

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Factores de riesgo para mortalidad y patrones de  
susceptibilidad antibiótica en septicemias por  
*Pseudomonas aeruginosa***

**TESIS**

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:  
INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. JOYCE KATHERINE ANDRADE VELÁSQUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ JUAN MORALES AGUIRRE**

**MÉXICO D. F. JULIO 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Factores de riesgo para mortalidad y patrones de  
susceptibilidad antibiótica en septicemias por  
*Pseudomonas aeruginosa***

**TESIS**

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:  
INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. JOYCE KATHERINE ANDRADE VELÁSQUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. JOSÉ JUAN MORALES AGUIRRE**

-----

**MÉXICO D. F. JULIO 2006**

## AGRADECIMIENTO

A Dios: por la vida, la paciencia, la constancia y todo lo que me da cada día.

A mis padres, Antonio y Chary, porque a través de sus raíces se fortalecieron mis alas para lograr lo que hasta ahora soy.

A mi hija, Andrea, que es el sol que ilumina mi vida

A mis hermanos Marco, Jean Paúl y Karen, que siempre me apoyan y acompañan a lo largo del camino.

A todos mi agradecimiento.

## ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO	1
II.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
III.	JUSTIFICACIÓN	12
IV.	OBJETIVOS	13
V.	HIPÓTESIS	13
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS	14
VII.	IDENTIFICACIÓN DE CASOS Y DEFINICIONES CLÍNICAS	16
VIII.	RESULTADOS	18
IX.	DISCUSIÓN	21
X.	CONCLUSIONES	23
XI.	ANEXOS	24
XII.	REFERENCIAS	25

## I.- MARCO TEÓRICO

*Pseudomonas aeruginosa* es causa de infecciones nosocomiales graves, las cuales tienen una alta letalidad. En este contexto, el incremento emergente de cepas resistentes a antimicrobianos es un problema mayor en la práctica clínica. La mortalidad asociada a septicemias por *P. aeruginosa* ha permanecido alta, con reportes entre 33% a 61%.<sup>1,2</sup> Además este microorganismo exhibe una particular resistencia intrínseca a varios agentes antimicrobianos. Las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes se han incrementado ampliamente en el mundo. La existencia de metalobetalactamasas y betalactamasas de espectro extendido producen cepas que muestran resistencia a la mayoría de antibióticos betalactámicos, complicando ampliamente el manejo clínico de los pacientes infectados.<sup>3,4</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* es esencialmente un patógeno intrahospitalario, rara vez causa enfermedad en personas sanas, aunque es un saprofito humano frecuente. En la mayoría de los casos el proceso patológico comienza con algún tipo de alteración en las defensas normales del huésped. Esto puede consistir en la rotura de la integridad de las barreras físicas contra la infección bacteriana (p. ej., trastornos de la piel o mucosas) o una situación que permita pasar por alto estas barreras (p. ej., presencia de catéter intravenoso, catéter urinario o tubo endotraqueal). En otros casos puede haber una disfunción subyacente de mecanismos inmunes específicos, como sucede en pacientes en pacientes con neutropenia, hipogammaglobulinemia, deficiencia del complemento, inmunosupresión iatrogénica o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>4,5</sup>

La “flexibilidad” ecológica de *Pseudomonas aeruginosa* contribuye a la capacidad patógena del microorganismo. La adaptación del patógeno a un amplio espectro de condiciones físicas, sus requerimientos nutricionales mínimos y su resistencia relativa a los antibióticos le permiten sobrevivir en cantidades significativas en la vecindad de su huésped futuro.

El carácter multifactorial de la patogenia de la infección por *P. aeruginosa* es sugerido por la cantidad de factores de virulencia potencial producidos por el microorganismo y por el amplio espectro de enfermedad que causa.<sup>4,5</sup>

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* pueden abarcar tres estadios distintos: 1) fijación y colonización bacteriana, 2) invasión local y 3) diseminación y enfermedad sistémica. Cada uno de estos estadios tiene como requisito previo el estadio precedente y factores de virulencia específicos del microorganismo mediarían estos estadios patogénicos y serían responsables de los síndromes asociados característicos.

Estructuras proteicas presentes en la superficie de la bacteria y conocidas con el nombre de *pili* o *fimbrias*, son responsables de la adherencia de *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio y, por analogía, a otras superficies epiteliales. La *fibronectina* generalmente protege a las células epiteliales de la adherencia bacteriana pero aparentemente se pierde a consecuencia de la enfermedad propiamente dicha o de otros factores relacionados con la internación intrahospitalaria. Es evidente que las fimbrias del microorganismo representan los orgánulos de fijación o “adhesinas”. En ciertas condiciones *P. aeruginosa* produce una cápsula polisacárido conocida con el nombre de *glucocáliz* o *exopolisacárido mucoide*, este forma una matriz alrededor de la bacteria que permite el anclaje al medio circundante y a las otras bacterias y la protege de factores inmunes del huésped, tales como el mecanismo mucociliar del tracto respiratorio, los fagocitos, los anticuerpos y el complemento. Las cepas mucoides de *P. aeruginosa* asociadas a esta biopelícula pueden ser menos susceptibles a la acción bactericida de los antibióticos que las cepas no mucoides. Existen numerosos factores que contribuirían a la capacidad de *P. aeruginosa* de provocar una enfermedad invasora.<sup>4,5,6</sup> Si bien las estructuras asociadas con la superficie celular protegen al microorganismo de los fagocitos, los anticuerpos y el complemento, sus enzimas o toxinas extracelulares degradan las barreras físicas que se oponen a su penetración, alteran aun más los mecanismos de defensa del huésped. Otro mecanismo de virulencia del organismo lo constituyen las proteasas extracelulares. Dos de las mejor caracterizadas, la elastasa y la proteasa alcalina están asociadas con la capacidad de destrucción e invasión tisular.<sup>7,8</sup>

El papel de *Pseudomonas aeruginosa* como agente patógeno responsable de infecciones comunitarias y, sobre todo, nosocomiales, esta plenamente reconocido. No es infrecuente que la elección del tratamiento antimicrobiano más adecuado para tratar las infecciones que produce sea problemática. Ello se debe prácticamente a dos factores. *P. aeruginosa* posee una elevada resistencia intrínseca a múltiples antibióticos, lo que conlleva a una clara reducción de las posibilidades terapéuticas. Por otra parte es un microorganismo con extraordinaria capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia, por lo general mediante mutaciones. Aunque si bien es cierto que la escasa permeabilidad de la membrana externa de *P. aeruginosa* interviene en el mecanismo de resistencia intrínseca, probablemente el factor más importante sea la presencia de bombas de expulsión, sobre todo MexAB-OprM, con capacidad de expulsar antibióticos betalactámicos, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas, sulfonamidas y trimetoprim.<sup>9,10</sup> La resistencia a antibióticos betalactámicos en *P. aeruginosa* puede desencadenarse por diferentes mecanismos. *P. aeruginosa* produce una betalactamasa cromosómica inducible tipo AmpC similar a la encontrada en algunas enterobacterias. Las ureidopenicilinas, cefalosporinas antipseudomónicas, monobactams y carbapenems se mantienen activas frente a las cepas con producción basal de AmpC. La disrepresión parcial o total de la enzima por mutación (*ampD*) conlleva un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CIM), hasta valores de resistencia de ticarcilina, piperacilina, aztreonam, ceftazidima y cefepima ( en menor medida si es una mutante parcial).<sup>8,9,10</sup>

