

# PROTOCOLO TRABAJO FIN DE GRADO

## Grado en medicina



**Concentración Mínima Inhibitoria de Ciprofloxacino como marcador predictor de mortalidad en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes ingresados en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre el 2016 y 2024**

**Tutor Clínico:** Eduardo Malmierca Corral

Firma Tutor:

**Tutor Metodológico:** Juan de Mata

Firma Tutor:

**Servicio:** Medicina Interna

**Estudiante:** Andrés Widmer Hürlimann

Firma Estudiante:

**Hospital:** Hospital Universitario Infanta Sofía

**Curso Académico:** 2024-2025

## Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumen y Palabras Clave</b> .....                   | <b>3</b>  |
| <b>Abstract and Key Words</b> .....                     | <b>5</b>  |
| <b>Introducción</b> .....                               | <b>7</b>  |
| <b>Hipótesis y Objetivos</b> .....                      | <b>9</b>  |
| Hipótesis .....   | 9         |
| <b>Objetivo Principal</b> .....                         | <b>9</b>  |
| <b>Objetivos Secundarios</b> .....                      | <b>9</b>  |
| <b>Metodología y Métodos</b> .....                      | <b>10</b> |
| <i>Diseño del Estudio</i> .....                         | 10        |
| <i>Ámbito y Población de Estudio</i> .....              | 10        |
| Criterios de Inclusión .....                            | 10        |
| Criterios de Exclusión .....                            | 11        |
| <i>Cálculo del Tamaño Muestral</i> .....                | 11        |
| <i>Recogida de Datos</i> .....                          | 12        |
| <i>Variables</i> .....                                  | 12        |
| <i>Análisis Estadístico</i> .....                       | 12        |
| <i>Aspectos Éticos y Legales</i> .....                  | 13        |
| <b>Resultados</b> .....                                 | <b>14</b> |
| <b>Discusión</b> .....                                  | <b>21</b> |
| <b>Conclusiones</b> .....                               | <b>23</b> |
| <b>Bibliografía</b> .....                               | <b>24</b> |
| <b>Anexos</b> .....                                     | <b>26</b> |
| <i>Anexo 1: Tabla Variables</i> .....                   | 27        |
| <i>Anexo 2: Informe comisión de investigación</i> ..... | 28        |
| <i>Anexo 3: Compromisos Estudiante y Tutor</i> .....    | 29        |

## Resumen y Palabras Clave

### **INTRODUCCIÓN:**

*Pseudomonas aeruginosa* es una de las principales causas de infección nosocomial, con elevada morbi-mortalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Su resistencia intrínseca a múltiples antibióticos plantea un importante desafío terapéutico. La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se utiliza para orientar el tratamiento antimicrobiano, y ha sido explorada como posible marcador pronóstico en distintas infecciones.

### **OBJETIVOS:**

Evaluar si la CMI de ciprofloxacino se asocia con mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* ingresados en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre 2016 y 2024, y determinar el valor de CMI a partir del cual se observa un mayor riesgo de fallecimiento.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal realizado con 63 pacientes adultos con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, en quienes se disponía de antibiograma con determinación de CMI para ciprofloxacino. Se analizaron variables sociodemográficas y clínicas, y se aplicaron pruebas de comparación bivariada (*U de Mann-Whitney* y *chi-cuadrado*). Se construyó una curva ROC para determinar el valor de CMI con mayor asociación a mortalidad.

### **RESULTADOS:**

La edad media fue de 74 años. El 63,5% de los pacientes fueron hombres y el 74,6% presentaron infección adquirida en la comunidad. La mortalidad global fue del 27%. La CMI media fue de 0,625 µg/ml en fallecidos y de 0,783 µg/ml en no fallecidos ( $p = 0,173$ ). No se encontraron diferencias significativas al comparar la CMI por sexo ( $p = 0,275$ ) ni por origen de infección ( $p = 0,288$ ). El valor de CMI con mayor índice de Youden fue de 3,0 µg/ml. La curva ROC obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,598, indicando una baja capacidad predictiva.

## CONCLUSIÓN:

En nuestra serie, la CMI de ciprofloxacino no se asoció de forma significativa con la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. Tampoco se observaron asociaciones relevantes entre CMI y otras variables analizadas. La utilidad de la CMI como marcador pronóstico debe seguir explorándose en estudios con mayor poder estadístico y diseño metacéntrico.

## PALABRAS CLAVE:

CMI, ciprofloxacino, *Pseudomonas aeruginosa*, mortalidad, bacteriemia, antibiograma, hospitalización.

## Abstract and Key Words

### **ABSTRACT**

#### **INTRODUCTION:**

*Pseudomonas aeruginosa* is one of the leading causes of nosocomial infection, associated with high morbidity and mortality, especially in immunocompromised patients. Its intrinsic resistance to multiple antibiotics poses a significant therapeutic challenge. The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) is used to guide antimicrobial therapy and has been explored as a potential prognostic marker in various infections.

#### **OBJECTIVES:**

To assess whether the MIC of ciprofloxacin is associated with increased mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia admitted to Hospital Universitario Infanta Sofia between 2016 and 2024, and to determine the MIC value from which the risk of death increases.

#### **MATERIAL AND METHODS:**

Observational, analytical, retrospective, and longitudinal study including 63 adult patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and available antibiogram with ciprofloxacin MIC determination. Sociodemographic and clinical variables were analyzed using bivariate statistical tests (Mann-Whitney U and chi-square). A ROC curve was constructed to identify the MIC value most associated with mortality.

#### **RESULTS:**

The mean age was 74 years. Males represented 63.5% of the cohort, and 74.6% of infections were community-acquired. Overall mortality was 27%. The mean MIC was 0.625 µg/ml in deceased patients and 0.783 µg/ml in survivors ( $p = 0.173$ ). No significant differences were found in MIC values by sex ( $p = 0.275$ ) or infection origin ( $p = 0.288$ ). The MIC value with the highest Youden Index was 3.0 µg/ml. The ROC curve showed an area under the curve (AUC) of 0.598, indicating low predictive ability.

