

PRESENTADO EN EL XIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

Patrones de infección asociada a los cuidados de salud en el paciente crítico postquirúrgico. Análisis prospectivo multivariante en una cohorte de pacientes

J. L. Bonilla García¹, R. López Martín², M. Cortiñas Sáenz² y E. del Pozo Gavilán³

¹FEA Anestesiología y Reanimación. Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez. Huelva. ²FEA Anestesiología y Reanimación. Hospital Torrecárdenas. Almería. ³Departamento de Farmacología e Instituto de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Bonilla García JL, López Martín R, Cortiñas Sáenz M y del Pozo Gavilán E. Patrones de infección asociada a los cuidados de salud en el paciente crítico postquirúrgico. Análisis prospectivo multivariante en una cohorte de pacientes. Rev Soc Esp Dolor 2018;25(2):123-127.

Palabras clave: Remifentanilo, infección asociada a cuidados de salud, opiáceos, inmunosupresión, cuidados críticos.

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos son necesarios en el tratamiento del dolor tras intervenciones quirúrgicas y para la realización de diferentes procedimientos diagnósticos o terapéuticos. 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 (1).

Se postula que las diferentes técnicas anestésicas y/o analgésicas pueden influir en las tasas de infecciones quirúrgicas, recurrencia del cáncer, dolor crónico postquirúrgico, necesidad de transfusión de hemoderivados, episodios de isquemia cardíaca, isquemia neurológica y disfunción cognitiva en ancianos y neonatos. Los posibles mecanismos por los que la sedoanalgesia en el paciente crítico favorecería las IACS serían por una prolongación a la exposición de diversos factores de riesgo, presencia de microaspiracio-

nes, alteraciones en la microcirculación y de la motilidad gastrointestinal (1).

La sedoanalgesia modifica la función inmunitaria, pero se desconoce su importancia clínica real. Varios estudios en animales sugieren que la retirada de los opiáceos induce un estado de inmunosupresión que aumentarían el riesgo de infección y, por tanto, la modificación de la inmunomodulación por ciertos fármacos pudiera ser responsable de parte de las complicaciones de IACS en medicina crítica. La relevancia clínica de la supresión del sistema inmune por los hipnóticos y opiáceos es incierta por la inconsistencia de los resultados entre los estudios en modelos animales y humanos (2).

En este trabajo investigamos si la interrupción de la administración de remifentanilo se asocia con aumento de la tasa de IACS en pacientes críticos postquirúrgicos y su posible relación con la etiología de la enfermedad de base del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo observacional de una cohorte de pacientes realizado en una Unidad de Reanimación Postquirúrgica (URP) durante los años 2010-2012. Se reclutaron de manera consecutiva todos los pacientes postquirúrgicos con un tiempo de ingreso superior a las 96 horas en la unidad. La población de estudio fue aquella en la que la sedación consistió en propofol o midazolam y como analgésico remifentanilo durante, al menos, 96 horas en perfusión continua. La dosis de midazolam, propofol y remifentanilo fueron las propuestas por las Guías de la Society of Critical Care Medicine.

En nuestro centro existe un sistema de vigilancia activa de las IACS con detección sistemática e información diaria de microorganismos multiresistentes (MDROs).

Las variables recogidas de cada paciente fueron edad, sexo, puntuación en la clasificación APACHE II, estado físico según el ASA, puntuación McCabe, número y tipo de comorbilidad, causa del ingreso, número de intervenciones o reintervenciones quirúrgicas durante el ingreso, tratamiento antibiótico previo al ingreso, tiempo de estancia prequirúrgica, en la unidad de críticos y en el hospital, escala Ramsay por turnos de enfermería, ratio de utilización en números absolutos y tiempo en días de empleo de catéteres venosos centrales y arteriales, catéteres urinarios de sistema cerrado y de ventilación mecánica, necesidad de reintubación, traqueotomía, agente antimicrobiano y duración del tratamiento, dosis de remifentanilo y tiempo de administración, midazolam y propofol, y mortalidad.

