



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER I.A.P.**

**IMPACTO SOBRE LAS BACTEREMIAS
NOSOCOMIALES DEL USO DE ERTAPENEM
EN INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA
COMUNIDAD**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DRA. IRMA HOYO ULLOA

**ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO:**

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



México, D.F.

AGOSTO 2007



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.

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ
ASESOR DE TESIS

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO ABC

**IMPACTO SOBRE LAS BACTEREMIAS NOSOCOMIALES
DEL USO DE ERTAPENEM EN INFECCIONES
ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

*Una Revisión De Los Gérmenes Aislados En Los Hemocultivos Antes
Y Después De La Introducción De Este Carbapénemico.*

AUTOR: DRA. IRMA HOYO ULLOA

DIRECTOR DE TESIS: DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser el arquitecto de mi vida, por guiar cada una de mis decisiones. A mi mamá, mi eterna maestra, por tener siempre los mejores consejos y por cuidarme tanto. A mi papá, mi motor intelectual, por respaldar todos mis sueños, incluidas las horas de trabajo en esta tesis. A mi hermana, por estar a mi lado con su inteligencia y dedicación, por enseñarme a pensar en grande, tus logros me inspiran. Al Dr. Francisco Moreno, cuya guía me ha permitido consolidar mi vocación médica. Gracias por ser para mí un verdadero mentor, Sin usted esta tesis no hubiera sido posible. Al Dr. Hugo Zulaica, le agradezco el tiempo dedicado para hacer de mí una mejor doctora, no olvidare sus valiosas enseñanzas. A la Dra. Laura Jáuregui, por creer en mí desde el principio, gracias a ti esta historia se empezó a escribir.

A todos los grandes médicos que he conocido a lo largo de estos años y que con el ejemplar ejercicio de su profesión han contribuido a mi desarrollo.. Al Dr. Miguel Ahumada gracias por vigilar tan de cerca mi crecimiento profesional.. A Carlitos Franco, mi ídolo personal; A Fernando Holguin por demostrar con tu ejemplo que tan lejos se puede llegar; Al Dr. Héctor Montiel por todas las experiencias que compartimos en la Urgencia, pero sobre todo gracias por tu amistad.

A todos los que hicieron esta residencia más placentera: A Army gracias por caminar a mi lado. A Raquel por todas esas experiencias que vivimos juntas y que recordare gratamente; A Gaby y a Manuel, les agradezco el haber compartido conmigo estos cuatro años. A los que llegaron después y renovaron el espíritu. A Rocío mi persona favorita, hacer guardias contigo fue un verdadero lujo. Gracias también a Paolita, a Adrianita Espinosa, a Moy, a Xochitl y a María Elena, de cada uno de ustedes me llevo el mejor de los recuerdos. A Euge, tenerte tan cercana me permitió sobrellevar mis agobios estos últimos meses.

A Adrianita Ron por creer en mi y por tus porras constantes. A Pam, agradezco tus palabras siempre oportunas y llenas de ánimo; A Javi Macias, por depositar en mí tu confianza. A Hectorin gracias por tu amistad y ni que decir de tu contribución a este trabajo, eres un genio cibernético. A Gil, gracias por estar siempre dispuesto a debatir un punto y sacar la mejor enseñanza. A Nicole, agradezco tus muestras de apoyo y cariño, A Marquito mi mejor internito, verte ahora de residente ha sido un deleite. A todos los que de una u otra manera compartieron conmigo estos años en el querido ABC.

A los que han crecido conmigo en la Medicina. A esa gente tan cercana que compartió conmigo un alma mater.. y mucho más. A Moni, mi cómplice de tantos años. A Andrea, siempre juntas. A Daniel eres una persona muy valiosa y ha sido toda una experiencia encontrarte de nuevo, A Vero, Chely, Epi, Lud; son muchos años de amistad..Indivisa Manent

A los que sentaron precedente: Luis Espinosa, Brenda Crabtree, Lirio López, Yvette Neme, Karina Olvera, Paul Uribe, Eduardo Fernández, Joaquín Joya, Gaby Martínez y Eliel Ordaz. Intentare seguir sus pasos..

CONTENIDO

1.-INTRODUCCIÓN	1
2.-MARCO TEÓRICO	3
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4.- JUSTIFICACIÓN	21
5.- OBJETIVOS	22
6.- HIPÓTESIS	23
7.-MATERIAL Y MÉTODOS	24
8.- RESULTADOS	28
9.- DISCUSIÓN	34
10.- CONCLUSIONES	37

1.- INTRODUCCIÓN

Con este estudio, pretendo evaluar el impacto del empleo del Ertapenem, sobre la flora encontrada en las bacteremias nosocomiales. En específico, pretendo valorar el cambio en la frecuencia de los hemocultivos con desarrollo positivo para *Pseudomonas* así como la modificación en los patrones de sensibilidad antimicrobiana de dicho germen, derivado del uso del Ertapenem.

El ertapenem es un carbapenémico que fue aprobado por la FDA (por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*), en el 2001 y, desde entonces, su eficacia ha sido comprobada en Estados Unidos, América Latina y Europa. En la actualidad, su uso está aprobado en diversas infecciones tales como, neumonía adquirida en la comunidad, infección pélvica aguda, infecciones intra-abdominales, infección de piel y tejidos blandos, así como en infecciones urinarias complicadas.¹ El Ertapenem es un fármaco muy útil para enfermedades infecciosas adquiridas en la comunidad, pero que, a diferencia de sus congéneres de grupo, no tiene buena actividad contra bacilos Gram negativos no fermentadores, como, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*. La limitación del Ertapenem radica entonces, en que carece de eficacia contra estos patógenos que son causa importante de bacteremias nosocomiales. Si bien la frecuencia con la que se aísla actualmente no es tan elevada como en los años ochenta, la implicación que su existencia tiene en el manejo y pronóstico del paciente es de suma importancia. A la fecha, la

¹ Ertapenem: A review of it use in the treatment of bacterial infections. Keating G; Perry C. *Drugs* 2005 65 (15): 2151-2178.

tasa de mortalidad por una bacteremia causada por *Pseudomonas* puede alcanzar cifras cercanas al 50%². Se han estudiado las diversas condiciones que pueden predisponer para la adquisición de una cepa de *Pseudomonas* resistente; dichos estudios han demostrado que el empleo de carbapenémicos es un factor de riesgo para el desarrollo de *Pseudomonas* resistente a Imipenem.³

Será interesante determinar si la introducción de Ertapenem, un carbapenémico que carece de actividad contra *Pseudomonas*, ha generado algún cambio en la frecuencia reportada de bacteremias por este germen o, bien, en la susceptibilidad que este temido patógeno nosocomial presenta frente al resto de los carbapenémicos.

² Imipenem Resistance Among *Pseudomonas* infection. Ebbing Lautenbach; Mark G. Weiner. Infection control and hospital epidemiology: 2006 27 (9): 893-900.

³ Risk Factors for Antimicrobial Resistance and Influence of Resistance on Mortality in Patients with Bloodstream Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa*; Cheol-in kang; Sung-han kim. Microbial Drug Resistance; 2005; 11 (1) 68-74

2.- MARCO TEÓRICO

Es necesario hacer una revisión acerca de los antibióticos carbapenémicos, sus indicaciones aprobadas, los mecanismos de resistencia que podrían limitar su actividad, así como de las características compartidas por grupo antimicrobiano y las diferencias entre ellos. Por otro lado conocer los aspectos esenciales de las bacteremias nosocomiales, los gérmenes aislados con más frecuencia, las fuentes de las bacteremias y su impacto en la morbi-mortalidad del paciente. El presente marco teórico pretende hacer una breve reseña de todos los aspectos mencionados, para así poder comprender el contexto real de este estudio.

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Los betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antibióticos y la más utilizada en la práctica médica. Son compuestos de acción bactericida lenta, poseedores de un amplio margen terapéutico y que además presentan escasa toxicidad. Su espectro se ha ido ampliando con el paso de los años, gracias a la incorporación de nuevas moléculas que tienen mayor actividad frente a los bacilos Gram negativos. Sin embargo, la progresiva aparición de resistencias ha limitado su uso y su eficacia en determinados escenarios clínicos.

Los betalactámicos comparten una característica central: el anillo betalactámico, es decir, una estructura química que está constituida por tres átomos de carbono y uno de nitrógeno.