## CONCLUSION:

In our series, ciprofloxacin MIC was not significantly associated with mortality in patients with *P. aeruginosa* bacteremia. No relevant associations were found between MIC and other variables analyzed. Further research is needed to explore the utility of MIC as a prognostic marker, ideally through multicenter studies with greater statistical power.

## KEY WORDS:

MIC, ciprofloxacin, *Pseudomonas aeruginosa*, mortality, bacteremia, antibiogram, hospitalization.

## Introducción

La *Pseudomonas aeruginosa* (PS), es una bacteria baciliforme gram-negativa, de metabolismo aerobia y ubicua en el medio ambiente, sobre todo en ecosistemas húmedos como el suelo y el agua. Es un patógeno oportunista, capaz de infectar plantas y animales. En los seres humanos ha sido encontrado como parte normal de la flora intestinal, piel, garganta, y heces en pacientes no hospitalizados. Gracias a su versatilidad metabólica es capaz de colonizar otros ambientes y adaptarse a diversas condiciones, que a su vez contribuye a su potencial como patógeno(1)(2).

Su versatilidad metabólica le ha conferido el poder de colonizar distintos ambientes cosmopolitas, principalmente centros de cuidados y hospitales. Esto ha hecho que la PS se convierta en una de las principales causas de infección nosocomial a nivel mundial, sobre todo infectando a pacientes inmunocomprometidos, aunque también causante de infecciones agudas típicamente asociadas a infecciones de las vías urinarias, bacteriemias y neumonías por ventilación mecánica(3).

Así mismo, la PS presenta una gran variedad de características que la hacen difícil de erradicar y tratar. Una de las cualidades que le confiere el poder de colonizar ambientes y equipos médicos, y permanecer en ellos, es la resistencia natural intrínseca contra tóxicos naturales y también a una gran variedad de antibióticos. Su membrana celular presenta una reducida permeabilidad que se combina con un gran número de bombas expulsoras de antibióticos, mientras que en su citosol posee una variedad de enzimas inactivadoras antibióticos, confiriéndole así de una gran resistencia a los antibióticos habituales. Por otro lado, es capaz de volverse resistente a antibióticos tanto por mutaciones en su genoma, como por la adquisición de genes de resistencia por vía horizontal(3). Adicionalmente, la PS tiene una afección por formar biofilms, sobre todo en pulmones de pacientes con fibrosis quística, prótesis y catéteres, lo cual resulta en una infección crónica casi imposible de erradicar. El la variedad y alto nivel de resistencias de la PS llevó a la Organización Mundial de la Salud a clasificarla como agente de alta prioridad de atención.(3).

La colonización de hospitales y centros de cuidados por parte de la PS ha dado paso a que logre posicionarse como uno de los agentes de infección nosocomial más importantes. En USA ha

llegado a acaparar el 25% de las infecciones nosocomiales, mientras que en España el 10%. La mortalidad en estos casos ha oscilado entre el 35% al 70%, variando según la condición basal del paciente y la ubicación de la infección (4). La variación en las tasas de mortalidad también se ven influenciada por la creciente aparición y/o infección de cepas resistentes a los antipseudomónicos conocidos(4). Un ejemplo de esto, según Tam, es el aumento de mortalidad en pacientes con bacteriemias por *Pseudomonas Aeruginosa* que recibieron tratamiento un tratamiento empírico con Piperacilina-tazobactam (5).

Para el tratamiento y elección de antibiótico, y su respectiva dosis, el médico necesita conocer el antibiograma de la cepa colonizadora. El antibiograma es un estudio microbiológico de varios antibióticos, cada uno a diferentes dosis, donde se evalúa la sensibilidad de la cepa aislada a cada antibiótico. En esta determinación aparece el concepto de *Concentración Mínima Inhibitoria* (CMI), expresada en  $\mu\text{g/mL}$ . Expresa la concentración de antibiótico que inhibe el crecimiento bacteriano, a simple vista, dentro de un ambiente controlado in vitro. Este parámetro microbiológico es utilizada por el clínico principalmente para decidir sobre el tratamiento antibiótico más adecuado en cada infección (6)). Sin embargo, hay estudios donde la CMI no sólo se ha usado como parámetro de sensibilidad, sino también relacionándola con la evolución clínica, en infecciones de *M.Tuberculosis* (7), *S. Aureus* Meticilin-Resistente (8) Enterobacterias y otros microorganismos(9). Por la alta morbimortalidad que presentan las infecciones por *Pseudomonas Aeruginosa* (10) resulta de interés investigar parámetros que permitan evaluar y pronosticar la evolución clínica de los pacientes, permitiendo así al clínico tomar medidas menos o más agresivas según el pronóstico inicial del paciente. En este estudio se evaluará la CMI de PS para Ciprofloxacino un aminoglucósido de amplio espectro, como marcador predictor de mortalidad, en pacientes ingresados por bacteriemias por PS en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre el 2016 y el 2024. La demostración de una asociación entre la CMI y la mortalidad en este tipo de pacientes daría pie a futuros estudios de tratamientos guiados por CMI u otros parámetros.

## Hipótesis y Objetivos

### Hipótesis

La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de Ciprofloxacino puede ser usado como un marcador predictor de mortalidad, en los pacientes ingresados con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* (PS) en el Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS).

### Objetivo Principal

Determinar la CMI para Ciprofloxacino a partir de la cual existe una mayor correlación con la mortalidad, en los pacientes ingresados al Hospital Universitario Infanta Sofía por bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* entre el 2016 y el 2024.

