2013; 29: 19–32.
178. Shuman EK, Chenoweth CE. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38: S373–S379.
179. Pickard R, Lam T, Maclennan G, Starr K, Kilonzo M, McPherson G, et al. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial- and antiseptic-impregnated urethral catheters (the CATHETER trial). *Health Technol Assess* 2012; 16: 1-197.
180. Sebatier C, Peredoy R, Vall J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2009; 33: 336–345.
181. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132: 391–402.
182. Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Insausti Ordeñana J, López Pueyo MJ, Grupo de Estudio ENVIN-HELICS. Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva. *Med Intensiva* 2010; 34: 437-445.
183. Lorente L, Jiménez A, Santana M, Iribarren JL, Jiménez JJ, Martín MM, et al. Microorganisms responsible for intravascular catheter-related blood stream infection according to the catheter site. *Crit Care Med* 2007; 35: 2424–2427.
184. Palomar M, Rodríguez P, Nieto M, Sancho S. Prevención de la infección nosocomial en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2010; 34: 523–533.

185. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Proyecto «Neumonía zero». [consultado 18 Enero 2018]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/formacion-Nzero/index.html>.

186. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *AmJ Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416.

187. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.

188. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31: 1312-1317

189. Nguile-Makao M, Zahar JR, Français A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010; 36: 781-789.

190. Bonten MJ. Prevention of ventilator-associated pneumonia: bugs or drugs?. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 993-994.

191. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009, 37: 2709-2718.

192. Smulders K, VanderHoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial os intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002; 121: 858–862.

193. Loupec T, Petitpas F, Kalfon P, Mimoz O. Subglottic secretion drainage in prevention of ventilator-associated pneumonia: mind the gap between studies and reality *Crit Care*. 2013; 17(6): R286.
194. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011; 39 (8): 1985-1991.
195. Stewarts PS, Costernon JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001; 358: 135–138
196. Prince AS. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1110–1111.
197. Cabrales-Mora M, Au O. Neumonía asociada al ventilador en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Int Emerg* 2017; 16: 62-74.
198. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(10): 692–698.
199. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2010; 34: 318–324.
200. Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 Suppl1:S81–S87.
201. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Proyecto «Bacteriemia zero» [consultado 18 Enero 2018]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/formacion-BZero/>
202. Leaper D, Ousey K. Evidence update on prevention of surgical site infection. *Curr Opin Infect Dis* 2015, 28:158–163

203. Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, et al. A Systematic Review of Risk Factors Associated with Surgical Site Infections among Surgical Patients. PLoS ONE 2013; 8 (12): e83743. doi:10.1371/journal.pone.0083743
204. Anderson DJ, Kaye KS. Staphylococcal surgical site infections. Infect Dis Clin North Am 2009; 23: 53-72. doi:10.1016/j.idc.2008.10.004.
205. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. Am J Med 1991; 91: S152-S157.
206. Falci Ercole F, Ferreira Starling CE, Machado Chianca TC, Carnero M. Applicability of the National Nosocomial Infections Surveillance System Risk Index for the Prediction of Surgical Site Infections: A Review. BJID 2007; 11 (1): 134-141.
207. Suarez M. Infecciones Intraabdominales: Peritonitis y Abscesos. Medicrit 2004; 1: 146-180.
208. Guirao X, Arias J, Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Cir Esp 2010; 87: 63–81.
209. García-Sánchez JE, García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero I. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31: 230–239.
210. Martín-López A, Castaño-Ávila S, Maynar-Moliner FJ, Urturi-Matos JA, Manzano-Ramírez A, Martín-López HP. Peritonitis terciaria: tan difícil de definir como de tratar. Cir Esp 2012; 90: 11 – 16.
211. Cervera C. Candidemia y candidiasis invasora en el adulto. Formas clínicas y tratamiento. Enferm Infecc Microbiol Clin 2012; 30: 483 – 491.