Los antibióticos betalactámicos se han clasificado de la siguiente manera:

A.- Penicilinas

B.- Cefalosporinas

C- Carbapenémicos. (grupo uno y grupos dos)

D.- Monobactámicos

E.- Inhibidores de beta lactamasa

El Ertapenem es un carbapenémico del grupo uno, que se define como un agente de amplio espectro, cuya máxima utilidad está dada en las infecciones adquiridas en la comunidad. Por otro lado, el grupo dos, esta conformado por el Meropenem e Imipenem; ambos, fármacos activos frente a los bacilos Gram negativos (BGN) no fermentadores y por lo tanto buenas opciones para las infecciones nosocomiales.⁴

El mecanismo de acción del Ertapenem, como de cualquier otro carbapenémico, depende de su unión con las proteínas ligadoras de penicilina (PBP por sus siglas en inglés *Penicillin Binding Proteins*). Esta unión facilita que el carbapenémico en cuestión (en este caso, el Ertapenem), interfiera con la formación de la pared bacteriana, y por consiguiente, inhiba el crecimiento celular. La acción bactericida es una consecuencia indirecta de la capacidad del betalactámico para impedir la síntesis de la pared celular, la cual ocurre debido a

⁴ Ertapenem: A review of it use in the treatment of bacterial infections. Keating G; Perry C. *Drugs* 2005 65 (15): 2151-2178.

la activación de un grupo de enzimas autolíticas que inician la secuencia de muerte celular programada o apoptosis.⁵

La actividad antibacteriana de Ertapenem incluye los siguientes gérmenes:

a.- Bacilos Gram negativos:

- Enterobacterias: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morgagnella morgagni*, *Proteus spp.*, y *Serratia marcescens*.

Asimismo, el Ertapenem es útil en contra de las enterobacterias productoras de beta lactamasas de amplio espectro.

- Patógenos respiratorios: *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

b.- Cocos gram positivos:

- *Staphylococo aureus* meticilino sensible y *Staphylococo coagulasa* negativo.
- *Streptococo pneumoniae*, *Streptococo agalactiae* y *Streptococo pyogenes*. Es importante mencionar que el Ertapenem mantiene, también, buena actividad ante el *Streptococo pneumoniae* resistente a clindamicina, tetraciclina y a las fluorquinolonas.

c.-Anaerobios: Tiene buena actividad frente a *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Peptoestreptococo*.

⁵ Signal transduction by a death signal peptide: uncovering the mechanism of bacterial killing by penicillin. Novak R; Charpentier E; Braun JS; Tuomanen E. Mol Cell 2000 5 (1):49-57.

Debemos resaltar que, a diferencia de los otros carbapenémicos, el Ertapenem no tiene actividad frente a los bacilos Gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Asimismo, y al igual que sus congéneres de grupo, Ertapenem no posee actividad contra *Staphylococo aureus* meticilino resistente y es muy débil contra *Enterococo faecalis* y *faecium*.

Existen estudios comparativos que han examinado la eficacia del Ertapenem parenteral en diferentes escenarios clínicos como, por ejemplo, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones de vías urinarias (IVU) complicadas, neumonía adquirida en la comunidad y, finalmente, infección pélvica aguda. Los principales resultados de cada uno de estos grupos de estudio será resumido a continuación.⁶

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Se comparó la actividad de Ertapenem 1 gramo intravenoso diario contra piperacilina-tazobactam 3.375 gramo cada 6 horas. Se estratificó a los pacientes de acuerdo a su condición basal: úlceras de decúbito, diabetes *mellitus* u otra condición neuropática o cualquier otro tipo de infección de piel y tejidos blandos. Los pacientes recibieron tratamiento durante 7 a 14 días y *Staphylococo aureus* fue el microorganismo aislado con más frecuencia.

El Ertapenem tuvo eficacia equivalente a Piperacilina-Tazobactam, incluido el grupo de pacientes con pie diabético.

⁶ Ertapenem: A review of it use in the treatment of bacterial infections. Keating G; Perry C. Drugs 2005 65 (15): 2151-2178

Infecciones Intra-abdominales complicadas

De igual forma, se analizó la eficacia de Ertapenem contra Piperacilina-Tazobactam (mismas dosis que las mencionadas con anterioridad). Los pacientes se agruparon dependiendo del sitio primario de infección: apendicitis complicada sin peritonitis generalizada *versus* cualquier otra infección complicada intra-abdominal. La duración del tratamiento antibiótico fue de 14 días. La mayoría de las infecciones fueron polimicrobianas, se aisló con más frecuencia: *E.coli*, *Bacteroides spp* y *Clostridium spp*. Una vez más se comprobó eficacia similar entre ambos grupos.

Infecciones de vías urinarias (IVU) complicadas

Se evaluó la utilidad de Ertapenem 1 gramo al día contra Ceftriaxona 1 gramo al día. Se definió IVU complicada a aquella que cumplía con cualquiera de las siguientes condiciones: Pielonefritis aguda, IVU en hombres e IVU asociada a obstrucción, cuerpo extraño o anomalías urológicas.

En este estudio, la duración del tratamiento fue de 10 a 14 días, la bacteria que creció más frecuentemente fue: *Escherichia coli* y una vez más se demostró eficacia similar entre ambos grupos.

Neumonía adquirida en la comunidad

Se comparó la eficacia de Ertapenem 1 gramo al día versus Ceftriaxona 1 gramo cada 24 horas. La duración total de la terapia fue de 10 a 14 días. Los organismos aislados más frecuentes fueron: *Streptococo pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococo aureus*.

Una vez más se comprobó eficacia equivalente.

Infección pélvica aguda

Se comparó el Ertapenem contra la Piperacilina-Tazobactam (3.375 gramos cada 6 horas). Se clasificó a las mujeres bajo el criterio de antecedentes obstétricos o ginecológicos.

Se encontró que la mayoría de los gérmenes eran anaerobios. El tiempo de tratamiento fue de 3 a 10 días y la eficacia similar entre ambos grupos.⁷

Los estudios anteriormente descritos claramente demuestran la eficacia y la utilidad de Ertapenem frente a diversas infecciones complicadas, adquiridas en la comunidad. Sin embargo, como con cualquier otro antibiótico, su uso genera una presión selectiva sobre las bacterias, pues serán solo las cepas resistentes las que podrán sobrevivir y reproducirse, de modo que aumentará el porcentaje de estos microorganismos, a la par que desaparecen las cepas sensibles. De ahí la importancia de evaluar el impacto del empleo de Ertapenem sobre las bacteremias nosocomiales, pues éstas son causadas por el bacilo Gram negativo: *Pseudomonas*, microorganismo resistente al Ertapenem. Además, será importante valorar si su uso también afecta la sensibilidad que este germen presenta frente a los carbapenémicos del grupo dos.

⁷ Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. Keating G; Perry C. *Drugs* 2005 65 (15): 2151-2178

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Debemos entender a la resistencia bacteriana, como una de las consecuencias inevitables del uso de antibióticos, así como a la propensión que ciertos gérmenes tienen para desarrollar habilidades que les facilitan la adquisición de resistencia a algunos fármacos.

Existen tres mecanismos principales de resistencia:

- 1.- Disminución en la entrada del antibiótico al sitio de acción: por ejemplo: la membrana celular externa de los bacilos Gram negativos es una barrera eficiente que impide el acceso del antibiótico hacia su receptor en la membrana citoplasmática.
- 2.- Alteración en la estructura del sitio blanco: cambios en las proteínas fijadoras de penicilina que son el punto diana de los antibióticos beta lactámicos.
- 3.- Inactivación del antibiótico mediante la producción de enzimas que generan hidrólisis de los antimicrobianos: por ejemplo.- las betalactamasas. Su síntesis puede estar mediada por un cromosoma bacteriano o por genes adquiridos a través de plásmidos. De igual forma, la producción de dicha enzima puede ser inducida ante la presencia de algún antibiótico o realizarse de manera constante. Esto es importante debido a que las betalactamasas inducidas no se detectan con la mayoría de los nuevos y rápidos métodos de sensibilidad bacteriana.⁸

⁸ Antimicrobial-drug resistance.; Gold HS; Moellering RC Jr; N Engl J Med 1996 Nov 7;335(19):1445-53.

La mayoría de los bacilos Gram negativos poseen un gen que produce betalactamasas. Sin embargo, algunas especies generan de esta forma cantidades insignificantes de enzimas y la mayor parte de la síntesis de betalactamasas está determinada por plásmidos. Este es el caso de las siguientes bacterias: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *aemophilus influenzae*.⁹

Por otro lado, las betalactamasas mediadas por plásmidos confieren resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, permaneciendo sensibles a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a los carbapenémicos y al Aztreonam. Más recientemente, se han descrito las betalactamasas de espectro extendido. La *Klebsiella* fue el primer caso descrito en la literatura médica sobre este tipo de enzimas. Estas enzimas son mediadoras de un alto nivel de resistencia, siendo inútil la acción de Aztreonam y cefalosporinas de 3era y 4ta generación. Los inhibidores de beta lactamasa han mantenido su habilidad para inhibir a estas nuevas betalactamasas.

El Ertapenem es estable a la acción de las siguientes betalactamasas: penicilinasas, cefalosporinasas, y betalactamasas de amplio espectro. No obstante, su actividad puede verse afectada por las carbapenemasas, aunque cabe mencionar, que en la actualidad éstas son muy poco frecuentes.

⁹ The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms; Jacobson KL; Cohen SH; Inciardi JF; King JH; Clin Infect Dis 1995 Nov;21(5):1107-13.

De igual forma, se considera que para generar resistencia efectiva a los carbapenémicos, se debe combinar la producción de las carbapenemasas con una disminución de la entrada del antibiótico a su sitio de acción. Ej.- impermeabilidad.

Otro mecanismo de resistencia posible para los carbapenémicos incluye:

- Alteraciones en las PBP (*penicillin binding proteins*)
- Bombas de eflujo que limitan la acumulación en el sitio blanco.