### Objetivos Secundarios

1. Determinar la EDAD promedio de los pacientes ingresados por bacteriemia por PS.
2. Determinar (describir) la Proporción del SEXO los pacientes ingresados por bacteriemia por PS.
3. Determinar (describir) la Proporción de pacientes ingresados, que adquirieron la infección en la Comunidad o, de manera Nosocomial.
4. Determinar (describir) la media de la CMI para Ciprofloxacino en los pacientes Fallecidos.
5. Determinar (describir) la media de la CMI para Ciprofloxacino en los pacientes No Fallecidos.
6. Determinar la Tasa de mortalidad en hombres, ingresados por bacteriemias por PS.
7. Determinar la Tasa de mortalidad en mujeres, ingresadas por bacteriemias por PS.
8. Comparar la CMI de los pacientes Fallecidos con la CMI de los pacientes No Fallecidos.
9. Comparar las de CMI, de hombres con las de las mujeres para analizar si el sexo influye en la CMI.

10. Comparar la CMI para Ciprofloxacino de pacientes con infección Nosocomial vs. infección adquirida en la Comunidad, para determinar si el origen de la infección influye en la CMI.
11. Analizar si el sexo influye en la mortalidad.

Se determinará como *Nosocomial* si la fiebre/cultivo es positivo al tercer día o posterior este, o si el paciente presenta un cultivo positivo habiendo estado como máximo, 10 días antes ingresado. Si el cultivo es positivo al segundo día es *Adquirida en la Comunidad*.

## Metodología y Métodos

### Diseño del Estudio

Es un estudio observacional, descriptivo-analítico, retrospectivo y longitudinal a realizar sobre dos grupos de pacientes; pacientes que fallecieron y pacientes que no fallecieron, ingresados por bacteriemia al Hospital Universitario Infanta Sofía entre el 2016 y el 2024, en los cuales se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en un hemocultivo y que constan de un antibiograma y la determinación de la CMI para Ciprofloxacino.

### Ámbito y Población de Estudio

Pacientes ingresados en el Hospital Universitario Infanta Sofía con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* entre el año 2016 y 2024.

### Criterios de Inclusión

- Pacientes, mayores de edad, con bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*, ingresados en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre los años 2016 y 2024.
- Pacientes en donde en el antibiograma se incluyó Ciprofloxacino.

## Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes con un antibiograma en donde no se evaluó la CMI para Ciprofloxacino.

En este estudio no se

## Cálculo del Tamaño Muestral

Para calcular el tamaño muestral, se utilizó la calculadora online de tamaño muestral GRANMO Versión 7.11 marzo 2011, usando la comparación de dos medias independientes.

Se requiere estudiar un total de 308 pacientes (154 en cada grupo) para detectar con una potencia del 80% y con un nivel de confianza del 95% las diferencias entre mortalidad y la CMI media de los pacientes fallecidos y no fallecidos (11).

1. Nivel de confianza: 95%,  $Z_{0.05/2} = 1,96$  (según tabla de la distribución normal)

2. Potencia=0,80  $Z_{0.09} = 1,28$  (según tabla de distribución normal)

3. Diferencia esperada = 1

4. Desviación típica del parámetro = 3.13

## Recogida de Datos

Al tratarse de un estudio retrospectivo, se recogerán los datos de la base de datos y de las historias clínicas del servicio de medicina interna del Hospital Universitario Infanta Sofía.

El anonimato de los pacientes se respetará mediante la creación de dos hojas Excel, en donde el tutor se encargará de volcar en una de ellas los datos de manera pseudonimizada, es decir sin información identificativa personal del paciente (que será usada por el estudiante para realizar el estudio), mientras que por contraparte el tutor tendrá una hoja de Excel con los datos identificativos de los pacientes que solo este podrá acceder.

## Variables

Se definió como variable principal la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los antibióticos frente a *Pseudomonas aeruginosa*, expresada en microgramos por mililitro ( $\mu\text{g/mL}$ ), medida a partir del antibiograma de cada paciente. Esta variable permitió establecer el grado de sensibilidad o resistencia del microorganismo frente a los distintos antimicrobianos, y fue utilizada como variable de análisis principal en la asociación con los desenlaces clínicos.

Como variables secundarias fueron analizadas: el sexo (masculino o femenino), definido como variable cualitativa, nominal y dicotómica; la edad (en años cumplidos), considerada como variable cuantitativa discreta; y la mortalidad durante el ingreso hospitalario (sí o no), clasificada como variable cualitativa, nominal y dicotómica. Estas variables se incluyeron con el objetivo de caracterizar la muestra y explorar posibles asociaciones con los valores de CMI y la evolución clínica de los pacientes.

## Análisis Estadístico

La parte descriptiva, resumirá y sintetizará datos recogidos del estudio. Las variables cuantitativas que sigan una distribución normal serán resumidas como media y su desviación estándar (SD), mientras que aquellas variables cuantitativas que no sigan una distribución normal serán presentadas con su mediana y/o el rango intercuartílico (RIC).

Por otro lado, aquellas variables que sean de tipo categórico serán representadas en frecuencia absoluta (n) o porcentaje.

A través del programa JAMOVI Versión 2.3.21.0 se procederá a realizar el estudio analítico bivariado. Para analizar la CMI con la mortalidad, y encontrar la CMI a partir de la cual hay mayor riesgo de mortalidad, se utilizará una Curva de ROC. Para esto, se calculará Sensibilidad y Especificidad (en base al número de pacientes fallecidos y no fallecidos), para cada CMI iniciándose en CMI menor a 0,12, y aumentándose ésta en múltiplos de dos hasta una CMI de 2 (CMI<0.12,0.25,0.5,1,2 microgramos/mL). Una vez obtenidos los valores de Sensibilidad y Especificidad respectivos para cada CMI, se analizará y graficará a través del programa JAMOVI, para determinar el valor de la CMI a partir de la cual hay un mayor riesgo de mortalidad.

Para analizar la relación y las diferencias estadísticamente significativas entre una variable cualitativa dicotómica, y otra cuantitativa, se usará el test T de Student si la variable cuantitativa sigue una distribución normal, y de no ser así, se usaría la U de Mann Whitney (para variables cuantitativas que no siguen la normalidad). Estos últimos ejemplos servirán para estudiar la relación entre la edad media (variable cuantitativa) con la mortalidad (variable cualitativa). Por otro lado, se usará el test de Chi-Cuadrado en los casos que se quiera comparar entre variables cualitativas, como Sexo y Mortalidad.