La presencia de betalactamasas plasmídicas en *P. aeruginosa* es menos frecuente que en enterobacterias. Las más habituales conocidas son las siglas PSE (*Pseudomonas specific enzyme*) y, en menor medida, se encuentran betalactamasas tipo TEM y OXA. Se caracterizan por hidrolizar ticarcilina y piperacilina, esta última se ve menos afectada, y se mantiene la actividad de ceftazidima, cefepima, aztreonam y carbapenems. En los últimos años han aparecido nuevos tipos de betalactamasas con un espectro mucho más amplio. La enzima PER-1, de codificación plasmídica o cromosómica, se ha descrito sobre todo en Turquía y, ocasionalmente en Italia, Francia y Bélgica.<sup>15</sup> Se trata

de una betalactamasa de clase A, que se inhibe por ácido clavulánico y que inactiva a ceftazidima, cefepima, aztreonam y ticarcilina. No confiere resistencia a piperacilina ni carbapenems. Las enzimas OXA “evolucionadas” u OXA-BLEE también encontradas en Turquía y en menor medida en Francia, incluyen las OXA 11, 14, 16, 17,19 y 28 (codificadas por integrones de localización plasmídica o cromosómica) que son mutantes de las OXA-10 y la OXA-15, enzimas plasmídicas que a su vez derivan de la OXA-2. Todas ellas confieren resistencia a ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, cefepima y aztreonam, pero no a carbapenems.<sup>10,11</sup>

Se han descrito carbapenemasas tipo metalobetalactamasas que hidrolizan rápidamente carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, ceftazidima, cefepima y carbapenems. En cambio, aztreonam se mantiene estable y conserva su actividad. Son enzimas de clase B codificadas en integrones que se inhiben por ácido etilendiaminotetracético (EDTA). La enzima IMP-1 se ha descrito exclusivamente en Japón y una variante suya, la IMP-7, en Canadá. El otro tipo de enzimas con estas características son las denominadas VIM encontradas en Italia (VIM-1), Francia, Grecia y Corea (VIM-2) y Taiwán (VIM-8) y, recientemente, en España<sup>16</sup>

De las diferentes porinas que se encuentran en la membrana externa de *P. aeruginosa*, la más abundante es la porina OprF. Probablemente es utilizada por la mayoría de betalactámicos para acceder al interior de la bacteria. Las porinas OprC y OprE son canales inespecíficos, aunque son empleados por algunos antibióticos. Una cuarta porina, la OprD, es utilizada específicamente por los carbapenems. Una reducción en expresión de OprF tiene escaso efecto en la CIM de los antibióticos betalactámicos, pero si se produce una pérdida de la porina OprD aparece resistencia a imipenem y una disminución de la sensibilidad a meropenem sin afectarse otros betalactámicos.<sup>11</sup>

En *P. aeruginosa* se han descrito varios sistemas de activación de bombas de expulsión: el sistema MexAB-OprM, el MexCD-OprJ, el MexEF-OprN y el MexXY-OprM. En su conjunto contribuyen en mayor o menor medida a un aumento en las CIM de carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, cefalosporinas, monobactams, fluoroquinolonas y, en ocasiones, aminoglucósidos. El sistema

de MexEF-OprN está regulado por el gen *nfxC* que, a su vez, co-regula la porina OprD originando una disminución en su expresión, lo que comporta un aumento en la resistencia a imipenem. Los mecanismos importantes implicados en la resistencia a los aminoglucósidos en *P. aeruginosa* son: inactivación por enzimas modificantes, alteraciones en la permeabilidad y eliminación por bombas de expulsión. Las enzimas más frecuentes en *P. aeruginosa* son una nucleotidiltransferasa (ANT-I) que confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, dibekacina y Kanamicina y una acetiltransferasa (AAC-II) cuyo sustrato es gentamicina, tobramicina y netilmicina. La sobreexpresión de la bomba de expulsión MexXY-OprM también comporta resistencia a los aminoglucósidos.<sup>14</sup>

Como ocurre con las enterobacterias, la resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* puede producirse por alteraciones en las proteínas diana (mutaciones en la ADN girasa y en la topoisomerasa IV), alteraciones en la permeabilidad o sobreexpresión de bombas de expulsión. Se han descrito mutaciones a nivel de gen *gyrA* que codifica la subunidad A de la ADN girasa. Un único cambio en un aminoglucósido comportaría un nivel de resistencia moderado a las fluoroquinolonas. Una doble mutación, en el gen *gyrA* y en el gen *parC* (subunidad A de la topoisomerasa IV) sería responsable de un elevado grado de resistencia. Las modificaciones en las porinas (quinolonas hidrófilas) o en el lipopolisacárido (quinolonas hidrófobas) contribuirán a reducir la entrada de las fluoroquinolonas al interior de la célula que se traduce en un aumento de la resistencia. La sobreexpresión de las bombas de expulsión también provoca un aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas.<sup>15</sup>

Las infecciones graves y nosocomiales por *P. aeruginosa* requieren generalmente un tratamiento antimicrobiano asociado con el fin de lograr un mayor efecto bactericida y reducir la aparición de resistencia a ellos. Los antimicrobianos con efecto antipseudomonas comprenden aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), cefalosporinas de 3ª (ceftazidima) y 4ª generación (cefepima), monobactámicos (aztreonam), carbapenems (imipenem, meropenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino) y

penicilinas de espectro ampliado (ticarcilina, carbenicilina, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina, piperacilina/tazobactam.).