212. Cambroneró MR, Prado-Cohrs D, López Sanroma M. Conceptos inmunológicos básicos aplicados a la vacunología. *Vacunas* 2017; 18 (2): 49–58.
213. Maldonado Regalado MS. Infecciones en el paciente oncológico. *Rev Esp Pediatr* 2013; 69 (3): 140-154.
214. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35 (7): 451–460.
215. Anderson SL, Duke-Novakovski T, Singh B. The immune response to anesthesia: part 2 sedatives, opioids, and injectable anesthetic agents. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41 (6): 553-566.
216. Helmy S, Al-Attiyah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 2001; 56: 4-8.
217. Pandharipande PP, Girard TD, Sanders RD, Thompson JL, Maze M, Ely EW. Comparison of sedation with dexmedetomidine versus lorazepam in septic ICU patients. *Crit Care* 2008; 12: P275.
218. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & Immunomodulation. *Anesthesiology Clin* 2011; 29: 687-706.
219. Torrez Salazar JT, Torrez Salazar J. Immune system and anesthetic. *Gaceta Médica Boliviana* 2010; 33 (1): 69-75.
220. Sanders RD, Hussell T, Maze M. Sedation & Immunomodulation. *Crit Care Clin* 2009; 25: 551–570.
221. Yuki K, Soriano SG, Shimaoka M. Sedative drug modulates T-cell and lymphocyte function-associated antigen-1 function. *Anesth Analg* 2011; 112: 830-838.

222. Looney M, Doran P, Buggy DJ. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor  $\beta$  in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology* 2010; 113: 1118-1125.
223. Longás Valián J, Abengochea Beisty JM, Martínez Ubieta JR, Giron Mombiela JA, Rodríguez Zazo A, Cuartero Lobera J. Estudio comparativo de la respuesta metabólica e inmunológica de la morfina administrada vía subaracnoidea frente a morfina endovenosa para el control del dolor postoperatorio en prostatectomía radical. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52: 589-596.
224. Schwacha MG, McGwin G, Hutchinson CB, Cross JM, MacLennan PA, Rue LW III. The contribution of opiate analgesics to the development of infectious complications in burn patients. *Am J Surg* 2006; 192: 82-86.
225. Bhandari V, Bergqvist LL, Kronsberg SS. Morphine administration and short-term pulmonary outcomes among ventilated preterm infants. *Pediatrics*. 2005; 116: 352-359.
226. Beilin B, Shavit Y, Trabekín E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003; 97: 822-827.
227. Odunayo A, Dodam JR, Kerl ME, DeClue AE. Immunomodulatory effects of opioids. *J Vet Emerg Crit Care* 2010; 20 (4): 376-385.
228. Sánchez-Pedrosa G, IGarutti I, Moraga FJG, Orozco HD. Diseminación tumoral perioperatoria. 2. Efectos de la anestesia y analgesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2012; 59 (5): 267-275.
229. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2008; 2:14-18.
230. Narváez-Quintero G, Guerrero-Fonseca CA. Fundamentals of opioid biochemical immunotoxicology. *Rev. Fac. Med.* 2009; 57: 258-273.

231. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T, Bonafide CP, DiVittore NA, Gordin V, et al. Low-dose remifentanil infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2003; 91: 805-809.
232. Sacerdote P, Gaspani L, Rossoni G, Panerai AE, Bianchi M. Effect of the opioid remifentanil on cellular immune response in the rat. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 713-719.
233. S Ramaswamy, RM Langford. Antinociceptive and immunosuppressive effect of opioids in an acute postoperative setting: an evidence-based review, *BJA Education* 2017; 17 (3):105–110.
234. Madden JJ, Whaley WL, Ketelsen D, Donahoe RM. The morphine-binding site on human activated T-cells is not related to the mu opioid receptor. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62: 131-139.
235. Al-Hashimi M, Scott SW, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. *Br J Anaesth* 2013; 111 (1): 80-88.
236. McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, Eisenstein TK, Rogers TJ. Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62: 111-123.
237. Muñoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavaillon JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1747-1754.
238. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywasky M, Schuttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory response in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1015-1023.

239. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150.
240. Welters ID, Menzebach A, Goumon Y. Morphine inhibits NF-kappa B nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism. *Anesthesiology* 2000; 92: 1677-1684.
241. Serrano-Gomez A, Thompson JP, Lambert DG. Nociceptin/orphanin FQ in inflammation and sepsis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 6–12.
242. Stamer UM, Book M, Comos C, Zhang L, Nauck F, Stuber F. Expression of the nociceptin precursor and nociceptin receptor is modulated in cancer and septic patients. *Br J Anaesth* 2011; 106: 566–572.
243. Vallejo Salamanca R. Efectos inmunológicos de la administración de opioides. En: *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica* 3ª ed. Mallorca: Publicaciones Permanyer; 2009. p. 83-84.
244. Santos Garcia JB, Guimarães de Melo Cardoso M, Dos-Santos MC. Los Opioides y el Sistema Inmunológico: Relevancia Clínica. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 5: 1-6.
245. Hutchinson MR, Shavit Y, Grace PM, Rice KC, Maier Sf, Watkins LR. Exploring the neuroimmunopharmacology of opioids: an integrative review of mechanisms of central immune signalling and their implications for opioid analgesia. *Pharmacol Rev* 2011; 63 (3): 772-810.
246. Ninković J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids* 2013; 45 (1): 9-24.
247. Feng P, Wilson QM, Meissler JJ, Adler MW, Eisenstein TK. Increased sensitivity to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice undergoing withdrawal from morphine is associated with suppression of interleukin-12. *Infect Immun* 2005; 73: 7953-7959

248. Feng P, Truant AL, Meissler JJ, Gaughan JP, Adler MW, Eisenstein TK. Morphine withdrawal lowers host defense to enteric bacteria: spontaneous sepsis and increased sensitivity to oral *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. *Infect Immun* 2006; 74: 5221-5226
249. Rittner HL, Roewer N, Brack A. The clinical (ir)relevance of opioid-induced immune suppression. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 588–592
250. Mowry J, Spyker D, Cantilena L, Bailey J, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clinical Toxicology* 2013; 51: 949–1229.
251. Hager DN, Dinglas VD, Subhas S, Rowden AM, Neufeld KJ, Bienvenu OJ, et al. Reducing deep sedation and delirium in acute lung injury patients: A quality improvement Project. *Crit Care Med* 2013; 41: 1435-1442.
252. Snyder G, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105 (2): 106–115.
253. Kavanagh T, Buggy D. Can anaesthetic technique effect postoperative outcome? *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25: 185-198.
254. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* 2010 140: 883–899.
255. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570.
256. El Solh AA, Bhora M, Pineda L, Dhillon R. Nosocomial pneumonia in elderly patients following cardiac surgery. *Resp Med* 2006; 100: 729-736.
257. Spies C, Eggers V, Szabo G. Intervention at the level at the neuroendocrine-immune axis and postoperative pneumonia rate in long-term alcoholics. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 100:729-736.

258. Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br J Cancer* 2014; 111 (5): 866-873.
259. Philippart F, Max A, Couzigou C, et al. Reanimación y prevención de las infecciones nosocomiales. *EMC-Anestesia-Reanimación* 2013; 39:1-13 [Artículo E-36-984-A-40].
260. Cortiñas M, Lizán M, Abizanda P, Sánchez-Jurado P, Cuartero A, Peyro R. Infección nosocomial y mortalidad en el paciente anciano en una unidad de críticos polivalentes. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007; 42: 69-74.
261. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med* 2009; 37: 2167-2173.
262. McElhaney J E, Effros R B. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol.* 2009; 21:418–424.
263. Canut A. Infecciones en residencias de ancianos: microorganismos más frecuentes, uso de antimicrobianos y resistencias bacterianas. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007; 42: 27-38.
264. Fernández Miera MF. Hospitalización a domicilio del anciano con enfermedad aguda. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009; 44: S39 – S50.
265. Niederman MS, Craven D: 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.
266. Kollef MH, Napolitano LM, Solomkin JS, Wunderink RG, Bae I-G, Fowler VG, et al. Health Care-Associated Infection (HAI): A Critical Appraisal of the Emerging Threat-Proceedings of the HAI Summit *Clin Infect Dis* 2008; 47 (Supplement 2): S55-S99.