Se considerarán los resultados como estadísticamente significativos aquellos que presenten un p-valor inferior al 5% (o  $p < 0,05$ ).

### Aspectos Éticos y Legales

Se solicitará aprobación al Comité de Ética del Hospital Universitario Infanta Sofía y obvie la emisión del consentimiento informado ya que este estudio es meramente observacional y analítico, de carácter retrospectivo.

También, el trabajo se realizará siguiendo las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo respecto a los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. El estudio se va a realizar conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley

Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## Resultados

Se revisaron un total de 63 historias clínicas de pacientes ingresados en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre los años 2016 y 2024 por presentar una bacteriemia con un cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*. Ningún paciente de la base de datos fue excluido ya que todos cumplían con los criterios de inclusión y ninguno cumplía ninguno de los criterios de exclusión. Por esta razón, fue de 63 pacientes el número total de pacientes analizados en este estudio.

En la *Tabla 1* se representa el análisis estadístico descriptivo de las variables continuas y categóricas de la serie.

Respecto a las características sociodemográficas y clínicas de los 63 pacientes analizados en este estudio, se determinó que la edad media de estos era de 74 (DE 12) años. Por otro lado, el 63,49% de los pacientes ingresados eran hombres, siendo el 36,51% restante mujeres. Así mismo, se encontró que el 74,6% pacientes ingresados contrajeron la infección en la comunidad, y únicamente 25,4% de las infecciones fueron de origen nosocomial.

En cuanto a las Concentraciones Mínimas Inhibitorias, se determinó que la CMI media de los 17 pacientes fallecidos, se situaba en 0,625  $\mu\text{g/ml}$  (DE 0,552)  $\mu\text{g/ml}$ . Mientras que por otro lado, la CMI media de los 46 pacientes sobrevivientes o no fallecidos, se situaba en 0,783 (DE 0,625)  $\mu\text{g/ml}$ .

Respecto a la tasa de mortalidad, de los 63 pacientes ingresados por una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, 17 (27%) fallecieron, mientras que los 46 (73%) restantes no fallecieron.

Separando la mortalidad por sexo, se encontró que de los 38 (100%) hombres ingresados, fallecieron 11 (29%) y sobrevivieron los 27 (73%) restantes, mientras que de las 25 (100%) mujeres ingresadas, 6 (24%) de ellas fallecieron, y 19 (76%) sobrevivieron.

**Tabla 1. Análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados.**

|   |               | N  | %*     | Media**     | Desviación Estándar** | Mediana*** | RIC (25-75)*** |
|---|---------------|----|--------|-------------|-----------------------|------------|----------------|
| <b>Características sociodemográficas.</b> |               |    |        |             |                       |            |                |
| Edad                                      |               | 63 |        |             |                       | 74         | 16,5           |
| Sexo                                      | Hombres       | 38 | 60,30% |             |                       |            |                |
|   | Mujeres       | 25 | 39,70% |             |                       |            |                |
| <b>Características Clínicas.</b>          |               |    |        |             |                       |            |                |
| CMI                                       |               | 63 |        | 0,74 µg/ml  | 0,606                 | 0,5        | 0              |
| CMI Fallecidos                            |               | 17 | 27%    | 0,625 µg/ml | 0,552                 | 0,5        | 0,25           |
| CMI No Fallecidos                         |               | 46 | 73%    | 0,782µg/ml  | 0,625                 | 0,5        | 0              |
| Origen Infección                          | Nosocomial    | 16 | 25,40% |             |                       |            |                |
|   | Comunidad     | 47 | 74,60% |             |                       |            |                |
| Mortalidad                                | Fallecidos    | 17 | 27%    |             |                       |            |                |
|   | No Fallecidos | 46 | 73%    |             |                       |            |                |
| Tasa de Mortalidad                        | Hombres       | 38 |        |             |                       |            |                |
|   | Fallecidos    | 11 | 29%    |             |                       |            |                |
|   | No Fallecidos | 27 | 71%    |             |                       |            |                |
|   | Mujeres       | 25 |        |             |                       |            |                |
|   | Fallecidos    | 6  | 24%    |             |                       |            |                |
|   | No Fallecidas | 19 | 76%    |             |                       |            |                |

\* para representar las variables cualitativas

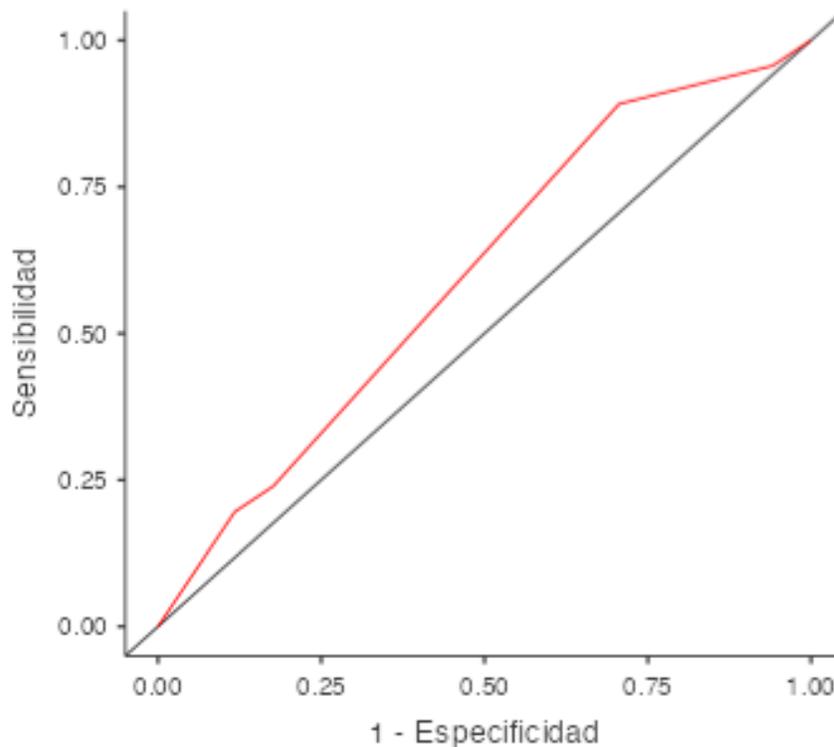
\*\* para representar las variables cuantitativas que siguen una distribución normal (comprobándolo con Shapiro-Wilk)