Los patrones locales de susceptibilidad deben considerarse en la elección empírica inicial del antimicrobiano, mientras que el estudio de la susceptibilidad de la cepa aislada orienta el tratamiento antimicrobiano definitivo. Altas tasas de resistencia en aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* se han documentado durante las últimas décadas en hospitales del mundo Gales et al., 2001; Hanberg et al., 1999; Jones et al 1998<sup>16</sup>, con una considerable variación geográfica en tasas de resistencia a varias clases de antimicrobianos y a agentes individuales dentro de cada clase. Así, en un reporte del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY (1997-2000), se hace referencia a las variaciones geográficas en la actividad de betalactámicos de amplio espectro contra *P. aeruginosa*, y muestra que cepas de *P. aeruginosa* de América Latina fueron generalmente las más resistentes a todas las clases de antimicrobianos comparadas con las cepas de Norteamérica y Asia.<sup>8</sup> Los betalactámicos exhibieron un amplio rango de potencia, siendo carbapenems los más activos (meropenem 80-91% sensible; imipenem, 76-88% sensible). Piperacilina /tazobactam fue la penicilina más activa (77-80% sensible) y cefepima (67-83% sensible) y casi 16% fueron resistentes a ciprofloxacino. Se concluye que en todas las regiones se mostró una mejor potencia antipseudomonas con la combinación de aminoglucósido más carbapenems, cefepima o piperacilina/tazobactam que con fluoroquinolonas.  
8,12,16

Kyungwon Lee et al determinaron la ocurrencia de metalobetalactamasas (MBL) adquiridas en *P. aeruginosa* en 28 Hospitales de Corea entre 200-2001. Entre los aislamientos no susceptibles a imipenem 11.4% producían MBL y tuvieron alelos de *bla*VIM-2 o *bla*IMP-1 y estas fueron detectadas en 60% de los hospitales. En este estudio > 10% de todos los aislamientos de *P. aeruginosa* no susceptibles a imipenem fueron por producción de MBL. Así, se muestra la necesidad urgente de acciones para prevenir la diseminación de clonas productoras de MBL. Otro tipo de MBL, VIM-1, fue reportada primero en *P. aeruginosa* en Italia, seguido por reportes de VIM-2 en Francia y Grecia.<sup>16</sup> La

ocurrencia de enzimas VIM ha continuado evolucionando: VIM-3 ha sido reportada en Taiwán y VIM-4 en EEUU.<sup>16</sup>

En el Hospital Universitario de Trieste (Italia) se observó un incremento significativo en la prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a Imipenem en el año 2001, con un incremento del 29% en comparación con 19% en el año previo. Se estudiaron 444 cepas, en las cuales se analizaron genes productores de metalobetalactamasas (MBLs). Se encontró que las cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes eran portadoras de genes MBL bla<sub>VIM</sub> en 20% de todos los aislamientos y en el 70% de las cepas carbapenem-resistentes. Con esto se demostraría la posibilidad de diseminación de genes transferibles MBL entre gram-negativos nosocomiales y la necesidad de una vigilancia sistemática de la emergencia de este tipo de resistencias.<sup>31</sup>

En un estudio, realizado en Hospital Infantil Federico Gómez, en el cual se reportó la frecuencia del aislamiento de *P. aeruginosa* en muestras de hemocultivos y su patrón de susceptibilidad antibiótica durante 1999-2002 ( Cuadro 1) se muestra que los antibióticos *in vitro* más efectivos son: levofloxacino y ciprofloxacino con sensibilidad entre 94 a 95% y por otra parte meropenem e imipenem mostraron ser menos efectivos ya que en el caso de meropenem 87% de las cepas fueron sensibles y en el imipenem mostró una sensibilidad del 73%.<sup>33</sup>

**Cuadro 1.-** Frecuencia de susceptibilidad a *P. aeruginosa*

ANTIBIÓTICO	SENSIBILIDAD
LEVOFLOXACINO	95%
CIPROFLOXACINO	94%
GENTAMICINA	91%
MEROPENEM	87%
TICARCILINA-CLAVULANATO	85%
AMIKACINA	83%
CEFEPIMA	78%
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	73%
IMIPENEM	73%
CEFTRIAXONA	12%
CEFOTAXIMA	4%

*Pseudomonas aeruginosa* es una de las bacterias gramnegativas más comúnmente aisladas en infecciones nosocomiales, especialmente en unidades de cuidados intensivos. De acuerdo a cifras de los Centros for Diseases Control (CDC), la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* en hospitales de Estados Unidos de Norteamérica alcanza a 0,4% de los egresos totales y provoca 10,1% de todas las infecciones nosocomiales. Es por ello reportada como el agente etiológico de 21% de las neumonías, 10% de las infecciones del tracto urinario, 8% de las infecciones posquirúrgicas y 3% de bacteriemias (Richard et al., 1999)<sup>21</sup>. Spencer, muestra que *P. aeruginosa* fue la segunda causa de infección nosocomial en ICU en hospitales de Europa, causando 30% de neumonías, 19% de infecciones urinarias y 10% de bacteriemias. De acuerdo a los datos reportados por la RED HOSPITALARIA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA <sup>25</sup> *P. aeruginosa* se encuentra entre los cinco primeros lugares de etiología de infecciones nosocomiales en México. Respecto del patrón de susceptibilidad antimicrobiano de estas bacterias en nuestro país la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Bacteriana que

colecta información de 15 centros del DF y del interior de la República reporta que en cepas aisladas de 1998-2000 se han detectado hasta un 20.5% de resistencia de *P. aeruginosa* nosocomiales o comunitarias a imipenem.<sup>25</sup>

Entre los agentes nosocomiales, *Pseudomonas aeruginosa* es reconocida como una causa importante de morbilidad y mortalidad. Cheol et al.,<sup>19</sup> realiza un análisis retrospectivo de 136 bacteriemias por *P. aeruginosa* para evaluar factores de riesgo para mortalidad. Encuentra una tasa de mortalidad de 39% en bacteriemias por *P. aeruginosa* y en este estudio los factores de riesgo para mortalidad que tuvieron una significancia estadística en el análisis multivariado fueron: sepsis grave, neumonía, retraso en el inicio de terapia antimicrobiana efectiva, e incremento en el score Apache II.<sup>19</sup>

En otra series, se ha reportado una mortalidad relacionada con bacteriemia por *P. aeruginosa* de 20%, siendo aun mayor en pacientes que recibieron tratamiento empírico inicial inadecuado. Scott et al., hizo un análisis retrospectivo de 300 episodios de bacteriemias en donde encontró que el tratamiento inicial inadecuado se asoció estadísticamente con mayor mortalidad en comparación con un régimen antibiótico inicial al cual la bacteria fuera susceptible (30,7 vs. 17.8%), identificando esto como predictor de mortalidad hospitalaria. Adicionalmente se muestra que el tratamiento combinado fue más apropiado que la monoterapia.<sup>31</sup>

Grisaru-Soen et el., determinó factores predisponentes para bacteriemia por *P. aeruginosa* así como prevalencia, fuente de infección, evolución y factores pronósticos en pacientes pediátricos.<sup>20</sup> La tasa de mortalidad en su serie fue de 20% y la tasa de fatalidad fue mayor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano previo así como en lactantes menores. Las enfermedades subyacentes previas fueron el principal determinante del resultado final en la evolución clínica. La mayoría de los pacientes presentaron inmunocompromiso y 50% de ellos enfermedad neoplásica. En este ultimo grupo como factor de mortalidad se identificó un recuento absoluto de neutrófilos < 100.<sup>20</sup>