267. Calland JF, Adams RB, Benjamin DK, O'Connor MJ, Chandrasekhara V, Guerlain S, et al. Thirty-day postoperative death rate at an academic medical center. *Ann Surg* 2002; 235: 690-698.
268. Medina-Franco H, Ramos-De la Medina A, Torres-Villalobos G, Tapia-Cid de León H. Factores asociados a mortalidad en cirugía mayor: análisis retrospectivo en un centro de referencia. *Rev Invest Clin* 2006; 58: 9-14.
269. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN) 2015. (consultado Setp 2105). Disponible en: [http://www.semicyuc.org/sites/default/files/envin-uci\\_informe\\_2015.pdf](http://www.semicyuc.org/sites/default/files/envin-uci_informe_2015.pdf)
270. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva* 2010; 34: 256-267.
271. Cortiñas Sáenz M, Lizán García M, Jiménez-Vizuetel JM, Moreno Cuesta1 J, Cuesta García1 J, Peyro García R. Incidencia de las neumonías nosocomiales precoces y tardías asociadas a ventilación mecánica en una unidad de reanimación-críticos polivalente. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2007; 54: 147-154.
272. Kollef F. Antibiotic resistance in the Intensive Care Unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298-314.
273. Palomar M, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Insausti J, Lopez-Pueyo MJ. Informe ENVIN 2008. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/ENVIN-UCI%20Informe%202008.pdf>.
274. Warren DK, Liao RS, Merz LR, Eveland M, Dunne WM Jr. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from nasal swab specimens by a real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5578-5581.
275. Therre H. National policies for preventing antimicrobial resistance - the situation in 17 European countries in late 2000. *Euro Surveill* 2001; 6: 5-14.

276. Chemaly RF, Hachem RY, Husni RN, Bahma B, Rjaili GA, Waked A, et al. Characteristics and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical-site infections in patients with cancer: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1499-1506.
277. Crossley K. Long-term care facilities as sources of antibiotic-resistant nosocomial pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 455-459.
278. Palomar M, Rodríguez P, Nieto M, Sancho S. Prevención de la infección nosocomial en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2010; 34: 523–533.
279. Varghese J, Roberts J, Lipman J. Antimicrobial PK and PD issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2011; 27 (1): 19-34.
280. Moncayo Medina A. Antibiotic resistance and the lack of interest by the pharmaceutical industry. *Infectio* 2014; 18 (2): 35-36.
281. Amador JS, Carrasco JP, Morales AA, Cortes CP. [Therapeutic evaluation of prolonged infusions of  $\beta$ -lactam antibiotics in the treatment and management of critically ill patients. *J Pharm Pharmacogn Res* 2017; 5 (2): 88-95.
282. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35: 1414-1415.
283. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008; 12: R158 doi: 10.1186/cc7157
284. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care*. 2009; 13: 120. doi: 10.1186/cc7704
285. Maxwell RA, Bell CM. Acute Kidney Injury in the Critically ill. *Surg Clin N Am* 2017; 97: 1399 - 1418.

286. Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, R. Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez MA, J.A. Lorente, Ruiz-Santana S. Cristaloides y coloides en la reanimación del paciente Crítico. *Med Intensiva*. 2015; 39 (5): 303 – 315.
287. Karim L, Vidal Melo MF, McLean MJ, Wanderer JP, Grabitz SD, Kurth T et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ* 2015; 351: h3646.
288. Parry S, Denehy L, Berney S, Browning L. Clinical application of the Melbourne risk prediction tool in a high-risk upper abdominal surgical population: an observational cohort study. *Physt*. 2013; 30: 1-7.
289. Estensoro E, Dubin A. Síndrome de distrés respiratorio agudo. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2016; 76: 235-241.
290. Vargas-Hernández JJ. Anestesia libre de opioides. *Rev Mex Anest* 2014; 37 (1): S24-S27.
291. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol* 2015; 65 (3): 191-199.
292. Samuels D, Abou-Samra A, Dalvi P, Mangar D, Camporesi EM. Opioid-free Anesthesia Results in Reduced Post-operative Opioid Consumption. *J Clin Anesth Pain Med* 2017; 1 (2): 13.
293. Tripathy S, Rath S, Agrawal S, Rao PB, Panda A, Mishra TS, et al. Opioid-free anesthesia for breast cancer surgery: An observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2018; 34: 35-40.
294. Fletcher D and Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112 (6): 991-1004.