\*\*\*para representar las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal (comprobándolo con Shapiro-Wilk)

Para responder a nuestro objetivo principal, encontrar el valor de CMI a partir del cual hay una mayor mortalidad se analizó primero la posible asociación entre mortalidad y CMI, y por siguiente se analizó a través de una regresión logística binomial con el fin de encontrar el valor de CMI a partir del cual aparecía un mayor índice de mortalidad, en los pacientes ingresados por bacteriemia.

En la Figura 1 se puede apreciar la curva ROC generada en base a los datos de Sensibilidad y 1-Especificidad.

Figura 1. Curva ROC.



Dentro de los cálculos hechos a través del programa JAMOV, se graficó y tabuló diferentes datos de interés. Respecto a los valores predictivos, el modelo arrojó un porcentaje aceptable (82%.4) en su capacidad para predecir la mortalidad de los pacientes según su CMI. Por otro lado, el valor del Área Debajo de la Curva (“Area Under the Curve” en inglés) encontrado fue de 0.598.

Figura 2. Gráfica de Punto de Corte

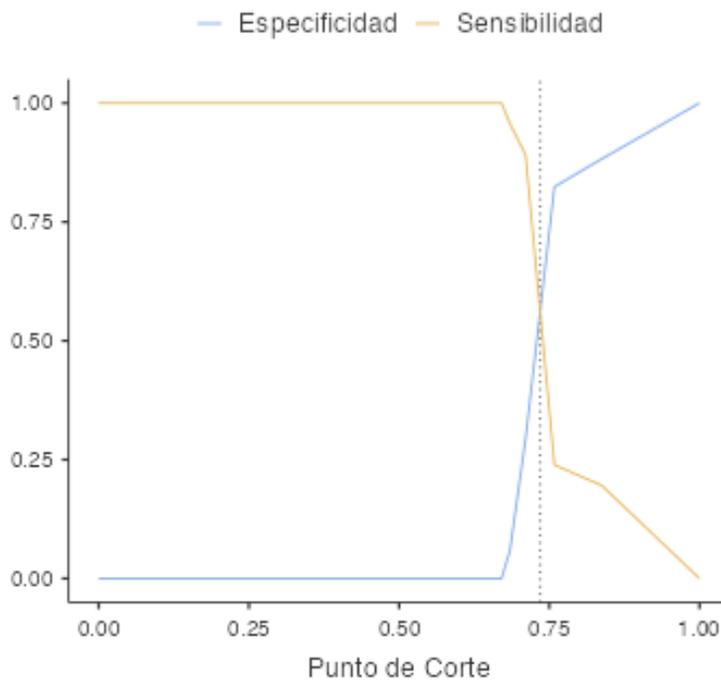


Tabla 2 . Tabla de Clasificación de mortalidad- según el modelo predictivo.

| Observado    | Predicción |              | % Correcto |
|--------------|------------|--------------|------------|
|              | Fallecido  | No_Fallecido |            |
| Fallecido    | 14         | 3            | 82.4       |
| No_Fallecido | 35         | 11           | 23.9       |

Nota. El punto de corte es 0.735

Tabla 3. Medidas Predictivas

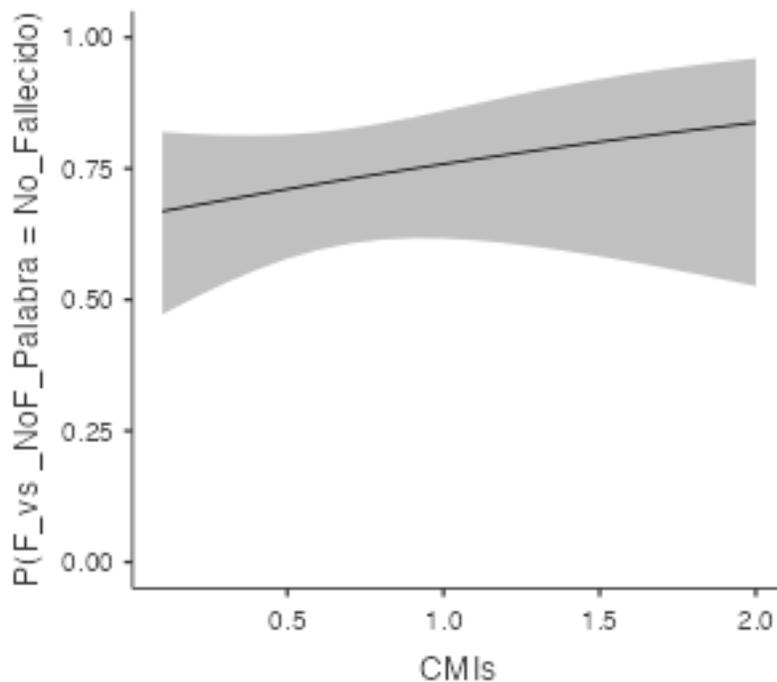
| Precisión | Especificidad | Sensibilidad | AUC   |
|-----------|---------------|--------------|-------|
| 0.397     | 0.824         | 0.239        | 0.598 |

Nota. El punto de corte es 0.735

En la *Figura 3*. Se puede apreciar el recorrido central y la dispersión de los valores de CMI en relación a la probabilidad de fallecer para una determinada CMI. Como dato más relevante a destacar se encontró que a partir de una CMI de 1.346  $\mu\text{g/ml}$  había la mayor probabilidad de fallecer (0.788).