Aliaga et al., realiza un estudio de 125 bacteriemias por *P. aeruginosa* en España 1996-1998.<sup>18</sup> La tasa de mortalidad fue de 34% y encuentra significancia estadística y una mayor asociación a mortalidad con factores como: hospitalización en UCI, choque séptico, coagulopatía y condición clínica de los pacientes. La mayoría de pacientes (60%) tuvo al momento de la bacteriemia algún grado de inmunocompromiso y fuente primaria de bacteriemia fue tracto respiratorio (36%), catéteres intravenosos(22%), tracto urinario (18%) y foco intraabdominal (10%).<sup>18</sup>

Aloush et al, analiza casos y controles para identificar factores de riesgo para bacteriemias por *P. aeruginosa* multirresistente. El modelo multivariado identificó como factores de riesgo: estadía en UCI, presencia de dispositivos intravenosos y tratamiento previo con cefalosporinas y aminoglucósidos.<sup>9</sup>

En este proyecto proponemos describir la frecuencia de multirresistencia de *P. aeruginosa* aisladas en hemocultivos (2003-2005), así como los factores de riesgo asociados a mortalidad en septicemias por *P.aeruginosa*, en el Hospital Federico Gómez. Es importante mencionar que no existen estudios previos sobre este tema.

## **II.-PREGUNTA DE INVESTIGACION**

- **¿Cual es el patrón de resistencia actual de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en hemocultivos de pacientes hospitalizados ?**
  
- **¿Cuales son los factores de riesgo asociados a mortalidad en septicemias por *Pseudomonas aeruginosa*?**

### **III.- JUSTIFICACIÓN**

La importancia de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* ha cambiado en los últimos años, con más reportes de infecciones intrahospitalarias con una alta morbi-mortalidad.

Los aislamientos de bacilos gram negativos no fermentadores en hemocultivos fueron de 55.1% para *P. aeruginosa* desde Enero 1999 hasta Septiembre 2002 en nuestro hospital. Por ello, las septicemias representan un problema de salud importante. La diseminación hematológica de los agentes infecciosos se facilita por la pérdida o debilitamiento de los mecanismos de defensa del huésped, otras enfermedades, así como la resistencia de *P. aeruginosa* frente a carbapenems, puede surgir como consecuencia de la exposición previa a múltiples antimicrobianos, sobre todo en pacientes con compromiso de su inmunidad o cuando su estancia intrahospitalaria ha sido larga.

Por otra parte, considerando que *P. aeruginosa* presenta diversos mecanismos de resistencia, es de suma importancia evaluar los patrones más frecuentes de resistencia y los factores de riesgo clínicos asociados a septicemia, para establecer nuevas alternativas en el tratamiento y disminuir los factores de riesgo en el desarrollo de infecciones nosocomiales y por lo tanto la mortalidad debido estas infecciones

#### **IV.- OBJETIVOS:**

  Determinar la frecuencia de multirresistencia en *Pseudomonas aeruginosa* , aisladas de hemocultivos en los años 2003-2005, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez

  Identificar los factores de riesgo del huésped relacionados con mortalidad en septicemias por *P. aeruginosa*

#### **V.- HIPÓTESIS**

- ❖ Las septicemias nosocomiales como tal tienen mayor mortalidad que la las adquiridas en la comunidad
- ❖ Existe un incremento de resistencia a carbapenems y otros antibióticos anti-pseudomonas, y esto podría estar relacionado con un uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro y larga estancia intrahospitalaria.

## VI.- MATERIALES Y MÉTODOS:

- ❖ Diseño del estudio: observacional, retrospectivo, transversal
  
- ❖ Población del estudio: Pacientes hospitalizados en Hospital Federico Gómez entre Enero 2003 a Diciembre 2005 en quienes hubo evidencia **clínica y bacteriológica** de sepsis por *P .aeruginosa* y patrones de susceptibilidad de cada una de las cepas aisladas.
  
- ❖ Criterios de inclusión: niños de 0-17 años con septicemia por *P. aeruginosa*, expediente clínico completo
  
- ❖ Criterios de exclusión: pseudo-bacteriemias (contaminación), bacteriemias ó pacientes con expediente clínico incompleto.
  
- ❖ Descripción de variables:  
En cada paciente se tomaron en cuenta de acuerdo a criterios establecidos:  
Edad: Se considero la edad en meses.
  - Sexo: femenino o masculino.
  - Estado nutricional: se clasifico en desnutrición grado 1 a 3, de acuerdo a déficit de peso/edad, o sin desnutrición.
  - Tipo de infección: nosocomial o de comunidad
  - Enfermedad de base: se refiere a la patología que presenta el paciente previa al evento: ejemplo leucemia, lupus, etc.
  - Tiempo de estadía intrahospitalaria: se considero aquellos que presentaron más de 14 días
  - Antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro: Se considero el uso de antibióticos en un periodo de 30 días o menos.
  - Tiempo de estadía en UTIP: en un período de 30 días o menos previo a evento de septicemia

- Tratamiento inmunosupresor: en un período de 30 días o menos previo a evento de septicemia
- Sitio primario de infección: se consideró neumonía, infección relacionada a catéter, intraabdominal, tracto pancreatobiliar y otros
- Uso de catéter venoso central : en un período de 30 días o menos previo a evento de septicemia
- Asistencia ventilatoria: en un período de 30 días o menos previo a evento de septicemia
- Neutropenia: en un período de 30 días o menos previo a evento de septicemia.
- Presentación con shock séptico: al momento de la septicemia
- Antibioticoterapia inicial adecuada al momento de la septicemia
- Muerte dentro de 15 0 30 días posteriores a septicemia

#### ❖ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se analizaron con la Chi cuadrada, donde el valor de  $p = < 0,05$  es considerado significativo

Las variables continuas fueron comparadas con la t- Student

## **VII.- IDENTIFICACIÓN DE CASOS Y DEFINICIONES CLINICAS**

Se identificó los hemocultivos positivos por *Pseudomonas aeruginosa* tratados en el Hospital Infantil Federico Gómez durante el período de enero 2003-diciembre 2005, así como la sensibilidad correspondiente a cada aislamiento. Los expedientes clínicos de los casos identificados fueron revisados y se obtuvo datos demográficos, enfermedad subyacente, tiempo de inicio de la bacteriemia, datos de laboratorio, tiempo de estadía en UTIP, cirugía, colocación de catéter venoso central, terapia inmunosupresora, fuente primaria de infección, choque séptico a la presentación de septicemia y muerte.