295. Patil SK and Anitescu M. Opioid-free perioperative analgesia for hemicolectomy in a patient with opioid-induced delirium: a case report and review of the analgesic efficacy of the alpha-2 agonist agents. *Pain Pract* 2012; 12 (8): 656-662.
296. Martin JL, Koodie L, Krishnan AG, Charboneau R, Barke RA, Roy S. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site. *Am J Pathol* 2010; 176 (2): 786-799.
297. Pitsu M, Wilmer A, Bodenham A, Breen D, Bach V, Bonde J, et al. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth* 2004; 92: 493-503.
298. Breen D, Wilmer A, Bodenham A, Bach V, Bonde J, Kessler P, et al. Offset of pharmacodynamic effects and safety of remifentanil in intensive care unit patients with various degrees of renal impairment. *Crit Care* 2004; 8: R21-R30.
299. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomised double blind study. *Anesthesiology* 2004; 101: 640-646.
300. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanil with standar hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*. 2005; 9 (3): R200-R210.
301. Niederman MS, Craven D: 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.
302. Nseir S, Hoel J, Grailles G, Soury-Lavergne A, Pompeo C, Mathieu D, Durocher A. Remifentanil discontinuation and subsequent intensive care unit-acquired infection: a cohort study. *Critical Care* 2009; 13: R60 (doi:10.1186/cc7788).

303. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T, Bonafide CP, DiVittore NA, Gordin V, et al. Low-dose remifentanil infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2003; 91 (6): 805-809.
304. SEMICYUC. Indicadores de Calidad en el Enfermo Crítico, actualización 2011. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/temas/calidad/indicadores-de-calidad> [consultado 26 marzo 2018].
305. Forget P, De Kock M. L'anesthésie, l'analgésie et la modulation sympathique augmentent-elles l'incidence des récurrences néoplasiques après chirurgie? Une revue de la littérature centrée sur la modulation de l'activité des lymphocytes natural killer. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009; 28: 751-768.
306. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: Could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 972-992.
307. Viswanathan K, Daugherty C, Dhabhar FS. Stress as an endogenous adjuvant: augmentation of the immunization phase of cell-mediated immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1059-1069.
308. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Critical Care* 2010; 14: R30.
309. Muñoz-Martínez T. Interrupción diaria de la sedación; ¿siempre es un indicador de calidad? *Med Intensiva* 2012; 36: 288-293.
310. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016; 42: 962-971.
311. Balzer F, Weiß B, Kumpf O, Treskatsch S, Spies C, Wernecke KD, et al. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care* 2015; 19: 197.

312. Blackburn P, Vissers R. Pharmacology of emergency Department pain management and conscious sedation. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 803-827.
313. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine and the American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30: 119-141.
314. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit Care* 2006; 10: R91-R99.
315. Schweickert W, Gehlbach B, Pohlman A, Hall J, Kress J. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1272-1276.
316. Breslow J, Monroy M, Daly J, Meissler J, Gaughan J, Adler M, Eisenstein T. Morphine, but not trauma, sensitizes to systemic *Acinetobacter baumannii* infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011; 6 (4): 551-565.
317. Ecimovic P, Murray D, Doran P, McDonald J, Lambert D, Buggy D. Direct effect of morphine on breast cancer cell function in vitro: role of the NET1 gene. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107 (6): 916–923.
318. Loguinov A, Anderson L, Crosby G, Yukhananov RY. Gene expression following acute morphine administration. *Physiol Genomics* 2001; 6: 169–181.
319. Saurer TB, Ijames SG, Lysle DT. Neuropeptide Y Y1 receptors mediate morphine-induced reductions of natural killer cell activity. *J Neuroimmunol* 2006, 177:18-26.
320. Saurer TB, Ijames SG, Carrigan KA, Lysle DT. Neuroimmune mechanisms of opioid-mediated conditioned immunomodulation. *Brain Behav Immun* 2008, 22: 89-97.