La susceptibilidad que presentan las bacterias a los antimicrobianos es diferente dependiendo de la situación geográfica, del centro hospitalario e inclusive, a veces, de la zona afectada del nosocomio. Estos cambios reflejan la variedad de patrones de uso antibiótico, así como las medidas de control y políticas internas que regulan el abastecimiento de ciertos fármacos. La necesidad de contar con patrones de susceptibilidad local para guiar nuestra práctica médica es, cada vez, más evidente.

BACTEREMIAS NOSOCOMIALES

Una bacteremia en una infección del torrente sanguíneo. Las bacteremias adquiridas en el hospital son una causa importante de morbi-mortalidad hospitalaria, con una incidencia de 250,000 casos anuales en Estados Unidos.¹⁰

Dichas infecciones se dividen en primarias y secundarias. Estas últimas hacen referencia a la presencia de procesos infecciosos localizados en otros

¹⁰ Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. Pittet D; Li N; Woolson RF; Wenzel RP; Clin Infect Dis 1997 24(6):1068-78.

sitios, por ejemplo: vías urinarias, pulmón, heridas posquirúrgicas y piel. Las bacteremias primarias son las que ocurren en un paciente sin evidencia de un proceso infeccioso localizado y son más frecuentes. Se considera bacteremia primaria a la que se asocia a una línea venosa periférica o central así como arterial. En las últimas décadas, se ha producido un cambio profundo en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de las bacteremias. Antes de 1980, los bacilos Gram negativos eran los organismos predominantes, pero desde entonces los cocos Gram positivos y las levaduras (específicamente, *Candida*), han aumentado en importancia. Las explicaciones más probables para este fenómeno son: el reconocimiento de los cocos Gram positivos coagulasa negativos como patógenos reales del torrente sanguíneo y no únicamente como contaminación; el uso cada vez más común de antibióticos de amplio espectro con el consiguiente desarrollo de presión selectiva, y el empleo más frecuente de catéteres intravasculares.

La incidencia de la bacteremia nosocomial estimada en España es de 0.6 episodios por cada 100 ingresos, y las bacterias grampositivas son las responsables de un 65% de estos casos, de manera específica y en orden de frecuencia: *Staphylococo coagulasa negativo*, *Staphylococo aureus* y *Entecococo spp.* Los resultados de estas investigaciones también concluyeron que la causa más común de bacteremia nosocomial fue el uso de catéteres intravasculares, seguido por las infecciones del tracto urinario, neumonías e infecciones intraabdominales. Hasta en un 16%, la bacteremia fue de origen desconocido. La mortalidad global para la bacteremia fue del 27-37% con amplias diferencias

según la etiología, desde el 21% para los pacientes con bacteremia por *Staphylococo* coagulasa negativo hasta el 39% para la bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida* spp.¹¹

Por otro lado, la prevalencia de las bacteremias en el ABC Medical Center reportada en 1998, estimó una frecuencia de 1.04 por cada 100 pacientes ingresados.¹²

BACTEREMIAS PRIMARIAS

Las bacteremias primarias se subclasifican en dos tipos, de primera instancia, las que cuentan con confirmación laboratorial, y finalmente las que solo presentan datos clínicos de sepsis sin tener algún patógeno aislado.

1.- Infección del torrente sanguíneo con confirmación laboratorial

Aquí se hace referencia, únicamente, a las infecciones clínicamente significativas y se excluyen aquellos cultivos que representan contaminación laboratorial. Una bacteremia primaria debe cumplir, al menos, con uno de los siguientes criterios para poder ser clasificada como tal: por un lado, el patógeno reconocido debe aislarse de un hemocultivo y no puede relacionarse a la presencia de infección en algún otro lugar.

¹¹ Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
José Miguel Cisneros-Herrerosa, Javier Cobo-Reinosob. 2007

¹² Factores pronosticos y mortalidad asociada a bacteremias por bacilos Gram negativos; Jauregui Camargo Laura. UNAM; Estudios de postgrado.

Por otro lado, aquellos organismos que pueden representar un falso positivo ej., contaminación, se deberán interpretar como verdaderos patógenos sólo si el paciente presenta alguno de los siguientes datos:

- Fiebre
- Escalofrío,
- Hipotensión

Además, el germen debe crecer en dos cultivos de sangre en ocasiones separadas y sin relación alguna con infección en otro sitio; o bien, el microorganismo puede aislarse sólo de un hemocultivo pero el paciente debe tener un acceso vascular. Las bacterias presentes en la piel que podrían representar tanto contaminación, como verdaderos patógenos, son: *Staphylococo* coagulasa negativo, *difteroides*, *bacillus spp*, *propionibacterium* y *micrococo*.

2.- Sepsis clínica: Esta definición requiere que se cumplan los siguientes criterios:

- El paciente debe presentar los siguientes datos clínicos sin causa reconocida: fiebre, hipotensión, oliguria; y además cumplir con las siguientes condiciones:

- No tener hemocultivo con desarrollo y
- No existir sitio de infección evidente.

Las bacteremias nosocomiales afectan de manera distinta según las características del grupo de pacientes, por lo que se han desarrollado los siguientes apartados de clasificación:

- 1.-Ingresados a cuidados intensivos
- 2.-Con catéter vascular

3.-Quirúrgicos

4.-Con cáncer y neutropenia

5.-Quemados

BACTEREMIA EN PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS

La incidencia de una bacteremia en estos enfermos es muy elevada. Como organismos principales: cocos Gram positivos y dentro de éstos: *Staphylococo* coagulasa negativo (36-47%), *Staphylococo aureus* (13-16%) y *enterococo* (8-10%) en cuanto a los bacilos Gram negativos tenemos a *Acinetobacter baumannii* (6%), *Enterobacter spp* (5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (4-5%) Finalmente la tasa para *Candida* es del 2 al 9%. El foco más frecuente es el catéter endovascular (57%), seguido del respiratorio (21%), posteriormente, el intraabdominal (10%) y por último el urinario con tan sólo 5%.

BACTEREMIA EN PACIENTES CON CATÉTER VASCULAR

Según los datos de estudios provenientes de Estados Unidos, la incidencia de bacteremia relacionada al catéter endovascular es hasta de 10 episodios por 1000 días de uso de catéter. Los catéteres de localización venosa central originan el 75% de las bacteremias y además constituyen el factor de riesgo más importante para la candidemia intrahospitalaria. En cuanto a los gérmenes aislados con más frecuencia, tenemos una vez más a cocos Gram positivos: *Staphylococcus* coagulasa negativo (30%) y a *Staphylococo. aureus* (15%) seguidos de *Escherichia coli* (11%), de *Pseudomonas spp.* (9.5%), *Enterococo* (7%), anaerobios (5%) y, finalmente, *Candida* en un 1%.

BACTEREMIA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS

En este apartado, el tipo y la localización de la cirugía son de especial importancia. Su incidencia es de 6.4 episodios por cada 1000 cirugías. Los agentes causales más observados de manera general son: *Staphylococcus* coagulasa negativo (16%), *Staphylococo aureus* (15%), *Escherichia coli* (11%) y *Pseudomonas spp* (9.5%). Es importante mencionar que la flora es polimicrobiana en el 13% de los casos. Una vez más, el foco más común es el catéter endovascular, seguido por la infección en la herida quirúrgica.

BACTEREMIAS EN PACIENTES CON CÁNCER Y NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA

Se reporta una de las incidencias más altas de bacteremia, llegando hasta el 24% en los episodios de neutropenia febril y estando directamente relacionada con la duración e intensidad de la neutropenia. Predominan las bacterias Gram positivas, según estudios del 2000, llegando a ser las responsables en el 76% de los casos. Aquí es importante resaltar que con frecuencia, no se llega a determinar el origen de las bacteremias.

BACTEREMIA EN PACIENTES QUEMADOS

La incidencia es muy elevada, alcanzando cifras hasta de 34 episodios por 1000 días de catéteres venosos centrales. Tras la escarectomía, y si la superficie quemada es más del 80%, aparecerá bacteremia en el 100% de los pacientes. En este apartado, en especial, se eleva la participación de bacilos Gram negativos:

Pseudomonas en un 18% y *Acinetobacter* en un 14%. Sin embargo, una vez más predomina *Staphylococo aureus* (24%). El origen principal es la propia quemadura y el catéter endovascular.

Si bien, *Pseudomonas aeruginosa* ya no es el germen más frecuente en las bacteremias nosocomiales, sí sigue siendo un patógeno muy temido debido a su alta mortalidad y a su elevada capacidad de resistencia antimicrobiana.

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo Gram negativo no fermentador que, de manera característica, elabora un pigmento verde, es oxidasa positiva y, según algunos autores, posee un olor a uva dulce durante su crecimiento en los discos de cultivo. Su infección no está limitada a cierto territorio geográfico, sino que, más bien, tiene dimensiones mundiales, con una prevalencia que varía dependiendo de la región estudiada. En un análisis prospectivo en Estados Unidos denominado SCOPE (por sus siglas en inglés *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance*), que involucró a 49 hospitales y se realizó en un período de 1995 hasta 2002, estudiando a casi 25,000 casos de bacteremias, la infección por *Pseudomonas* representó tan sólo el 4% de los casos.