- Septicemia fue definida como la presencia de un hemocultivo positivo para *P. aeruginosa* y datos clínicos compatibles con sepsis.
- Se consideró que un paciente tuvo dos eventos separados de septicemia si el primero y el segundo episodio fue al menos 30 días aparte y el paciente había sido tratado adecuadamente por 10 días a más, con evidencia de respuesta clínica al tratamiento.
- Septicemia adquirida en la comunidad fue considerada cuando el hemocultivo positivo se obtuvo dentro de 72h de admisión en el hospital y el paciente no había sido hospitalizado en las dos semanas previas, en este mismo contexto fue considerada como septicemia nosocomial cuando el cultivo positivo se obtuvo después de las 72 horas de hospitalización.
- Los factores predisponentes para septicemia que se consideraron como: exposición previa a antibióticos, estancia en UTIP, cirugía, ventilación mecánica, terapia inmunosupresora, catéter venoso central fueron incluidos si se encontraron 30 días antes del evento de septicemia.
- En pacientes oncológicos se identificó tipo de tumor, estadio de la enfermedad, recuento absoluto de neutrófilos.
- Estas variables clínicas fueron recolectadas del día en que el cultivo positivo fue obtenido:

La fuente de septicemia fue determinada si hubo un foco primario de infección localizada coincidente con la detección del hemocultivo.

Choque séptico fue definido como sepsis grave, hipotensión sistólica <90mmHg y requerimiento de drogas vasoactivas.

Terapia antimicrobiana apropiada fue definida como la terapia administrada dentro de 24 horas del inicio de la septicemia y que tuvo cubrimiento anti-pseudomonas.

## **VIII.- RESULTADOS**

Durante el período de enero 2003 a diciembre 2005 se registraron 132 bacteriemias por *P. aeruginosa* de las cuales correspondieron 21, 26 y 85 a los años 2003, 2004 y 2005 respectivamente. Al revisar los expedientes clínicos se consideraron como pseudo-bacteriemias y bacteriemias no significativas 10 eventos y 14 expedientes clínicos estuvieron incompletos. Se trabajó con 108 eventos de **septicemias** por *P. aeruginosa* en 103 pacientes, ya que 5 en pacientes tuvieron dos eventos.

Las características generales de pacientes (cuadros 2 y 3) fueron: 61 pacientes (59%) fueron de sexo femenino y 42 (41%) de sexo masculino. La edad media al diagnóstico fue de 62 meses con un rango de 1 a 210 meses. Cumplieron los criterios de: septicemia de origen en la comunidad 43 pacientes (40%) y de origen nosocomial 65 pacientes (60%). El promedio del percentil peso/edad fue de 24,89 con un rango de percentil de 3 a 95. En el grupo de bacteriemia nosocomial el promedio de percentil P/E se encontró en 22,96 con rango entre 3 a 95 y en el grupo de comunidad el promedio fue de 27,81 con el mismo rango.

La mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad subyacente al momento de la bacteriemia: 50 pacientes (46%) presentaron malignidad, 8 pacientes (7%) prematuridad, 7 pacientes (6%) patologías hematológicas, 4 pacientes (4%) inmunodeficiencias, 4 pacientes (4%) patologías en el tracto pancreatobiliar, y otras patologías que incluyeron cardiopatías, malformaciones gastrointestinales, trasplante de órgano sólido, patologías pulmonares fueron 35 pacientes (32%). La mayoría de pacientes tuvieron malignidad, sin embargo comparando este grupo con pacientes no oncológicos, no tuvo significancia estadística como factor de riesgo para mortalidad ( $p= 0,232$ )

Se identificó foco primario de septicemia: En 29 pacientes (27%) tuvieron evidencia clínica y radiológica de neumonía, 23 pacientes (21%) infección relacionada a catéter, 5 (4%) evidencia de infección en piel y tejidos blandos, 3 (3%) infección intraabdominal, 5(4%) infección en tracto urinario. Para 42 pacientes (39%) no se encontró foco primario de infección.

El recuento absoluto de neutrófilos fue  $\leq 500$  en 41 pacientes (38%) y  $> 500$  en 67 pacientes (62%). Los que tuvieron RAN  $\leq 200$  fueron 31 pacientes (29%) y  $> 200$  fueron 77 pacientes (71%). Evaluando esta variable en forma global no hubo significancia estadística en cuanto a asociación con mortalidad en ambos grupos ( $p=0.607$  vs.  $p=0.601$ ).

Se describe por separado las septicemias de comunidad y nosocomial, con las características generales de cada grupo (cuadro 3), la mortalidad es mayor en el grupo nosocomial, aunque sin significancia estadística ( $p=0,499$ ). Al comparar ambos grupos (nosocomiales y comunidad), se observó una diferencia estadística en los siguientes parámetros: antecedente de ventilación mecánica, uso previo de antibióticos estancia en UTIP previa, cirugía, y presencia de CVC.

Analizando las características del subgrupo de pacientes oncológicos se observan (cuadro 4), en donde se incluyeron un total de 50 pacientes (46%) del total, de los cuales 22 pacientes (44%) fueron de sexo femenino y 28 pacientes (56%) de sexo masculino. Los factores que se asociaron a mayor mortalidad en pacientes oncológicos fueron estadio de la enfermedad ( $p=0,02$ ), y recuento absoluto de neutrófilos menos de  $\leq 200$  ( $p= 0.02$ ).

Evaluando el grupo general se observó que el recuento de neutrófilos  $\leq 200$  no tuvo significancia estadística, pero al evaluar solo el grupo de pacientes oncológicos este sí fue significativa como factor asociado a una mayor mortalidad.

Se describen (cuadro 5) los factores asociados a una mayor mortalidad por *Pseudomonas aeruginosa*, de los cuales los que tuvieron significancia estadística fueron: choque séptico ( $p \leq 0.0001$ ), lactato mayor de 1,5 y 2 ( $p= 0.0007$  vs.  $0.0001$  respectivamente), así como la terapia inicial inapropiada de antibióticos antipseudomonas al momento de la septicemia ( $p=0,03$ )

En cuadro 6 se muestra los patrones de susceptibilidad a los antibióticos, en donde observamos una resistencia de 35 a 40% de *P. aeruginosa* a cabapenems en ambos grupos: nosocomial y comunidad. Nosotros observamos una alta susceptibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación con acción antipseudomonas (90-100%). Similarmente esto fue observado para amikacina y gentamicina. Además demostramos una susceptibilidad a ciprofloxacino entre 95-100%. En ambos grupos se

observan características similares en cuanto a al patrón de susceptibilidad antimicrobiana.

En cuadro 7, se observa que al comparar la susceptibilidad antimicrobiana de los pacientes fallecidos vs. no fallecidos no hay diferencia significativas en ambos grupos, al contrario de lo que esperamos encontrar: que los pacientes con eventos nosocomiales tuvieran una mayor multirresistencia en sus asilamientos de hemocultivos. Lo anterior muestra que el patrón de susceptibilidad del germen a los antibióticos no muestra un papel importante en los eventos que fallecieron.