**Figura 3. Medias Marginales Estimadas**

CMI



**Tabla 4. Medias Marginales Estimadas – CMI.**

| CMI                | Probabilidad | EE     | Intervalo de Confianza al 95% |          |
|--------------------|--------------|--------|-------------------------------|----------|
|                    |              |        | Inferior                      | Superior |
| 0.134 <sup>-</sup> | 0.672        | 0.0885 | 0.483                         | 0.818    |
| 0.740 <sup>μ</sup> | 0.734        | 0.0565 | 0.610                         | 0.830    |
| 1.346 <sup>+</sup> | 0.788        | 0.0786 | 0.597                         | 0.904    |

Nota. <sup>-</sup> media - 1DE, <sup>μ</sup> media, <sup>+</sup> media + 1DE

En la *Tabla 2*. Se reflejan los datos obtenidos para los análisis estadísticos presentados en el apartado de objetivos.

Con el fin de responder a las diferentes incógnitas sobre la relación entre nuestra variable cuantitativa, CMI de los pacientes, y sus posibles asociaciones con otras variables cualitativas, como mortalidad, sexo y origen de infección, usamos el análisis estadístico *U de Mann-Whitney* ya que nuestra variable cuantitativa CMI no seguía una distribución normal según la Prueba de Normalidad (*Shapiro-Wilk*) (Normalidad  $p = 0 > 0.05$ ). Por otro lado, en busca de la asociación entre variables cualitativas, mortalidad y sexo, se utilizó una tabla de contingencia con su respectivo test estadístico *Chi cuadrado*. Tras los análisis, encontramos que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las CMI de los pacientes que fallecieron versus los pacientes que no fallecieron, con una  $p = 0.173$ . Así mismo, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa al momento de comparar las CMI que presentaban los hombres versus las mujeres, con un resultado de  $p = 0.275$ , ni tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las CMI de los pacientes que adquirieron la infección en la comunidad versus nosocomial, siendo el valor de  $p$  en este último análisis de  $0.288$ . En el análisis de la posible asociación de mortalidad y sexo, se encontró que esta no la había con un valor de  $p = 0.665$ .

**Tabla 5. Análisis estadístico de las características sociodemográficas y clínicas en función de los objetivos.**

| Comparación CMI Fallecidos vs. No Fallecidos |                          | Prueba t para Muestras Independientes        |          |
|--|--------------------------|--|----------|
|  |                          | <b>Estadístico</b>                           | <b>p</b> |
| <b>CMIs</b>                                  | <b>U de Mann-Whitney</b> | 314  | 0.173    |
| Prueba de Normalidad (Shapiro-Wilk)          |                          |  | <.001    |
| Comparación CMI Hombres vs. Mujeres          |                          | Prueba t para Muestras Independientes        |          |
|  |                          | <b>Estadístico</b>                           | <b>p</b> |
| <b>CMIs</b>                                  | <b>U de Mann-Whitney</b> | 407  | 0.275    |
| Prueba de Normalidad (Shapiro-Wilk)          |                          |  | <.001    |
| Comparación CMI Nosocomial vs. Comunidad     |                          | Prueba t para Muestras Independientes        |          |
|  |                          | <b>Estadístico</b>                           | <b>p</b> |
| <b>CMIs</b>                                  | <b>U de Mann-Whitney</b> | 317  | 0.288    |
| Prueba de Normalidad (Shapiro-Wilk)          |                          |  | <.001    |
| Influencia del Sexo en Mortalidad.           |                          | Tablas de Contingencia - Pruebas de $\chi^2$ |          |
| <b>Mortalidad</b>                            |                          |  |          |
| <b>Sexo</b>                                  | Mujer                    | Hombre                                       | Total    |
| Hombre                                       | 27                       | 11   | 38       |
| Mujer  | 19                       | 6  | 25       |
| Total  | 46                       | 17   | 63       |
| Pruebas de $\chi^2$                          |                          |  |          |
|  | <b>Valor</b>             | <b>gl</b>                                    | <b>p</b> |
| $\chi^2$                                     | 0.187                    | 1  | 0.665    |

\* p valor de la prueba Chi cuadrado (asociación Sexo y Mortalidad) para detectar diferencias estadísticamente significativas (p <0.05)

## Discusión

En el presente estudio se evaluó la posible relación entre la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de ciprofloxacino y la mortalidad en pacientes ingresados por bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre los años 2016 y 2024. Siguiendo la temática de otras investigaciones sobre el desenlace clínico de pacientes respecto a valores determinados de CMI y otros parámetros (12)(13), este estudio se enfocó exclusivamente en la CMI de ciprofloxacino, con el objetivo de determinar si este parámetro microbiológico puede emplearse como marcador predictor de mortalidad (14) (15)(16) (17). Hoy en día existen estudios con resultados discordantes respecto a la relación entre la mortalidad y el valor de la CMI. Por ejemplo, existe el estudio realizado por O'Donnell, en donde se evidenció el aumento de mortalidad en relación al aumento de CMI (18). De manera contraria, el estudio realizado por Gentry, en donde analiza la mortalidad en pacientes con una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* tratados con Piperacilina-Tazobactam, arroja resultados que rechazan una relación entre un aumento de mortalidad en relación a aumentos de CMI en los casos de pacientes fallecidos ya que la mortalidad en pacientes con una CMI alta (24.5%) y una CMI baja (22.6%) no presentaban una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.79$ )(19). Otro estudio realizado por Ratliff, que analizó la mortalidad en dos grupos de pacientes, aquellos con una CMI baja y alta, con una mortalidad del 17.2% y 27.6% respectivamente, no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de ambos grupos ( $p=0.34$ )(20).