Se han identificado diversas condiciones que predisponen a una bacteremia por este germen, tales como:

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 1.- Neoplasias hematológicas | 4.- Quemaduras severas |
| 2.- Transplante de médula ósea y de órgano sólido | 5.- Mucositis inducida por fármacos |
| 3.- Neutropenia | 6.- Parto prematuro |

Recientemente se han descrito otros factores de riesgo: VIH, realización de procedimientos invasivos ej.- colangiopancreatoduodenoendoscopia y USG transrectal.

El origen de las bacteremias nosocomiales por *Pseudomonas* puede ser, debido a una infección primaria en pulmón, tracto urinario, gastrointestinal o biliar, piel y tejidos blandos. O bien, dado por infección de catéter vascular. Asimismo, debemos mencionar que la causa puede ser desconocida en hasta el 40% de las veces.

La vía pancreatobiliar y las complicaciones derivadas de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada aparecen como fuente creciente de bacteremias por *Pseudomonas*. Se ha demostrado que la mala higiene o la desinfección inadecuada de los endoscopios son factores que explican el aumento de episodios de *Pseudomonas* asociada a procedimientos endoscópicos.¹³

En un estudio de 153 casos, realizado en un centro de atención de tercer nivel en la ciudad de México, se demostró que hasta el 25% de las bacteremias nosocomiales tenían su origen en la vía biliar, y la mortalidad ascendió hasta el 47%.¹⁴

¹³ Serious *Pseudomonas* infections associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography.; Classen DC; Jacobson JA; et al Am J Med 1988 Mar;84(3 Pt 2):590-6.

¹⁴ Epidemiology and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a tertiary care center.; Sifuentes-Osornio J; Gonzalez R; et al; Rev Invest Clin 1998 Sep-Oct;50(5):383-8

Un estudio similar llevado al cabo en Australia y realizado con más de 150 pacientes, definió que las fuentes más frecuentes de bacteremia eran respiratoria y pancreatobiliar. La mortalidad en estos casos fue de 52%, y los factores independientes asociados a un peor pronóstico fueron: hipotensión, edad mayor a 60 años y la presencia de una enfermedad neoplásica. Otras fuentes de infección nosocomial por mala esterilización del equipo se han asociado a procedimientos urológicos, específicamente la biopsia transrectal guiada por USG.¹⁵

El virus de la inmunodeficiencia (VIH) se ha relacionado con una elevada frecuencia de bacteremia por *Pseudomonas*, inclusive en algunas series, se ha encontrado como la enfermedad adyacente más frecuente.¹⁶ Como dato importante, habrá que mencionar que en la población de enfermos con VIH, el porcentaje de infecciones por *Pseudomonas* NO asociada al nosocomio es mayor.

¹⁵ *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsies--Georgia, 2005; MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Jul 21;55(28):776-7

¹⁶ Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes; Vidal F; Mensa J et al; Arch Intern Med 1996 Oct 14;156(18):2121-6.

2.- MARCO TEÓRICO

Es necesario hacer una revisión acerca de los antibióticos carbapenémicos, sus indicaciones aprobadas, los mecanismos de resistencia que podrían limitar su actividad, así como de las características compartidas por grupo antimicrobiano y las diferencias entre ellos. Por otro lado conocer los aspectos esenciales de las bacteremias nosocomiales, los gérmenes aislados con más frecuencia, las fuentes de las bacteremias y su impacto en la morbi-mortalidad del paciente. El presente marco teórico pretende hacer una breve reseña de todos los aspectos mencionados, para así poder comprender el contexto real de este estudio.

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Los betalactámicos constituyen la familia más numerosa de antibióticos y la más utilizada en la práctica médica. Son compuestos de acción bactericida lenta, poseedores de un amplio margen terapéutico y que además presentan escasa toxicidad. Su espectro se ha ido ampliando con el paso de los años, gracias a la incorporación de nuevas moléculas que tienen mayor actividad frente a los bacilos Gram negativos. Sin embargo, la progresiva aparición de resistencias ha limitado su uso y su eficacia en determinados escenarios clínicos.

Los betalactámicos comparten una característica central: el anillo betalactámico, es decir, una estructura química que está constituida por tres átomos de carbono y uno de nitrógeno.

Los antibióticos betalactámicos se han clasificado de la siguiente manera:

A.- Penicilinas

B.- Cefalosporinas

C- Carbapenémicos. (grupo uno y grupos dos)

D.- Monobactámicos

E.- Inhibidores de beta lactamasa

El Ertapenem es un carbapenémico del grupo uno, que se define como un agente de amplio espectro, cuya máxima utilidad está dada en las infecciones adquiridas en la comunidad. Por otro lado, el grupo dos, esta conformado por el Meropenem e Imipenem; ambos, fármacos activos frente a los bacilos Gram negativos (BGN) no fermentadores y por lo tanto buenas opciones para las infecciones nosocomiales.¹

El mecanismo de acción del Ertapenem, como de cualquier otro carbapenémico, depende de su unión con las proteínas ligadoras de penicilina (PBP por sus siglas en inglés *Penicillin Binding Proteins*). Esta unión facilita que el carbapenémico en cuestión (en este caso, el Ertapenem), interfiera con la formación de la pared bacteriana, y por consiguiente, inhiba el crecimiento celular. La acción bactericida es una consecuencia indirecta de la capacidad del betalactámico para impedir la síntesis de la pared celular, la cual ocurre debido a

¹ Ertapenem: A review of it use in the treatment of bacterial infections. Keating G; Perry C. *Drugs* 2005 65 (15): 2151-2178.

la activación de un grupo de enzimas autolíticas que inician la secuencia de muerte celular programada o apoptosis.²

La actividad antibacteriana de Ertapenem incluye los siguientes gérmenes:

a.- Bacilos Gram negativos:

- Enterobacterias: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morgagnella morgagni*, *Proteus spp.*, y *Serratia marcescens*.

Asimismo, el Ertapenem es útil en contra de las enterobacterias productoras de beta lactamasas de amplio espectro.

- Patógenos respiratorios: *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

b.- Cocos gram positivos:

- *Staphylococo aureus* meticilino sensible y *Staphylococo coagulasa* negativo.
- *Streptococo pneumoniae*, *Streptococo agalactiae* y *Streptococo pyogenes*. Es importante mencionar que el Ertapenem mantiene, también, buena actividad ante el *Streptococo pneumoniae* resistente a clindamicina, tetraciclina y a las fluorquinolonas.

c.-Anaerobios: Tiene buena actividad frente a *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Peptoestreptococo*.

² Signal transduction by a death signal peptide: uncovering the mechanism of bacterial killing by penicillin. Novak R; Charpentier E; Braun JS; Tuomanen E. Mol Cell 2000 5 (1):49-57.

Debemos resaltar que, a diferencia de los otros carbapenémicos, el Ertapenem no tiene actividad frente a los bacilos Gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Asimismo, y al igual que sus congéneres de grupo, Ertapenem no posee actividad contra *Staphylococo aureus* meticilino resistente y es muy débil contra *Enterococo faecalis* y *faecium*.

Existen estudios comparativos que han examinado la eficacia del Ertapenem parenteral en diferentes escenarios clínicos como, por ejemplo, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones intra-abdominales complicadas, infecciones de vías urinarias (IVU) complicadas, neumonía adquirida en la comunidad y, finalmente, infección pélvica aguda. Los principales resultados de cada uno de estos grupos de estudio será resumido a continuación.³

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

Se comparó la actividad de Ertapenem 1 gramo intravenoso diario contra piperacilina-tazobactam 3.375 gramo cada 6 horas. Se estratificó a los pacientes de acuerdo a su condición basal: úlceras de decúbito, diabetes *mellitus* u otra condición neuropática o cualquier otro tipo de infección de piel y tejidos blandos. Los pacientes recibieron tratamiento durante 7 a 14 días y *Staphylococo aureus* fue el microorganismo aislado con más frecuencia.

El Ertapenem tuvo eficacia equivalente a Piperacilina-Tazobactam, incluido el grupo de pacientes con pie diabético.

³ Ertapenem: A review of it use in the treatment of bacterial infections. Keating G; Perry C. Drugs 2005 65 (15): 2151-2178

Infecciones Intra-abdominales complicadas

De igual forma, se analizó la eficacia de Ertapenem contra Piperacilina-Tazobactam (mismas dosis que las mencionadas con anterioridad). Los pacientes se agruparon dependiendo del sitio primario de infección: apendicitis complicada sin peritonitis generalizada *versus* cualquier otra infección complicada intra-abdominal. La duración del tratamiento antibiótico fue de 14 días. La mayoría de las infecciones fueron polimicrobianas, se aisló con más frecuencia: *E.coli*, *Bacteroides spp* y *Clostridium spp*. Una vez más se comprobó eficacia similar entre ambos grupos.

Infecciones de vías urinarias (IVU) complicadas

Se evaluó la utilidad de Ertapenem 1 gramo al día contra Ceftriaxona 1 gramo al día. Se definió IVU complicada a aquella que cumplía con cualquiera de las siguientes condiciones: Pielonefritis aguda, IVU en hombres e IVU asociada a obstrucción, cuerpo extraño o anomalías urológicas.