## **IX.- DISCUSIÓN**

El presente estudio enfatiza la importancia de septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con inmunocompromiso.<sup>4</sup> Nosotros al igual que otras instituciones de tercer nivel atendemos pacientes principalmente oncológicos, y en nuestra serie de pacientes como lo esperábamos predominó este grupo y la mayoría de pacientes tuvo enfermedad subyacente de base: 46% fueron oncológicos, 7% prematuridad, 6% trastornos hematológicos, 4% inmunodeficiencias y 35% otras patologías. La mortalidad fue particularmente alarmante en trastornos hematológicos (42%), prematuridad (25%), y trastornos del tracto pancreatobiliar (50). La alta tasa de mortalidad en prematuros (25%) fue similar a las reportadas en otras series entre ellas Leigh y cols, con una mortalidad de 50%.<sup>22</sup>

*P. aeruginosa* cobra relevancia a partir de 1960 tras la introducción de la quimioterapia para el tratamiento de las neoplasias, y se convierte en el principal patógeno en el paciente neutropénico con una mortalidad que oscilaba en ese momento entre 80 a 100%.<sup>4</sup> En nuestra serie de pacientes el recuento de neutrófilos  $\leq 200$  tuvo significancia estadística como factor de riesgo para mortalidad al igual que los resultados obtenidos por Grisaru-Soen y cols. en su estudio.<sup>20</sup> Está ampliamente publicado la susceptibilidad de estos pacientes a infecciones por *P aeruginosa*.<sup>2,4</sup> La introducción de carbenicilina y posteriormente de otras penicilinas antipseudomónicas, mejoró el pronóstico de estas infecciones, pero por el momento continúa siendo una causa muy importante de infecciones nosocomiales. *P aeruginosa* infecta a cuatro de cada 1000 pacientes hospitalizados en Estados Unidos y representa el 10% de todas las infecciones hospitalarias en dicho país. En México es el segundo agente etiológico en las infecciones adquiridas en el hospital y representa al 10% de las infecciones nosocomiales.<sup>25</sup>

En pacientes con enfermedades neoplásicas la mortalidad fue menor que la observada en la totalidad de los pacientes (12 vs. 19%). La tasa global de mortalidad en pacientes oncológicos en nuestra serie fue de 12%, similar a la encontrada por Grisaru y cols<sup>20</sup>, a diferencia de la tasa reportada por Jakson

y cols <sup>23</sup> . de 70% y de 31% reportada por Fergie y cols <sup>21</sup> . En este grupo de pacientes otro factor significativo para mortalidad fue el estadio de enfermedad (  $p=0,02$ ), está descrito en la literatura que los pacientes que no logran remisión completa después del período de inducción tienen una alta tasa de recaídas, una corta supervivencia y pronóstico sombrío. <sup>13,26</sup>

Otro punto que destaca es que nuestros pacientes no presentan desnutrición, el promedio del percentil peso/edad fue de 24,89 a pesar de padecer eventos crónicos. Se describe que la desnutrición no es común en pacientes con cáncer y se estima que 80-90% tiene peso adecuado para edad. <sup>4,5,13</sup>

Cabe destacar que en nuestro estudio no tuvo significancia estadística la edad menor a un año como factor de riesgo para mortalidad ( $p=0.567$ ), nosotros esperábamos que este factor influyera adversamente, y consideramos que sería necesario estudios con muestras mayores para ver si esto influye.

Gallagher y cols <sup>27</sup> reportan en su serie 40% de septicemias por *P. aeruginosa* adquiridas en la comunidad. En nuestra serie predominaron las septicemias nosocomiales (60%) sobre las de comunidad (40%). Nosotros al igual que Aliaga y cols <sup>18</sup> , encontramos que en la mortalidad en los pacientes con infección nosocomial vs. de comunidad no hubo significancia estadística. Lo que si debe destacarse es que en ambos grupos la mortalidad por *P. aeruginosa* es elevada, siendo en nuestro estudio de 16 vs. 21% respectivamente.

En nuestra serie 39% de pacientes no se encontró sitio primario de septicemia. Esta proporción coincide con observaciones de Pittet y cols <sup>24</sup> , los cuales muestran un alto porcentaje de pacientes en los cuales la puerta de entrada de infección es desconocida. De las septicemias con sitio primario identificado: neumonías e infecciones relacionadas a catéter fueron las más frecuentes, lo que se encontró también en otros estudios. <sup>28, 29,30</sup>

Demostramos en nuestro estudio que entre los factores que tuvieron significancia estadística para mortalidad fueron: choque séptico, lactato > 2, y terapia antipseudomónica inicial inadecuada. En este último punto coincidimos con los estudios de Cheol y cols <sup>19</sup> , los cuales el inicio de terapia antibiótica inadecuada se asoció con mayor mortalidad. Sin embargo en otros estudios

como el de Vidal y cols <sup>29</sup>, no se encontró asociación entre inicio adecuado de terapia antibacteriana empírica y mortalidad .

## **X.- CONCLUSIONES**

1. La septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* tiene una alta mortalidad y se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos
2. Los principales factores asociados a muerte en septicemias por *P. aeruginosa* son: Neutropenia menor a 200 células/ml, presentar choque séptico, tener un lactato mayor de 2 mmol/L, haber recibido una terapia antibiótica inapropiada.

## **XI.- ANEXOS**

**Cuadro 2.-** Características generales de los pacientes con septicemia por *P. aeruginosa*.

	<b>COMUNIDAD(%) n= 43</b>	<b>NOSOCOMIAL(%) n= 65</b>	<b>p</b>
EDAD (MESES) PROMEDIO RANGO	84.09 1-210	47.43 1-170	
PESO/EDAD PROMEDIO RANGO	27.81 3-95	22.96 3-95	
ONCOLÓGICOS	30/43 (69.76)	20/65 (30.76)	0.0001
MORTALIDAD	7/43 (16.27)	14/65 ( 21.53)	0.499
ESTANCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS	1/43 (2)	28/65 (43.07)	0.0001
USO PREVIO DE ANTIBIÓTICOS	6/43 (13.95)	42/65 (64.61)	0.0001
VENTILACIÓN MECÁNICA	1/43 ( 2)	17/65 (26.15)	0.001
CIRUGÍA	4/43 (9)	23/65 ( 35.38)	0.002
USO PREVIO CATÉTER VENOSO CENTRAL	6/43 ( 13.95)	55/65 ( 84.61)	0.0001
<u>FUENTE PRIMARIA DE INFECCIÓN:</u>			
NEUMONÍA	9/43 ( 20.93)	20/65 (30.76)	0.259
PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	4/43 (9)	1/65 (1)	0.062
TRACTO URINARIO	4/43 (9)	1/65 ( 1)	0.062
CATÉTER VENOSO CENTRAL	2/43 (4)	21/65 ( 32.30)	0.0001
DESCONOCIDO	23/43 (53.48)	19/65 (29.23)	0.067
OTROS	1/43 (2)	0/65	0.217
<u>CONDICIÓN CLÍNICA:</u>			
PLAQUETAS PROMEDIO RANGO	125911 1000-740000	184646 3000-690000	
LEUCOCITOS PROMEDIO RANGO	4684 100-39300	12346 200-135000	
NEUTRÓFILOS PROMEDIO RANGO	3234 18-34191	6691 4-35496	
LACTATO PROMEDIO RANGO	1.96 0.8-8	2.18 0.6-0.6	
ANTIBIÓTICO INICIAL	11/43 (25.58)	7/65(10.76)	0.043