En nuestra serie, la mortalidad observada fue del 27%, valor que se encuentra dentro del rango reportado en la literatura (entre 20% y 30%) para pacientes con bacteriemias por *P. aeruginosa*, especialmente en contextos hospitalarios generales (21). Al analizar la distribución de la CMI entre los grupos de pacientes fallecidos y no fallecidos, se encontró que la media de CMI fue ligeramente inferior en el grupo de fallecidos (0,625  $\mu\text{g/ml}$ , DE 0,552) en comparación con los no fallecidos (0,783  $\mu\text{g/ml}$ , DE 0,625). Esta diferencia, sin embargo, no alcanzó significación estadística ( $p = 0,173$ ), por lo que no puede afirmarse que exista una asociación directa entre valores más elevados de CMI y mayor mortalidad en nuestra muestra.

Mediante el análisis de curva ROC se intentó establecer un punto de corte de CMI a partir del cual aumentase el riesgo de fallecimiento. La área bajo la curva (AUC) fue de 0,598, lo que indica una

capacidad predictiva baja, cercana a lo que se consideraría una predicción al azar. El índice de Youden permitió identificar un valor de CMI de 3,0  $\mu\text{g/ml}$  como punto de corte óptimo. Sin embargo, dado que este valor excede ampliamente las CMI medias observadas y que la mayoría de los valores en nuestra muestra se situaron por debajo de este umbral, su utilidad clínica y su aplicabilidad real se ven cuestionadas. Además, el bajo valor de sensibilidad (23,9%) encontrado para la predicción de mortalidad refuerza esta limitación.

Adicionalmente, se exploraron otras posibles asociaciones de interés. En el análisis de la relación entre el sexo y la CMI, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,275$ ), ni tampoco entre el origen de la infección (nosocomial vs. comunitaria) y los valores de CMI ( $p = 0,288$ ). Tampoco se encontró una relación significativa entre el sexo y la mortalidad ( $p = 0,665$ ).

Estos resultados sugieren que, al menos en la cohorte estudiada, la CMI de ciprofloxacino no constituye un marcador fiable de mortalidad en bacteriemias por *P. aeruginosa*. Es posible que esta falta de asociación se deba a diversas causas, entre ellas el reducido tamaño muestral, el carácter unicéntrico del estudio o el hecho de que la mayoría de cepas analizadas presentaban valores bajos de CMI, dentro del rango considerado sensible. Además, el comportamiento clínico de la infección puede estar determinado por otros factores no evaluados en este estudio, como la carga bacteriana, el foco infeccioso, la farmacocinética y farmacodinamia del antibiótico o la comorbilidad del paciente. Así mismo, hay que mencionar, que aunque no se haya encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el origen nosocomial de la infección, no hay que olvidar la gran prevalencia de este germen en ambientes hospitalarios que, además, desarrollan rápidamente resistencias hacia agentes antimicrobianos dificultando el manejo general, e influenciando así en el desenlace clínico del paciente (22)(23). Por último, cabe destacar que, a pesar de que no se encontró una relación significativa entre la CMI y la mortalidad, este estudio refuerza la necesidad de continuar investigando el papel de la CMI como herramienta complementaria en la toma de decisiones terapéuticas, en combinación con otros parámetros clínicos y microbiológicos, para salvaguardar y mejorar el cuidado de los pacientes, sobretodo en aquellos con comorbilidades al tener mayor riesgo de fallecer (24).

## Conclusiones

En conclusión, el presente estudio no pudo demostrar que un aumento en la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de ciprofloxacino se asocie de manera significativa con una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. La media de CMI fue incluso ligeramente menor en los pacientes fallecidos en comparación con los no fallecidos, sin que dicha diferencia alcanzara significación estadística. Del mismo modo, el análisis mediante curva ROC mostró una capacidad predictiva baja ( $AUC = 0,598$ ), lo que limita el valor de la CMI como herramienta pronóstica en este contexto clínico.

Tampoco se encontraron asociaciones significativas entre los valores de CMI y otras variables estudiadas, como el sexo del paciente o el origen nosocomial o comunitario de la infección. Asimismo, no se observó una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la mortalidad.

A pesar de ello, este trabajo reafirma la relevancia de continuar explorando parámetros microbiológicos como la CMI en el contexto de infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* debido a su gran índice de mortalidad, sobretudo en pacientes vulnerables (25). Se recomienda la realización de estudios multicéntricos, con tamaños muestrales mayores y evaluaciones complementarias de tipo farmacocinético y farmacodinámico que permitan una mejor comprensión de la relación entre la CMI y los desenlaces clínicos.

## Bibliografía

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Enfermedades infecciosas : principios y práctica / [dirigida por] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser [Internet]. 2015 [citado 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat06387a&AN=crai.79314&site=eds-live>
2. Principles and practice of infectious diseases. [Internet]. 8th ed. Churchill Livingstone; 2015. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat06387a&AN=crai.79576&lang=es%2ces&site=eds-live&scope=site&authtype=sso&custid=s1136447>
3. Filloux A, Ramos JL, editores. *Pseudomonas aeruginosa: Biology, Pathogenesis and Control Strategies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [citado 17 de diciembre de 2023]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1386). Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-08491-1>
4. Hernández A, Yagüe G, García Vázquez E, Simón M, Moreno Parrado L, Canteras M, et al. [Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems included): predictive and prognostic factors. A prospective study (2016-2017)]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. abril de 2018;31(2):123-30.
5. Tam VH, Gamez EA, Weston JS, Gerard LN, Larocco MT, Caeiro JP, Gentry LO, Garey KW. Outcomes of bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* with reduced susceptibility to piperacillin-tazobactam: implications on the appropriateness of the resistance breakpoint. *Clin Infect Dis*. 2008 Mar 15;46(6):862–7.).
6. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*. 4 de febrero de 2021;10(2):165.
7. FFF Tang Q, Ke H, Sun WW, Zhang SJ, Fan L. The Correlations of Minimal Inhibitory Concentration Values of Anti-TB Drugs with Treatment Outcomes and Clinical Profiles in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in China. *Infect Drug Resist*. 2022;15:5275-87.
8. Adani S, Bhowmick T, Weinstein MP, Narayanan N. Impact of Vancomycin MIC on Clinical