En este estudio, la duración del tratamiento fue de 10 a 14 días, la bacteria que creció más frecuentemente fue: *Escherichia coli* y una vez más se demostró eficacia similar entre ambos grupos.

Neumonía adquirida en la comunidad

Se comparó la eficacia de Ertapenem 1 gramo al día versus Ceftriaxona 1 gramo cada 24 horas. La duración total de la terapia fue de 10 a 14 días. Los organismos aislados más frecuentes fueron: *Streptococo pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Staphylococo aureus*.

Una vez más se comprobó eficacia equivalente.

Infección pélvica aguda

Se comparó el Ertapenem contra la Piperacilina-Tazobactam (3.375 gramos cada 6 horas). Se clasificó a las mujeres bajo el criterio de antecedentes obstétricos o ginecológicos.

Se encontró que la mayoría de los gérmenes eran anaerobios. El tiempo de tratamiento fue de 3 a 10 días y la eficacia similar entre ambos grupos.⁴

Los estudios anteriormente descritos claramente demuestran la eficacia y la utilidad de Ertapenem frente a diversas infecciones complicadas, adquiridas en la comunidad. Sin embargo, como con cualquier otro antibiótico, su uso genera una presión selectiva sobre las bacterias, pues serán solo las cepas resistentes las que podrán sobrevivir y reproducirse, de modo que aumentará el porcentaje de estos microorganismos, a la par que desaparecen las cepas sensibles. De ahí la importancia de evaluar el impacto del empleo de Ertapenem sobre las bacteremias nosocomiales, pues éstas son causadas por el bacilo Gram negativo: *Pseudomonas*, microorganismo resistente al Ertapenem. Además, será importante valorar si su uso también afecta la sensibilidad que este germen presenta frente a los carbapenémicos del grupo dos.

⁴ Ertapenem: A review of its use in the treatment of bacterial infections. Keating G; Perry C. *Drugs* 2005 65 (15): 2151-2178

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Debemos entender a la resistencia bacteriana, como una de las consecuencias inevitables del uso de antibióticos, así como a la propensión que ciertos gérmenes tienen para desarrollar habilidades que les facilitan la adquisición de resistencia a algunos fármacos.

Existen tres mecanismos principales de resistencia:

- 1.- Disminución en la entrada del antibiótico al sitio de acción: por ejemplo: la membrana celular externa de los bacilos Gram negativos es una barrera eficiente que impide el acceso del antibiótico hacia su receptor en la membrana citoplasmática.
- 2.- Alteración en la estructura del sitio blanco: cambios en las proteínas fijadoras de penicilina que son el punto diana de los antibióticos beta lactámicos.
- 3.- Inactivación del antibiótico mediante la producción de enzimas que generan hidrólisis de los antimicrobianos: por ejemplo.- las betalactamasas. Su síntesis puede estar mediada por un cromosoma bacteriano o por genes adquiridos a través de plásmidos. De igual forma, la producción de dicha enzima puede ser inducida ante la presencia de algún antibiótico o realizarse de manera constante. Esto es importante debido a que las betalactamasas inducidas no se detectan con la mayoría de los nuevos y rápidos métodos de sensibilidad bacteriana.⁵

⁵ Antimicrobial-drug resistance.; Gold HS; Moellering RC Jr; N Engl J Med 1996 Nov 7;335(19):1445-53.

La mayoría de los bacilos Gram negativos poseen un gen que produce betalactamasas. Sin embargo, algunas especies generan de esta forma cantidades insignificantes de enzimas y la mayor parte de la síntesis de betalactamasas está determinada por plásmidos. Este es el caso de las siguientes bacterias: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *aemophilus influenzae*.⁶

Por otro lado, las betalactamasas mediadas por plásmidos confieren resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, permaneciendo sensibles a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a los carbapenémicos y al Aztreonam. Más recientemente, se han descrito las betalactamasas de espectro extendido. La *Klebsiella* fue el primer caso descrito en la literatura médica sobre este tipo de enzimas. Estas enzimas son mediadoras de un alto nivel de resistencia, siendo inútil la acción de Aztreonam y cefalosporinas de 3era y 4ta generación. Los inhibidores de beta lactamasa han mantenido su habilidad para inhibir a estas nuevas betalactamasas.

El Ertapenem es estable a la acción de las siguientes betalactamasas: penicilinasas, cefalosporinasas, y betalactamasas de amplio espectro. No obstante, su actividad puede verse afectada por las carbapenemasas, aunque cabe mencionar, que en la actualidad éstas son muy poco frecuentes.

⁶ The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms; Jacobson KL; Cohen SH; Inciardi JF; King JH; Clin Infect Dis 1995 Nov;21(5):1107-13.

De igual forma, se considera que para generar resistencia efectiva a los carbapenémicos, se debe combinar la producción de las carbapenemasas con una disminución de la entrada del antibiótico a su sitio de acción. Ej.- impermeabilidad.

Otro mecanismo de resistencia posible para los carbapenémicos incluye:

- Alteraciones en las PBP (*penicillin binding proteins*)
- Bombas de eflujo que limitan la acumulación en el sitio blanco.

La susceptibilidad que presentan las bacterias a los antimicrobianos es diferente dependiendo de la situación geográfica, del centro hospitalario e inclusive, a veces, de la zona afectada del nosocomio. Estos cambios reflejan la variedad de patrones de uso antibiótico, así como las medidas de control y políticas internas que regulan el abastecimiento de ciertos fármacos. La necesidad de contar con patrones de susceptibilidad local para guiar nuestra práctica médica es, cada vez, más evidente.

BACTEREMIAS NOSOCOMIALES

Una bacteremia en una infección del torrente sanguíneo. Las bacteremias adquiridas en el hospital son una causa importante de morbi-mortalidad hospitalaria, con una incidencia de 250,000 casos anuales en Estados Unidos.⁷

Dichas infecciones se dividen en primarias y secundarias. Estas últimas hacen referencia a la presencia de procesos infecciosos localizados en otros

⁷ Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. Pittet D; Li N; Woolson RF; Wenzel RP; Clin Infect Dis 1997 24(6):1068-78.

sitios, por ejemplo: vías urinarias, pulmón, heridas posquirúrgicas y piel. Las bacteremias primarias son las que ocurren en un paciente sin evidencia de un proceso infeccioso localizado y son más frecuentes. Se considera bacteremia primaria a la que se asocia a una línea venosa periférica o central así como arterial. En las últimas décadas, se ha producido un cambio profundo en la epidemiología, la etiología y las características clínicas de las bacteremias. Antes de 1980, los bacilos Gram negativos eran los organismos predominantes, pero desde entonces los cocos Gram positivos y las levaduras (específicamente, *Candida*), han aumentado en importancia. Las explicaciones más probables para este fenómeno son: el reconocimiento de los cocos Gram positivos coagulasa negativos como patógenos reales del torrente sanguíneo y no únicamente como contaminación; el uso cada vez más común de antibióticos de amplio espectro con el consiguiente desarrollo de presión selectiva, y el empleo más frecuente de catéteres intravasculares.

La incidencia de la bacteremia nosocomial estimada en España es de 0.6 episodios por cada 100 ingresos, y las bacterias grampositivas son las responsables de un 65% de estos casos, de manera específica y en orden de frecuencia: *Staphylococo coagulasa negativo*, *Staphylococo aureus* y *Entecococo spp.* Los resultados de estas investigaciones también concluyeron que la causa más común de bacteremia nosocomial fue el uso de catéteres intravasculares, seguido por las infecciones del tracto urinario, neumonías e infecciones intraabdominales. Hasta en un 16%, la bacteremia fue de origen desconocido. La mortalidad global para la bacteremia fue del 27-37% con amplias diferencias

según la etiología, desde el 21% para los pacientes con bacteremia por *Staphylococo* coagulasa negativo hasta el 39% para la bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida* spp.⁸

Por otro lado, la prevalencia de las bacteremias en el ABC Medical Center reportada en 1998, estimó una frecuencia de 1.04 por cada 100 pacientes ingresados.⁹

BACTEREMIAS PRIMARIAS

Las bacteremias primarias se subclasifican en dos tipos, de primera instancia, las que cuentan con confirmación laboratorial, y finalmente las que solo presentan datos clínicos de sepsis sin tener algún patógeno aislado.

1.- Infección del torrente sanguíneo con confirmación laboratorial

Aquí se hace referencia, únicamente, a las infecciones clínicamente significativas y se excluyen aquellos cultivos que representan contaminación laboratorial. Una bacteremia primaria debe cumplir, al menos, con uno de los siguientes criterios para poder ser clasificada como tal: por un lado, el patógeno reconocido debe aislarse de un hemocultivo y no puede relacionarse a la presencia de infección en algún otro lugar.

⁸ Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

José Miguel Cisneros-Herrerosa, Javier Cobo-Reinosob. 2007

⁹ Factores pronosticos y mortalidad asociada a bacteremias por bacilos Gram negativos; Jauregui Camargo Laura. UNAM; Estudios de postgrado.