**Cuadro 3.-** Tasa de mortalidad en paciente pediátricos con septicemia por *P. aeruginosa*

	<b>TOTAL n: 108</b>	<b>TASA MORTALIDAD (%) 21/108 (19.44)</b>	<b>p</b>
EDAD (meses)			
0-12	32	6/32 (18.75)	0.537
13-60	35	5/35 (14.28)	
>60	41	10/41(24.39)	
SEXO			
MASCULINO	61	14/61(22.95)	0.486
FEMENINO	42	7/42 (16,66)	
USO PREVIODE ANTIBIÓTICOS			
SI	48	10/48 (20.8)	0.744
NO	60	11/60 (18.3)	
TIPO DE INFECCIÓN			
COMUNIDAD	43	7/43 (16.28)	0.499
NOSOCOMIAL	65	14/65 (21.54)	
ENFERMEDAD SUBYACENTE			
NEOPLASIAS	50	6/50 (12)	0.232
PREMATUREZ	8	2/8 (25)	
HEMATOLÓGICAS	7	3/7 (42.8)	
INMUNODEFICIENCIAS	4	1/4 (25)	
TRACTO PANCREATOBILIAR	4	2/4 (50)	
OTROS	35	7/35 (20)	
RECuento ABSOLUTO NEUTRÓFILOS			
≤ 500	41	9/41 (21.95)	0.607
> 500	67	12/67 (17.95)	
≤ 200	31	7/31 (22.58)	0.601
> 200	77	14/77 (18)	

**Cuadro 4.-** Mortalidad en pacientes oncológicos con septicemia por *P. aeruginosa*

PACIENTES ONCOLÓGICOS	TOTAL 50 (46%)	TASA DE MORTALIDAD (%) 6/50 (12)	<i>p</i>
EDAD (meses)			
0-12	2	0/2 (0)	0.407
13-60	27	2/27 (7.41)	
>60	21	4/21 (19.05)	
SEXO			
FEMENINO	22	1/22 (4.55)	0.156
MASCULINO	28	5/28 (17.85)	
PREVIO USO DE ANTIBIÓTICOS			
SI	16	3/16 (18.75)	0.314
NO	34	3/34 (8.82)	
TIPO DE INFECCIÓN:			
COMUNIDAD	30	2/30 (6.67)	0.155
NOSOCOMIAL	20	4/20 (20)	
TIPO DE TUMOR:			
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	28	4/28 (14.29)	0.844
LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	3	0/3 (0)	
TUMOR SÓLIDO	17	2/17 (11.76)	
OTROS	2	0/2 (0)	
ESTADIO DE LA ENFERMEDAD			
INDUCCIÓN	19	0/19 (0)	0.027
REMISIÓN	5	0/5 (0)	
RECAÍDA	14	5/14 (35.71)	
VIGILANCIA	1	0/1 (0)	
NO APLICA	11	1/11 (9.09)	
RECuento ABSOLUTO NEUTRÓFILOS			
>500	14	0/14 (0)	0.103
≤500	36	6/36 (16.67)	
≤ 200	29	6/29 (20.69)	0.026
>200	21	0/21 (0)	
≤ 200	29	6/29 (20.69)	0.088
>200-1000	12	0/12 (0)	
>1000	9	0/9 (0)	

**Cuadro 5.-** Factores que incrementan el riesgo de muerte en pacientes con septicemia por *P. aeruginosa*

Factor de riesgo	# muertes/ # episodios(%)	Odds ratio	p
Edad ( meses)			
≤ 12	6/32 (18.75)	0.94 (0.27-2.93)	0.567
≤ 60	11/67 (16.41)	0.61 (0.21-1.8)	0.22
Sexo masculino	14/61 (22.22)	1.55 (0.52-4.99)	0.271
Bacteriemia nosocomial	14/65 (21.53)	1.41 (0.47-4.45)	0.338
Estancia en cuidados intensivos	6/29 (20.68)	1.11(0.31-3.35)	0.519
≤ 10 percentil peso edad	13/62 (20.97)	1.26 (0.43-3.88)	0.416
Neoplasias	6/50 (12)	0.39 (0.11-1.20)	0.056
Infección HIV	1/4( 25)	1.4(0.02-18.45)	0.584
Ventilación mecánica	5/18 (27.77)	1.77 (0.43-6.30)	0.249
Catéter venoso central	14/61 (22.95)	1.70(0.57-5.47)	0.211
Corticosteroide	2/12 (16.66)	0.81 (0.80-4.30)	0.575
Quimioterapia	5/46 (10.86)	0.35 (0.09-1.12)	0.06
Antibiótico previo	10/48 (20.83)	1.17 (0.399-3.398)	0.465
Cirugía previa	6/27 (22.22)	1.25 (0.35-3.99)	0.433
>14 días hospitalización	10/43 (23.25)	1.48 (0.503-4.32)	0.283
Fuente de infección:			
Tracto urinario	0/5 (0)		
Piel	1/5 (20)	1.03 (0.02-11.25)	0.668
Infección relacionada a catéter venoso central	3/23 (13)	0.55 (0.09-2.24)	0.291
Neumonía	9/29 (31)	2.51 (0.80-7.56)	0.061
Infección intraabdominal	2/3 (66.66)	9.05 (0.43-539.97)	0.09
Desconocido	6/42 (14.28)	0.56 (0.16-1.74)	0.204
Otros	0/1 (0)	-	-
Situación clínica			
Choque séptico	17/27	32.72 (8.09-152.46)	0.0001
Leucopenia < 4000	10/53	0.93 (0.31-2.69)	0.537
Neutropenia:			
≤ 1000	10/47	1.22 (0.418-3.56)	0.427
≤ 500	9/41	1.28 (0.42-3.75)	0.391
≤ 200	7/31	1.31 (0.39-3.99)	0.391
Plaquetas			
≤ 100000	11/51 (21.56)	1.23( 0.42-3.6)	0.424
>50000	8/35 (22.85)	1.56 (0.59-3.89)	0.572
Lactato			
>2	14/24 (58.33)	12.13 (3,29-47)	0.0001
>1.5	18/48 (37,5)	9.6 (1.97-90.15)	0.0007
Antibiótico inicial adecuado	7/18 (38.88)	3.45 (0.949-11.73)	0.03