321. Tonnesen E, Christensen NJ, Brinklov MM. Natural killer cell activity during cortisol and adrenaline infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 1987; 17:497–503.
322. Nomoto Y, Jhonokosi H, Karasawa S. Natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations during dobutamine infusion in man. *Br J Anaesth* 1993; 71: 218–221.
323. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 1411–1444.
324. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109–117.
325. Juffermans N, Vlaar A, Prins D, Goslings J, Binnekade J. The age of red blood cells is associated with bacterial infections in critically ill trauma patients. *Blood Transfus* 2012; 10: 290-295.
326. Kulstad EB, Kalimullah EA, Tekwani KL, Courtney DM. Etomidate as an induction agent in septic patients: red flags or false alarms? *West J Emerg Med* 2010; 11: 161-172.
327. Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011; 37 (6): 901-910.
328. Korostynski M, Piechota M, Kaminska D, Solecki W, Przewlocki R. Morphine effects on striatal transcriptome in mice. *Genome Biology* 2007; 8: R128.
329. Gomez-Flores R, Weber RJ. Inhibition of interleukin-2 production and downregulation of IL-2 and transferrin receptors on rat splenic lymphocytes following PAG morphine administration: a role in natural killer and T cell suppression. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 625–630.

330. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001; 94: 1066–1073.
331. Sacerdote P, Gaspani L, Rossoni G, Panerai AE, Bianchi M. Effect of the opioid remifentanil on cellular immune response in the rat. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 713–719.
332. Yeager M, Colacchio T, Yu C, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 500-508.
333. Yeager M, Procopio M, DeLeo J, Arruda J, Hildebrandt L, Howell A. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD(+)16 lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 94-99.
334. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Panerai AE. Effects of tramadol and its enantiomers on Concavalin-A induced-proliferation and NK activity of mouse splenocytes: involvement of serotonin. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 727–734.
335. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 2001; 56: 4-8.
336. Sanders R, Hussell T, Maze M. Sedation & Immunomodulation. *Anesthesiology Clin* 2011; 29: 687–706.
337. Lu HB, Jia YP, Liang ZH, Zhou R, Zheng JQ. Effect of continuous infusion of midazolam on immune function in pediatric patients after surgery. *Genet Mol Res* 2015; 14 (3): 10007-10014.
338. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: Could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 972–992.

339. O'Leary C. Evidence-based management of sepsis. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18: 280-282.
340. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1623-1633.
341. Schlegel N, Flemming S, Meir M, Germer CT. Is a different view on the pathophysiology of sepsis the key for novel therapeutic options? *Chirurg* 2014; 85:714-719.
342. Schefold JC, Hasper D, Volk HD, Reinke P. Sepsis: time has come to focus on the later stages. *Med Hypotheses* 2008; 71: 203-208.
343. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384: 1455-1465.
344. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 589-597.
345. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, longterm foe. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 425-430.
346. El-Sharif A, Elkhatib WF, Ashour HM. Nosocomial infections in leukemic and solid-tumor cancer patients: distribution, outcome and microbial spectrum of anaerobes. *Future Microbiol* 2012; 7: 1423-1429.
347. Fortún Abete J, Martín Dávila P. La infección intraabdominal en el paciente inmunodeprimido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 11-17.
348. El Solh AA, Bhora M, Pineda L, Dhillon R. Nosocomial pneumonia in elderly patients following cardiac surgery. *Resp Med* 2006; 100: 729-736.