Por otro lado, aquellos organismos que pueden representar un falso positivo ej., contaminación, se deberán interpretar como verdaderos patógenos sólo si el paciente presenta alguno de los siguientes datos:

- Fiebre
- Escalofrío,
- Hipotensión

Además, el germen debe crecer en dos cultivos de sangre en ocasiones separadas y sin relación alguna con infección en otro sitio; o bien, el microorganismo puede aislarse sólo de un hemocultivo pero el paciente debe tener un acceso vascular. Las bacterias presentes en la piel que podrían representar tanto contaminación, como verdaderos patógenos, son: *Staphylococo* coagulasa negativo, *difteroides*, *bacillus spp*, *propionibacterium* y *micrococo*.

2.- Sepsis clínica: Esta definición requiere que se cumplan los siguientes criterios:

- El paciente debe presentar los siguientes datos clínicos sin causa reconocida: fiebre, hipotensión, oliguria; y además cumplir con las siguientes condiciones:

- No tener hemocultivo con desarrollo y
- No existir sitio de infección evidente.

Las bacteremias nosocomiales afectan de manera distinta según las características del grupo de pacientes, por lo que se han desarrollado los siguientes apartados de clasificación:

- 1.-Ingresados a cuidados intensivos
- 2.-Con catéter vascular

3.-Quirúrgicos

4.-Con cáncer y neutropenia

5.-Quemados

BACTEREMIA EN PACIENTES INGRESADOS A CUIDADOS INTENSIVOS

La incidencia de una bacteremia en estos enfermos es muy elevada. Como organismos principales: cocos Gram positivos y dentro de éstos: *Staphylococo* coagulasa negativo (36-47%), *Staphylococo aureus* (13-16%) y *enterococo* (8-10%) en cuanto a los bacilos Gram negativos tenemos a *Acinetobacter baumannii* (6%), *Enterobacter spp* (5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (4-5%) Finalmente la tasa para *Candida* es del 2 al 9%. El foco más frecuente es el catéter endovascular (57%), seguido del respiratorio (21%), posteriormente, el intraabdominal (10%) y por último el urinario con tan sólo 5%.

BACTEREMIA EN PACIENTES CON CATÉTER VASCULAR

Según los datos de estudios provenientes de Estados Unidos, la incidencia de bacteremia relacionada al catéter endovascular es hasta de 10 episodios por 1000 días de uso de catéter. Los catéteres de localización venosa central originan el 75% de las bacteremias y además constituyen el factor de riesgo más importante para la candidemia intrahospitalaria. En cuanto a los gérmenes aislados con más frecuencia, tenemos una vez más a cocos Gram positivos: *Staphylococcus* coagulasa negativo (30%) y a *Staphylococo. aureus* (15%) seguidos de *Escherichia coli* (11%), de *Pseudomonas spp.* (9.5%), *Enterococo* (7%), anaerobios (5%) y, finalmente, *Candida* en un 1%.

BACTEREMIA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS

En este apartado, el tipo y la localización de la cirugía son de especial importancia. Su incidencia es de 6.4 episodios por cada 1000 cirugías. Los agentes causales más observados de manera general son: *Staphylococcus* coagulasa negativo (16%), *Staphylococo aureus* (15%), *Escherichia coli* (11%) y *Pseudomonas spp* (9.5%). Es importante mencionar que la flora es polimicrobiana en el 13% de los casos. Una vez más, el foco más común es el catéter endovascular, seguido por la infección en la herida quirúrgica.

BACTEREMIAS EN PACIENTES CON CÁNCER Y NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA

Se reporta una de las incidencias más altas de bacteremia, llegando hasta el 24% en los episodios de neutropenia febril y estando directamente relacionada con la duración e intensidad de la neutropenia. Predominan las bacterias Gram positivas, según estudios del 2000, llegando a ser las responsables en el 76% de los casos. Aquí es importante resaltar que con frecuencia, no se llega a determinar el origen de las bacteremias.

BACTEREMIA EN PACIENTES QUEMADOS

La incidencia es muy elevada, alcanzando cifras hasta de 34 episodios por 1000 días de catéteres venosos centrales. Tras la escarectomía, y si la superficie quemada es más del 80%, aparecerá bacteremia en el 100% de los pacientes. En este apartado, en especial, se eleva la participación de bacilos Gram negativos:

Pseudomonas en un 18% y *Acinetobacter* en un 14%. Sin embargo, una vez más predomina *Staphylococo aureus* (24%). El origen principal es la propia quemadura y el catéter endovascular.

Si bien, *Pseudomonas aeruginosa* ya no es el germen más frecuente en las bacteremias nosocomiales, sí sigue siendo un patógeno muy temido debido a su alta mortalidad y a su elevada capacidad de resistencia antimicrobiana.

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo Gram negativo no fermentador que, de manera característica, elabora un pigmento verde, es oxidasa positiva y, según algunos autores, posee un olor a uva dulce durante su crecimiento en los discos de cultivo. Su infección no está limitada a cierto territorio geográfico, sino que, más bien, tiene dimensiones mundiales, con una prevalencia que varía dependiendo de la región estudiada. En un análisis prospectivo en Estados Unidos denominado SCOPE (por sus siglas en inglés *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance*), que involucró a 49 hospitales y se realizó en un período de 1995 hasta 2002, estudiando a casi 25,000 casos de bacteremias, la infección por *Pseudomonas* representó tan sólo el 4% de los casos.

Se han identificado diversas condiciones que predisponen a una bacteremia por este germen, tales como:

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 1.- Neoplasias hematológicas | 4.- Quemaduras severas |
| 2.- Transplante de medula ósea y de órgano sólido | 5.- Mucositis inducida por fármacos |
| 3.- Neutropenia | 6.- Parto prematuro |

Recientemente se han descrito otros factores de riesgo: VIH, realización de procedimientos invasivos ej.- colangiopancreatoduodenoendoscopia y USG transrectal.

El origen de las bacteremias nosocomiales por *Pseudomonas* puede ser, debido a una infección primaria en pulmón, tracto urinario, gastrointestinal o biliar, piel y tejidos blandos. O bien, dado por infección de catéter vascular. Asimismo, debemos mencionar que la causa puede ser desconocida en hasta el 40% de las veces.

La vía pancreatobiliar y las complicaciones derivadas de la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada aparecen como fuente creciente de bacteremias por *Pseudomonas*. Se ha demostrado que la mala higiene o la desinfección inadecuada de los endoscopios son factores que explican el aumento de episodios de *Pseudomonas* asociada a procedimientos endoscópicos.¹⁰

En un estudio de 153 casos, realizado en un centro de atención de tercer nivel en la ciudad de México, se demostró que hasta el 25% de las bacteremias nosocomiales tenían su origen en la vía biliar, y la mortalidad ascendió hasta el 47%.¹¹

¹⁰ Serious *Pseudomonas* infections associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography.; Classen DC; Jacobson JA; et al Am J Med 1988 Mar;84(3 Pt 2):590-6.

¹¹ Epidemiology and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a tertiary care center.; Sifuentes-Osornio J; Gonzalez R; et al; Rev Invest Clin 1998 Sep-Oct;50(5):383-8

Un estudio similar llevado al cabo en Australia y realizado con más de 150 pacientes, definió que las fuentes más frecuentes de bacteremia eran respiratoria y pancreatobiliar. La mortalidad en estos casos fue de 52%, y los factores independientes asociados a un peor pronóstico fueron: hipotensión, edad mayor a 60 años y la presencia de una enfermedad neoplásica. Otras fuentes de infección nosocomial por mala esterilización del equipo se han asociado a procedimientos urológicos, específicamente la biopsia transrectal guiada por USG.¹²

El virus de la inmunodeficiencia (VIH) se ha relacionado con una elevada frecuencia de bacteremia por *Pseudomonas*, inclusive en algunas series, se ha encontrado como la enfermedad adyacente más frecuente.¹³ Como dato importante, habrá que mencionar que en la población de enfermos con VIH, el porcentaje de infecciones por *Pseudomonas* NO asociada al nosocomio es mayor.

¹² *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsies--Georgia, 2005; MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Jul 21;55(28):776-7

¹³ Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes; Vidal F; Mensa J et al; Arch Intern Med 1996 Oct 14;156(18):2121-6.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso del Ertapenem para tratar infecciones comunitarias puede repercutir en las herramientas antimicrobianas eficaces que tenemos para abordar a las bacteremias nosocomiales, siendo que algunos patógenos hospitalarios como *Pseudomonas* constituyen, ya por si mismos, un reto terapéutico. Por esta razón, es importante determinar si el uso de Ertapenem guarda relación con un aumento en la frecuencia de hemocultivos con desarrollo positivo para *Pseudomonas* y/o puede alterar la resistencia de estos microorganismos al grupo dos de carbapenémicos, antibióticos que por tradición se han considerado herramientas útiles para las infecciones nosocomiales causadas por estos gérmenes.