**Cuadro 6.**- Patrón de susceptibilidad en aislamientos de septicemias por *P. aeruginosa*

	Total de aislamientos n=108	Comunidad(%) n= 43	Nosocomial(%) n=65
Ceftazidima	96/108 (88.88)	39/43 (90.69)	57/65 (87.69)
Cefepima	104/108 (96.29)	42/43 (97.67)	62/65 (95.38)
Amikacina	100/106 (94.33)	40/41(97.56)	60/65 (92.30)
Gentamicina	96/107 (89.71)	42/43 (97.67)	54/64 (84.37)
Piperacilina	49/53 (92.45)	19/21 (90.47)	30/32 (93.75)
Piperacilina/tazobactam	51/53 (96.22)	19/21 (90.47)	32/32 (100)
Imipenem	67/108 (62.03)	30/43 (69.76)	37/65 (56.92)
Meropenem	49/64 (76.56)	21/22(95.45)	28/42 (66.66)
Ciprofloxacino	102/105 (97.14)	42/42 (100)	60/63 (95.23)
Levofloxacino	40/43 (93.02)	42/42 (100)	22/24 (91.66)
Ceftriaxona	0/25 (0)	0/12 (0)	0/13 (0)
Cefotaxima	0/52 (0)	0/21 (0)	0/31 (0)

**Cuadro 7.-** Patrón de sensibilidad en aislamientos de septicemias nosocomiales y de comunidad por *P. aeruginosa*

Antibiótico	Fallecidos (%) n=21	No fallecidos (%) n=87
Ceftazidima	18/21(85.57)	78/87/(89.65)
Cefepima	20/21 (95.23)	84/87 (96.5)
Amikacina	19/20 (95)	81/86 (96.18)
Gentamicina	18/21 (85.71)	78/86 (90.69)
Imipenem	16/21 (76.19)	51/87 (58.86)
Meropenem	9/10 (90)	40/54 (74.04)
Ciprofloxacino	21/21 (100)	81/84 (96.42)
Levofloxacino	8/8 (100)	32/35 (91.42)
Piperacilina	8/9 (88.88)	41/44 (93.18)
Piperacilina/tazobactam	8/9 (88.88)	43/44 (97.72)
Cefotaxima	0/8 (0)	0/44 (0)
Ceftriaxona	0/7 (0)	0/18 (0)

## **XII.- REFERENCIAS**

## **Referencias:**

1. - Mandell G, Benett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier, 2005: 2587-2600.
2. - Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan S. Textbook of pediatrics infectious diseases. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders, 2004: 1557-1570.
3. - Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. Microbiología médica. 4ta edición. Madrid: Elsevier, 2003: 293-299.
4. - Patrick C. Clinical management of infetions in inmunocompromised infants and children. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 111-137; 282-301; 353-379.
- 5.-Sala A, Pencharz P, Barr R. Children, cancer and nutrition- a dynamic triangle in review. Cancer 2003; 100:677-687.
6. - Hyunjoo P, Jong K, Jungmin K et al. Carbapenem resistance mechanisms in *P. aeruginosa* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 480-484.
- 7.- Lagatolla C, Tonin E, Monti-Bragadin C, Dolzani L et al. Endemic carbapenem resistant *P. aeruginosa* with acquired metallo-B- lactamase determinants in European Hospital. Eur Infect Dis 2004; 40: 505-507.
- 8.- Jones R, Kirby J, Beach M et al. Geographic variations in activity of broad-spectrum B lactams against *P. aeruginosa*: summary of the woldwide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). Microb and Infect Dis 2002; 43: 239-243.

9. - Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y et al. Multidrug-resistant *P. aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 ; 50: 43–48
10. - Ramphal R, Ambrose P. Extended- Spectrum B-lactamases and clinical outcomes:current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42(S4): S164-172.
11. - Livermore D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *P. aeruginosa*: our worst nightmare?. *Clin Infect Dis* 2002; 32: 634-640.
12. - Poole K. Aminoglycoside resistance in *P. aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49: 479-487
- 13.- Rivera R, Cárdenas R, Paredes R. Hemato-oncología Pediátrica. 2da edición. Mexico: ETM 2006: 215-234.
- 14.- Vila J, Francesc M. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 304-312.
15. - Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in *P. aeruginosa* and related organisms. *J Mol Biotechnol* 2001; 3: 255-264.
16. - Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RC, et al. Nosocomial outbreaks of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* with a new bla-IMP allele, blaIMP-7. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 255-258
17. - Jalal S, Wretlind B. Mechanisms of quinolone resistance in clinical strains of *P. aeruginosa*. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 257-261.
18. - Aliaga L, Mediavilla D, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *P. aeruginosa* bacteriemia. *Clin Med Microb* 2002; 51: 615-619.

- 19.- Cheol-In K, Sung-Han K, Hong-Bin K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: Risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis 2003; 37 :745-751.
- 20.- Grisar-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in Children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 959-963.
- 21.- Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC. *P. aeruginosa* bacteriemia in immunocompromised children: analysis of factors associated with poor outcome. Clin. Infect. Dis 1994; 18:390-394.
22. - Leigh L, Stoll BJ, Rahman M, McGowan J. *Pseudomonas aeruginosa* infection in very low birth weight infants: a case control study. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:367-371.
23. - Jackson MA, Wong KY, Lampkin B. *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in childhood cancer patients. Pediatr Infect Dis J 1992; 1: 239-241.
24. - Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial blood stream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital death. Arch Intern Med 1995; 155:1117-1184.
- 25.- Infecciones nosocomiales, Dirección General de Salud Pública de México. 2004: Vol. 41.
- 26.- Robison L, Sather H, Coccia P. Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1980; 2: 3-5.
- 27.- Gallagher PG, Watanakunakorn C. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in a community teaching hospital 1980-1948. Rev Infect Dis 1989; 11: 846-852.

- 28.- Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: an analysis of 123 episodes with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998; 2: 211-215.
- 29.- Vidal F, Mensa J, Almela M, et al. Epidemiology and outcome of *P. aeruginosa* bacteriemia, with especial emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2121-2126.
- 30.- Väsquez F, Mendoza MC, Villar MH, Vindel A, Méndez FJ. Characteristics of *P. aeruginosa* strains causing septicemia in a Spanish hospital 1981-1990. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 698-703.
- 31.- Lagatolla C, Tonin E, Monti-Bragadin C, Dolzani L et al. Endemic carbapenem resistant *P. aeruginosa* with acquired metallo-B- lactamase determinants in European Hospital. *Eur Infect Dis* 2004; 40: 505-507.
- 32.- Scott T, Ann E, Ritchie D, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection : importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306-1311.
- 33.- Cheol-In K, Sung- Han K, Wan Beom P, et al. Bloodstream infections caused by Antibiotic resistant Gram-negative Bacilli: Risk factors for mortality and impact of inappropriate inicial antimicrobial therapy on outcome. *Agents Chemother* 2005; 49: 760-766.
- 34.- Paz M. Frecuencia del aislamiento de *P. aeruginosa* en muestras de hemocultivos en Hospital Infantil Federico Gómez. (Disertación). 2002