349. Spies C, Eggers V, Szabo G. Intervention at the level at the neuroendocrine-immune axis and postoperative pneumonia rate in long-term alcoholics. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 408-414.
350. Sánchez-Velázquez LD, González Aceves VM, Ortiz Silva L, González González A. Infección nosocomial en una unidad de cuidados críticos oncológicos. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2001; 15: 117-120
351. Fortún Abete J, Martín Dávila P. La infección intraabdominal en el paciente inmunodeprimido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 11-17.
352. Anaya DA, Cormier JN, Xing Y, Koller P, Gaido L, Hadfield D et al. Development and Validation of a Novel Stratification Tool for Identifying Cancer Patients at Increased Risk of Surgical Site Infection. *Ann Surg* 2012; 255: 134–139.
353. Chemaly RF, Hachem RY, Husni RN, Bahma B, Rjaili GA, Waked A, et al. Characteristics and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical-site infections in patients with cancer: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1499-1506.
354. Miller A. Identifying sepsis too late. *Nursing* 2014; 44: 12-14.
355. Corrales-Fernández MJ, Gea-Velázquez de Castro MT, Limón-Ramírez R, Miralles-Bueno JJ, Requena-Puchea J, Aranaz-Andrés JM. Factores que contribuyen a la infección relacionada con la asistencia sanitaria: cómo evitarlos. *Rev Calid Asist* 2011; 26: 367-375.
356. Schwacha MG, McGwin G Jr, Hutchinson CB, Cross JM, MacLennan PA, Rue LW. The contribution of opiate analgesics to the development of infectious complications in burn patients. *Am J Surg* 2006; 192: 82-86.
357. Vaqué J, Grupo de Trabajo EPINE. Resultados del “Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINEEPPS 2012)”, en el contexto del European Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use (EPPS).

---

Disponible en: [http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINE-EPPS%202012%20Resumen%20\(v1\\_1\).pdf](http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/Resultados%20EPINE-EPPS%202012%20Resumen%20(v1_1).pdf) Acceso 26 marzo 2018.

358. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* 2011; 331: 1565-1570.

359. Dimick JB, Welch G, Birkmeyer JD. Surgical mortality as an indicator of hospital quality: the problem with small sample size. *JAMA* 2004; 292: 847-851.

360. Morillas JD, Castells A, Oriol I, Pastor A, Pérez-Segura P, Echevarría JM, et al. Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España: un compromiso cívico con la sociedad. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 109-128.

361. Parés D, Biondo S, Miró M, Fraccalvieri D, Juliá D, Frago R, et al. Resultados y factores pronósticos de mortalidad en la intervención de Hartmann. *Cir Esp* 2005; 77: 127-131.

362. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, Ramos R, Pérez-Fernández E, Duque M, et al. Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010; 69: 1282–1287.

363. Briceño I. Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *Medicrit* 2005; 2: 164-178.

364. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Quintana M, de la Torre-Prados MV, et al; Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008; 299: 2294 –2303.

365. Rodríguez Fernández Z, Gousse Wendy G, Matos Tamayo ME, Romero García LI, Mustelier Ferrer HL. Mortality and reoperations in general surgery. *MEDISAN* 2012; 16: 1676-1689

366. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J et al; ARISCAT Group: Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338–1350.
367. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo MI, et al. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care* 2011; 26 (5): 502-509.
368. Paz D, Aliaño M, Pérez F et al. Mortalidad hospitalaria en pacientes críticos postquirúrgicos mayores de 80 años. ¿Podemos predecirla de forma precoz? *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016; 63 (6): 313-319.
369. McElhaney JE, Effros RB. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Curr Opin Immunol.* 2009; 21: 418–424.
370. Hortigüela V, Sánchez M, Rodríguez S, Quintana M, Marco C, Gómez V, et al. Mortalidad tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos y factores pronósticos relacionados en una cohorte de pacientes críticos con disfunción multiorgánica. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 479-86.
371. Nielsson MS, Christiansen CF, Johansen MB, Rasmussen BS, Tonnesen E, Norgaard M. Mortality in elderly ICU patients: A cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58: 19-26.
372. Andersen FH, Flaatten H, Klepstad P, Romild U, Kvale R. Longterm survival and quality of life after intensive care for patients 80 years of age or older. *Ann Intensive Care.* 2015; 5: 13.
373. Kudo D, Kushimoto S, Miyagawa N, Sato T, Hasegawa M, Ito F, et al. The impact of organ dysfunctions on mortality in patients with severe sepsis: A multicenter prospective observational study. *Journal of Critical Care* 2018; 45: 178–183.

374. Suarez-de-la-Rica A, Castro-Arias C, Latorre J, Gilsanz F, Maseda E. Pronóstico y predictores de mortalidad de los pacientes ancianos críticos. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2018; 65(3): 143-148.

375. Baxter AD, Allan J, Bedard J, Malone-Tucker S, Slivar S, Langill M, et al. Adherence to simple and effective measures reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Can J Anesth*. 2005; 52 (5): 535-541.