4.- JUSTIFICACIÓN

La utilidad de realizar un estudio con estas características radica en la necesidad de valorar la repercusión que el uso de Ertapenem, un antibiótico con gran eficacia en las infecciones comunitarias complicadas, puede tener en la flora aislada en las bacteremias nosocomiales. Existen publicaciones acerca de la utilidad de este fármaco, así como de sus limitantes para actuar sobre bacilos Gram negativos no fermentadores, sin embargo, con este estudio se evaluará la existencia de presión selectiva sobre los gérmenes hospitalarios gracias al empleo del Ertapenem. De llegar a demostrarse un cambio significativo en la frecuencia de los hemocultivos con desarrollo de *Pseudomonas*, se tendrá que reconocer las implicaciones del consumo de este carbapenémico, en el contexto del uso racionalizado de antibióticos.

5.- OBJETIVOS

- Evaluar las bacteremias con documentación microbiológica registradas en pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC durante los meses de Abril 2000 a Marzo del 2001 y Abril 2006 a Marzo del 2007, antes y después del uso del Ertapenem, con especial atención a los gérmenes aislados, así como a sus patrones de susceptibilidad y resistencia.
- Valorar el cambio en la frecuencia de los hemocultivos con desarrollo positivo para *Pseudomonas*.
- Verificar la modificación en los patrones de sensibilidad antimicobiana de la *Pseudomonas* derivada del uso de Ertapenem

6.- HIPÓTESIS

Debido al mecanismo de presión selectiva, entendemos que el uso de un antibiótico condiciona la destrucción de los gérmenes para los cuales presenta actividad, mientras que de manera simultánea genera el ambiente propicio para el desarrollo de otras bacterias frente a las cuales no es efectivo. Por lo tanto, la primera hipótesis de este trabajo establece que el uso de Ertapenem puede ocasionar un aumento en la frecuencia de presentación de bacteremias nosocomiales por *Pseudomonas*.

Por otro lado, al reconocer que el uso previo de carbapenémicos es un factor de riesgo para el desarrollo de flora resistente a carbapénemicos, contemplamos como segunda hipótesis que el uso de ertapenem puede incrementar la resistencia de estos gérmenes a lo dichos antibióticos.

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el Centro Médico ABC, que es un hospital general, de asistencia privada con capacidad de 200 camas censables.

Tipo de estudio:

Se llevo a cabo un estudio comparativo, observacional, de corte transversal y retrolectivo, que incluye a pacientes con bacteremia nosocomial con documentación microbiológica antes y después de la introducción del Ertapenem. Este carbapenémico fue introducido en el Centro Médico ABC en diciembre del 2002.

Se revisaron los registros del laboratorio de microbiología y se obtuvo una lista del número total de hemocultivos solicitados y tomados a pacientes hospitalizados durante dos períodos de tiempo distinto. El primero grupo abarcaba desde abril del 2000 a marzo del 2001 y el segundo comprendía los meses entre abril del 2006 a marzo del 2007. El primer grupo fue constituido por una muestra de pacientes previo uso hospitalario del Ertapenem, mientras que el segundo estuvo conformado al grupo de pacientes cuyos hemocultivos habían sido tomados en fechas posteriores a la introducción de Ertapenem en el Centro Médico ABC.

Se usaron estos períodos de tiempo tomando en consideración la disponibilidad de la información. Se controló la potencial variabilidad estacional asociada a las bacteremias, tomando los mismos meses de estudio en ambos grupos.

Se efectuó un análisis del listado de pacientes con bacteremias registradas en las fechas estudiadas y se documentó el número total de hemocultivos tomados, el número total de hemocultivos positivos y, finalmente, el número de hemocultivos con desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa*. Se eliminaron los hemocultivos positivos en pacientes menores de 18 años y aquellos que no habían estado hospitalizados durante su toma. No fue necesario excluir a ningún paciente debido a que no se contara con los datos necesarios en el expediente.

En aquellos casos en los que no fue posible encontrar en el archivo electrónico el antibiograma, debido a que el paciente hubiese fallecido o fuera egresado antes del reporte definitivo, se acudió al laboratorio clínico en donde se nos facilitó una copia de dicha información.

Se obtuvo acceso al expediente electrónico de los pacientes con bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa*, y, de esta manera, se evaluó la fuente de la bacteremia, el número de días transcurridos entre la fecha de ingreso y la fecha de toma del hemocultivo, la sensibilidad del germen a los carbapenémicos y la zona del hospital donde había ocurrido la bacteremia.

Finalmente, se revisaron los registros generales del archivo clínico para determinar la ocupación durante los meses estudiados y se analizó el consumo de Ertapenem en la farmacia intrahospitalaria durante el periodo comprendido entre abril del 2006 y marzo del 2007.

Universo:

Todos los pacientes mayores a 18 años con hemocultivos nosocomiales con desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa*.

La muestra está limitada a dos períodos de tiempo en específico, el primero comprendido entre abril del 2000 y marzo del 2001, y el segundo fue su equivalente en 2006 y 2007.

Criterios de inclusión:

Los pacientes incluidos en este estudio deben cumplir con todos los siguientes requisitos:

- 1.- Tener una botella de hemocultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2.- Ser mayor de 18 años.
- 3.- Haber estado hospitalizado durante la toma del hemocultivo en el Centro Médico ABC campus Observatorio.

Variables:

De los pacientes que reunieron los criterios de inclusión se analizaron las siguientes características:

- 1.- Sexo
- 2.- Edad
- 3.- Días de estancia hospitalaria hasta la toma del hemocultivo (fecha de toma menos fecha de ingreso).
- 4.- Área de hospitalización. Se tomaron en cuenta las diferentes áreas físicas del hospital, cada una de ellas destinada a una especialidad distinta., tales como, Medicina Interna, Cirugía y Terapia Intensiva.

5.- Sensibilidad a carbapénemicos. Se contó con la sensibilidad cualitativa emitida por el laboratorio de microbiología, en donde se determina la presencia de susceptibilidad o resistencia a Imipenem.

6.- Fuente de bacteremia. Se consideraron como posibles fuentes: urinaria, pulmonar, gastrointestinal, catéter endovenoso, piel y tejidos blandos, ginecológica, cardíaca, neurológica o desconocida, si no se había podido precisar el origen real de la bacteremia.

7.- Estancia previa, en este apartado determinamos si el paciente había estado hospitalizado en el mes previo. Esto es importante pues se observó que, entre aquellos pacientes cuyos hemocultivos habían resultado positivos los primeros días después de su ingreso, un número importante de ellos había tenido hospitalizaciones en el mes previo. Esto último es especialmente relevante, en el caso de los pacientes oncológicos que tienen estancias cortas, prácticamente mensuales, para completar sus ciclos de quimioterapia, y que al estar hospitalizados varias veces al mes, están expuestos más comúnmente a la flora nosocomial.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas serán descritas usando frecuencias y porcentajes; para las numéricas con media y desviación estándar o con mediana e intervalo intercuartilar. Las comparaciones entre grupos se realizarán usando prueba χ^2 o exacta de Fisher para variables categóricas y con prueba t de Student o U de Mann-Whitney para variables numéricas según corresponda. La significancia estadística se alcanzará con un valor de $P < 0.05$.

8.- RESULTADOS

Se contabilizó el total de ingresos al hospital durante los meses de abril 2000 a marzo del 2001 (grupo 1), esta cifra fue de 14 348. De la misma forma, se cuantificó el número total de hemocultivos tomados, el cual ascendió a 1949, y, finalmente, se determinó que tan sólo 309 fueron positivos y de esos únicamente, 8 tuvieron crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*. De estas 8 bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa*, el 50% fue en mujeres, el 37.5% tuvo como fuente un catéter endovenoso, el 87% se presentó en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva y el 50% fue sensible a carbapenémicos. (Tabla 1)

Por otro lado, durante el período de abril 2006 a marzo del 2007 (grupo 2), la ocupación hospitalaria fue de 12 453; con un total de 2910 hemocultivos tomados, de los cuales 334 fueron positivos y 20 con desarrollo específico para *Pseudomonas aeruginosa*. En cuanto a este grupo, debemos resaltar que el 30% fueron mujeres, el 60% de las bacteremias ocurrieron en la unidad de terapia intensiva, el catéter endovenoso fue el origen más común de la bacteremia en un 40% de las veces y el 55 % presentó sensibilidad frente a los carbapenémicos. (Tabla 1)

Se compararon las características de ambos grupos para demostrar que las poblaciones eran homogéneas. El valor de P obtenida para cada una de las variables comparadas entre el grupo 1 y 2 fue no significativa, es decir con un valor mayor a 0.05. En este caso los valores de P fueron calculados mediante la prueba U de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher. (Tabla 1)