Se definieron las infecciones nosocomiales tipo neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia primaria y secundaria e infección del tracto urinario según las de los Centers for Disease Control and Prevention. Solamente las infecciones confirmadas por el Servicio de Microbiología fueron consideradas. La densidad de incidencia se define como el número de infecciones adquiridas en la unidad por 1.000 días de factor de riesgo. El punto de corte entre las infecciones nosocomiales precoces y tardías se estableció en cuatro días.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico Stata 12.0 (Stata Corporation, Computing Resource Center, College Station, Texas. EE. UU.). Los resultados se presentan como porcentajes para las variables categóricas y media con su desviación estándar para las variables cuantitativas. El análisis bivariante se utilizó para determinar los factores asociados a la IACS. Las variables cualitativas se compararon mediante la Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de Mann-Whitney o la prueba t de Student. La significación estadística fue definida como $p < 0,05$. En los pacientes con IACS, la exposición a factores de riesgo potenciales se ha tenido en cuenta hasta la aparición en la unidad del último episodio de infección. Los pacientes con varias infecciones se consideraron en riesgo hasta el último episodio. Se realizó un estudio comparativo *a posteriori* entre los periodos 96 horas anteriores y posteriores al cese de remifentanilo, con punto de corte el día de cese de administración. Para estas comparaciones múltiples, el análisis final se realizó mediante la U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

El número de pacientes que ingresaron en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica de nuestro hospital durante el periodo de estudio fue de 1.072, con una mortalidad de un

5,13 % (55 casos). La incidencia acumulada global de IACS fue de un 2,72 %. La población elegible quedó constituida por 102 pacientes. La mortalidad hospitalaria fue del 36,27 %.

Las características demográficas, comorbilidad asociada, etiología y tasa de utilización de dispositivos médicos de la cohorte de estudio se exponen en la Tabla I. La edad media de la cohorte a estudio fue de $64,93 \pm 11,38$ años. La estancia media en la URP fue de $15,19 \pm 12,59$ días, con una estancia hospitalaria global de $33,14 \pm 24,34$ días. El valor medio de la escala APACHE II al ingreso fue de $15,26 \pm 7,53$. Un 57,84 % (59 casos) de los ingresos en la unidad fueron con carácter de urgencia. La principal etiología del ingreso fue peritonitis secundaria a cirugía abdominal (23,52 %).

La IACS más frecuente fue la neumonía asociada a ventilación mecánica (30,96 por 1.000 días de ventilación mecánica) y *Pseudomonas aeruginosa* fue el germen más frecuentemente aislado. La densidad de incidencia de bacteriemia primaria y/o secundaria e infección tracto urinario fueron de 23,87 y 9,67 por 1.000 días de factor de riesgo, de forma respectiva.

La Figura 1 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. No se observa diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de IACS en relación a la discontinuación de remifentanilo mediante el test de U de Mann-Whitney en pacientes afectados de cáncer ($p = 0,11$) y de forma global ($p = 0,19$), pero sí para los pacientes no oncológicos ($p = 0,01$).

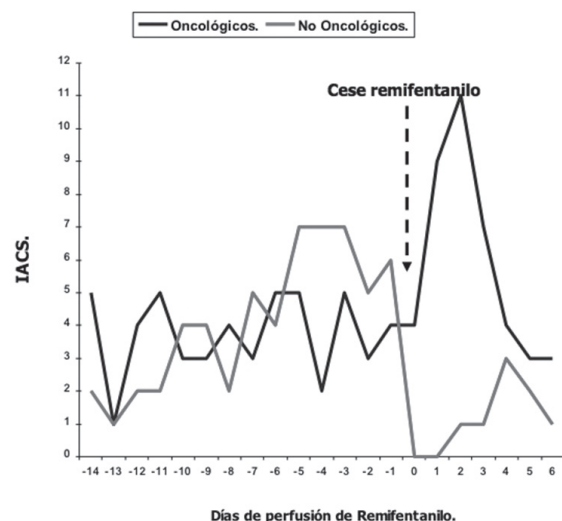


Fig. 1. Relación temporal Infección Asociada al Cuidado de la Salud (IACS) y analgesia mediante perfusión intravenosa de remifentanilo en una Unidad de Reanimación Postquirúrgica en pacientes oncológicos y no oncológicos.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y MÉDICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO INGRESADA EN UNA UNIDAD DE REANIMACIÓN POSTQUIRÚRGICA Y TRATADA CON REMIFENTANILO DURANTE, AL MENOS, 96 HORAS

<i>Variables</i>	<i>Pacientes oncológicos (n = 63)</i>	<i>Pacientes no oncológicos (n = 39)</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95 %</i>	<i>P</i>
N.º 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:					
– Bueno-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
Inmunosupresión					
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 URP	17,17 ± 13,37	12 ± 10,62	-	-	0,021
Días de ingreso hospital:					
– Pre-URP	4,28 ± 3,88	3,25 ± 2,35	-	-	0,069
– Post-URP	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:					
– URP	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. URP: unidad de reanimación postquirúrgica. LET: limitación esfuerzo terapéutico.