- Outcomes of Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Treated with Vancomycin at an Institution with Suppressed MIC Reporting. *Antimicrob Agents Chemother.* abril de 2018;62(4).
9. Patel TS, Nagel JL. Clinical outcomes of Enterobacteriaceae infections stratified by carbapenem MICs. *J Clin Microbiol.* enero de 2015;53(1):201-5.
  10. Tan SH, Teng CB, Ng TM, Lye DC. Antibiotic therapy and clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) bacteraemia. *Ann Acad Med Singap.* 2014 Nov;43(11):526–34.
  11. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de agosto de 2004;39(3):309-17.
  12. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2008 Apr;31(4):345–51
  13. Su TY, Ye JJ, Yang CC, Huang CT, Chia JH, Lee MH. Influence of borderline cefepime MIC on the outcome of cefepime-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia treated with a maximal cefepime dose: a hospital-based retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017 Jul 24;16(1):52.
  14. Adani S, Bhowmick T, Weinstein MP, Narayanan N. Impact of Vancomycin MIC on Clinical Outcomes of Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Treated with Vancomycin at an Institution with Suppressed MIC Reporting. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Apr;62(4).
  15. Tang Q, Ke H, Sun W wen, Zhang S jun, Fan L. The Correlations of Minimal Inhibitory Concentration Values of Anti-TB Drugs with Treatment Outcomes and Clinical Profiles in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in China. *Infect Drug Resist.* 2022 Sep;Volume 15:5275–87.
  16. Patel TS, Nagel JL. Clinical Outcomes of Enterobacteriaceae Infections Stratified by Carbapenem MICs. *J Clin Microbiol.* 2015 Jan;53(1):201–5.
  17. Yang YS, Wang YC, Kuo SC, Chen CT, Liu CP, Liu YM, et al. Multicenter Study of the Relationship between Carbapenem MIC Values and Clinical Outcome of Patients with

- Acinetobacter Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Sep;61(9).
18. O'Donnell JN, Rhodes NJ, Biehle LR, Esterly JS, Patel TS, McLaughlin MM, et al. Assessment of mortality stratified by meropenem minimum inhibitory concentration in patients with Enterobacteriaceae bacteraemia: A patient-level analysis of published data. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb;55(2):105849.
  19. Gentry CA, Williams RJ. A propensity score-matched analysis of the impact of minimum inhibitory concentration on mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia treated with piperacillin/tazobactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Mar;49(3):333–8.
  20. Ratliff AR, Gentry CA, Williams RJ 2nd. A propensity score-matched analysis of the impact of minimum inhibitory concentration on mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia treated with cefepime or ceftazidime. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Apr;87(4):376–81.
  21. Yoon EJ, Kim D, Lee H, Lee HS, Shin JH, Park YS, et al. Mortality dynamics of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections and the influence of defective OprD on mortality: prospective observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Sep 1;74(9):2774–83.
  22. Zakhour J, Sharara SL, Hindy JR, Haddad SF, Kanj SS. Antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* severe sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Oct 18;11(10):1432. doi: 10.3390/antibiotics11101432.
  23. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: evolution of antimicrobial resistance and implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Apr;43(2):191–218
  24. Kim HS, Park BK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Cho B, Jeong DC, Kang JH. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jul 17;17(1):500.
  25. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram- Negative Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2021 Jun 16;34(2).

## Anexos

### Anexo 1: Tabla Variables

| Variable                                   | Clasificación:<br>Cuantitativa/<br>Cualitativa | Categoría de medida | Clasificación según<br>Objetivo |
|--|--|---------------------|---------------------------------|
| Concentración<br>Mínima Inhibitoria<br>CMI | Cuantitativa                                   | µg/ml               | Variable Principal              |
| Sexo                                       | Cualitativa                                    | Femenino/ Masculino | Variable Secundarios            |
| Mortalidad                                 | Cualitativa:<br><br>Nominal<br><br>Dicotómica  | Si/ No              | Variable Secundarios            |
| Edad                                       | Cuantitativa:<br><br>Discreta                  | Años                | Variable Secundarios            |

## Anexo 2: Informe comisión de investigación

### **INFORME COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN 15 DE MAYO DE 2025**

**TÍTULO: Concentración Mínima Inhibitoria de Ciprofloxacino como marcador predictor de mortalidad en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes ingresados en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre el 2016 y 2024**

INVESTIGADOR PRINCIPAL HUIS: Eduardo Malmierca Corral

INVESTIGADOR PRINCIPAL UEM: Andrés Widmer Hürlimann

SERVICIO O UNIDAD: Medicina Interna

CLASIFICACIÓN: EOm

#### **COMENTARIOS DEL GRUPO EVALUADOR:**

Una vez revisado el contenido del proyecto presentado por los evaluadores de la Comisión, no existen aspectos metodológicos a corregir en el protocolo presentado o que impidan su realización en nuestro centro.

#### **CONCLUSIÓN:**

El proyecto puede llevarse a cabo en el centro hospitalario.



Dr. Jorge F. Gómez Cerezo  
Presidente de la Comisión de Investigación

### Anexo 3: Compromisos Estudiante y Tutor

- El estudiante y su tutor se comprometen a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal. En concreto, declaran haber leído y comprendido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27/04/2016, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- El estudiante se obliga a mantener absoluta confidencialidad y reserva sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrá copiar o utilizar con fin distinto al que esté determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación. Esta obligación subsistirá una vez cumplido el periodo de tiempo para el que se le haya autorizado el acceso.
- El estudiante declara haber leído y se compromete a conocer y cumplir la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o el Hospital que emanen del citado código.
- Al utilizar datos seudonimizados o codificados, tanto el tutor como el estudiante nos comprometemos a guardar la debida confidencialidad de los mismos, así como a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los mismos, salvo que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.