DISCUSIÓN

Los servicios de críticos deben planificar la prevención de las IACS de sus pacientes, ya que estos 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 puede ser importante. Las características del paciente tienen un papel fundamental en el riesgo de infeccioso, mientras que en el ámbito quirúrgico, la duración de la ventilación mecánica, la gravedad del enfermo evaluada por el índice APACHE-II, la albuminemia y el tiempo de hospitalización previa a la intervención son conocidos factores favorecedores de la IACS.

El principal hallazgo de este trabajo es la existencia de dos patrones de comportamiento de la IACS en función de la etiología del ingreso en la unidad. 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 “extraño” 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 (3) en pacientes quemados y Nseir (4) en pacientes críticos tras un análisis multivariante.

Por el contrario, nuestros resultados no son coincidentes con el trabajo anteriormente de Nseir (5), ya que ese aumento de las tasas de IACS no son estadísticamente significativas, mientras que dicho autor identifica la discontinuación de remifentanilo como un factor de riesgo independiente de IACS (OR = 2,53, IC 95 % = 1,28-4,99, $p = 0,007$). En nuestra serie, los pacientes no oncológicos sí parecen comportarse de una manera “más previsible” al disminuir las infecciones tras el cese de la ventilación mecánica y sedoanalgesia.

La mayoría de los estudios relacionan la depresión de la respuesta inmune con una mayor incidencia de infecciones postoperatorias (1). Probablemente una respuesta inmunitaria deprimida no sea la única responsable de la infección. Esta disminución, junto a la contaminación bacteriana, alteraciones de los mecanismos de barrera y otros factores, pueden ser la causa de los cuadros infecciosos. No se sabe con certeza si los opioides influyen en la regulación del sistema inmunitario; en diversos estudios *in vitro* poseen un efecto potenciador, supresor o despreciable en función de los individuos y poblaciones celulares estudiadas. Se postula que el mecanismo de acción de la inmunosupresión de la morfina 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.

Este estudio presenta algunas limitaciones como el tamaño muestral y estar realizado en una única unidad de críticos. También pudo introducir un sesgo la elección del hipnótico

en función de la inestabilidad hemodinámica del sujeto, la existencia de posibles periodos de infrasedación o sobredosificación, con las posibles alteraciones inmunológicas e infecciosas que pueden conllevar no se tabularon en este trabajo.

El diferente comportamiento de los pacientes según etiología podría ser debido, en parte, a múltiples terapias farmacológicas, alteración de ritmos circadianos, a las diferencias existentes en la edad, gravedad, comorbilidad basal, días de ventilación mecánica y de ingreso en la unidad. Por otra parte, la respuesta inmune puede afectarse por múltiples factores en el paciente crítico, por ejemplo la producción de catecolaminas, neuropéptidos y glucocorticoides, así como la activación de receptores D_1 dopaminérgicos, los cuales son responsables de muchos de los efectos inmunomoduladores de la morfina, y los niveles de estas sustancias endógenas están marcadamente alterados en nuestros pacientes. El patrón inmunológico se afecta por los diferentes patrones ventilatorios y los niveles de presión intratorácica pueden influir en la recirculación de linfocitos, producción de citocinas y el aclaramiento peritoneal; estos factores pueden ser importantes en pacientes con infecciones abdominales como en nuestra serie. En este mismo sentido, la aparición de atelectasias pulmonares deteriora las defensas pulmonares locales del huésped.

De todas formas es 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.

AGRADECIMIENTOS

Los resultados de la presente publicación forman parte del proyecto de Tesis Doctoral de D. José Luis Bonilla García, titulado “Relación entre tasa de infección asociada a cuidados de salud en una Unidad de Críticos Postquirúrgica y suspensión del tratamiento con remifentanilo”.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hager DN, Dinglas VVD, 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(6):1345-42. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827ca949.

2. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T, Bonafide CP, DiVittore NA, Gordin V, et al. Low-dose remifentanyl infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2003;91(6):805-9.
3. Schwacha MG, McGwin G Jr, Hutchinson CB, Cross JM, Maclennan PA, Rue LW 3rd. The contribution of opiate analgesics to the development of infectious complications in burn patients. *Am J Surg* 2006;192(1):82-6.
4. Nseir S, Di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Tissier S, Boulo M, et al. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: A case-control study. *Critical Care Medicine* 2007;35(5):1318-23.
5. Nseir S, Hoel J, Grailles G, Soury-Lavergne A, Di Pompeo C, Mathieu D, et al. Remifentanyl discontinuation and subsequent intensive care unit-acquired infection: a cohort study. *Critical Care* 2009;13(2):R60. DOI: 10.1186/cc7788.