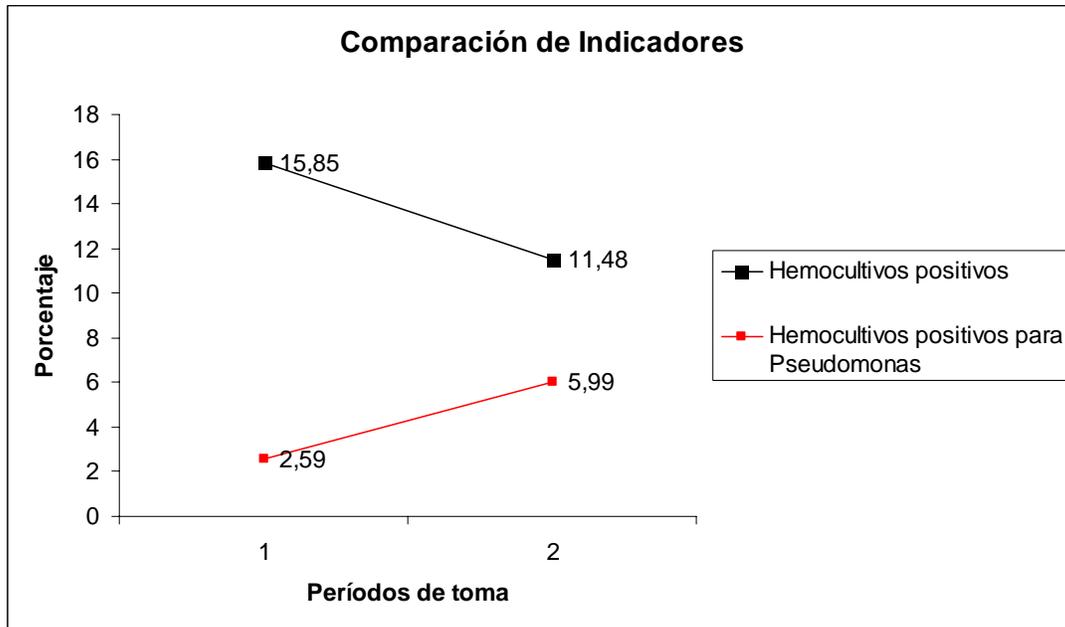
* Prueba U de Mann-Whitney, ** Prueba exacta de Fisher

Tabla 1.
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA CON RELACIÓN AL PERIODO DE TIEMPO

Variable	Grupo 1 n= 8	Grupo 2 n= 20	Valor de P
Edad (años) Md (25-75)	61 (55-65.5)	66.5 (57-73.5)	0.27 *
Femenino n (%)	4 (50%)	6 (30%)	0.40 **
EIH (días) Md (25-75)	7 (3-15)	8 (1-13)	0.76 *
Área hospitalaria n (%)			
-Medicina Interna	1 (12.5)	6 (30%)	0.63**
- Cirugía	0	2 (10%)	1.0 **
- Terapia	7 (87.5)	12 (60)	0.21**
Foco de bacteremia n (%)			
- Urinario	0	3 (15)	0.53**
- Pulmonar	1 (12.5)	3 (15)	1.0 **
- Gastrointestinal	2 (25)	3 (15)	0.6 **
-Catéter venoso	3 (37.5)	8 (40)	1**
-Piel y tejidos blandos	0	1 (5)	1**
-Neurológico	2 (25)	0	0.7**
-Cardíaco	0	1 (5)	1**
- Desconocido	0	1 (5)	1**
Estancia hospitalaria previa n (%)	2 (25)	7 (35)	1**
Sensibilidad a carbapenémico n (%)	4 (50%)	11 (55%)	0.56**

En referencia a la primera hipótesis planteada al inicio del trabajo, es decir, en cuanto a un posible cambio en la frecuencia de las bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa*, se observó que ha habido un aumento muy importante en la prevalencia de infecciones del torrente sanguíneo por dicho germen (gráfica 1). Durante los meses de abril del 2000 a marzo del 2001, hubo 2.59 bacteremias por *Pseudomonas* por cada 100 pacientes hospitalizados; mientras que, en el período que abarca los meses de abril del 2006 a marzo del 2007, se registraron 5.99 bacteremias por *Pseudomonas* por cada 100 pacientes hospitalizados, ($P = 0.35$) (tabla 2). Este dato cobra aún más importancia si, además, resaltamos que el número total de bacteremias disminuyó en el período de estudio del grupo dos. Es decir, a pesar de que el número total de bacteremias descendió de 15.85 por cada 100 pacientes durante el 2000-2001 a 11.48 en el período de 2006-2007. (P menor de 0.0001), hubo un incremento significativo en la proporción de bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa* en el año 2006-2007 (tabla 2).

GRÁFICA 1. PREVALENCIA DE LAS BACTEREMIAS POR *PSEUDOMONAS AEURIGINOSA* ENTRE EL GRUPO 1 Y 2 EN COMPARACION CON LAS BACTEREMIAS TOTALES.



En relación con la segunda hipótesis del trabajo, (que pudiera darse un aumento en la resistencia de las bacteremias por *Pseudomonas* a los carbapenémicos), se demostró que entre el grupo 1 y el grupo 2 no existe diferencia en cuanto a la sensibilidad de *Pseudomonas*, es decir que con el transcurso de los años, las bacteremias causadas por la bacteria no demuestran un incremento en la resistencia a los carbapenémicos. ($P = 0.56$) (tabla 1).

Debido a que no se logró probar la segunda hipótesis, se decidió estudiar de manera más puntual la existencia de una asociación entre alguna otra característica ej.- fuente de bacteremia, zona de hospitalización, y un aumento en la resistencia a los carbapenémicos.

En este sentido, no se encontró un cambio que tuviera relevancia estadística. Solo podemos comentar que en terapia intensiva el 84% de las bacteremias por *Pseudomonas* son resistentes a carbapenémicos. Asimismo cuando el foco de la bacteremia es un catéter venoso, el 53% de las bacteremias son por *Pseudomonas* sensibles a carbapenémicos y cabe resaltar que el foco que se asocia con cepas más resistentes, es el pulmonar. Sin embargo, repetimos que éstas son solo tendencias y que no alcanzaron un valor de P menor a 0.05 y por lo tanto, no son significativas estadísticamente.

TABLA 2. COMPARACIÓN DE INDICADORES RELACIONADOS A LA TOMA DE HEMOCULTIVOS Y RESULTADO DE LOS MISMOS EN AMBOS PERIODOS DE ESTUDIO.

Tasas	Grupo 1	Grupo 2	Cambio*	Valor de P**
Toma de hemocultivos	13.6†	23.4†	+9.78 (+8.85 a +10.71)	<0.0001
Hemocultivos positivos, %	15.85	11.48	-4.37 (-6.37 a -2.39)	<0.0001
<i>Pseudomonas</i> dentro de hemocultivos positivos, %	2.59	5.99	+3.4 (+3 a +6.5)	0.035
<i>Pseudomonas</i> dentro de hemocultivos tomados, %	0.41	0.69	+0.28 (-0.14 a +0.69)	0.211

Grupo 1 de Abril 2000 a Marzo 2001 y Grupo 2 Abril 2006 a Marzo 2007 * En puntos porcentuales con intervalo de confianza al 95%, ** Prueba X², † Número de hemocultivos por 100 pacientes por año.

Vale la pena resaltar, que hubo también un aumento significativo en la tasa de toma de hemocultivos entre los dos grupos. Por un lado, durante abril del 2000 a marzo del 2001, se tomaron 13.6 por cada 100 pacientes, mientras que durante abril del 2006 a marzo del 2007, la cifra se elevó hasta 23.4 por cada 100 pacientes. Esto pudiera corresponder a un abuso por parte del personal médico en cuanto al uso de este recurso. Sin embargo debemos rescatar el hecho de que, a pesar de tomarse más hemocultivos, no se registró un mayor número de bacteremias por cada 100 pacientes hospitalizados.

CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A LA SENSIBILIDAD A CARBAPENEMICOS			
Variable	Sensible n= 15	Resistente n= 13	Valor de P
Género n (%)			
Femenino	6 (40)	4 (30.8)	0.7**
Área hospitalaria n (%)			
Med. Interna	6 (40)	1 (7.7)	0.8**
Cirugía	1 (6.7)	1 (7.7)	1**
Terapia	8 (53.3)	11 (84.6)	0.8**
Foco n (%)			
Urinario	1 (6.7)	2 (15.4)	0.5**
Pulmonar	0	4 (30.8)	0.35**
Gastrointestinal	2 (13.3)	3 (23.1)	0.6**
Catéter	8 (53.3)	3 (23.1)	0.1**
Tejidos Blandos	1 (6.7)	0	1**
Neurológico	2 (13.3)	0	0.48**
Cardiaca	1 (6.7)	0	1**
Desconocido	0	1(7.7)	0.4**

9.- DISCUSIÓN

Los datos presentados en esta revisión nos proporcionan un panorama más claro acerca del comportamiento de las bacteremias nosocomiales en el transcurso del tiempo. En especial tomamos dos periodos de estudio; por un lado 2000- 2001 y por otro 2006-2007. Nuestro interés, en particular, fue demostrar un aumento en la frecuencia de las bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa* y/o un incremento en la resistencia de este germen a los carbapenémicos derivado del uso del Ertapenem.

Se demostró un aumento en la prevalencia de las bacteremias por *Pseudomonas* en el grupo dos (este grupo corresponde al período de tiempo de abril del 2006 a marzo del 2007), en comparación con el grupo uno, (que corresponde el período de tiempo de abril 2000 a marzo del 2007). Estos resultados nos demuestran que, con el paso de los años, ha habido un incremento en la prevalencia de infección en el torrente sanguíneo por *Pseudomonas*, con un valor de P significativa ($P = 0.035$).

Por otro lado, no se comprobó que existiera un cambio en la susceptibilidad de la *Pseudomonas aeruginosa*, tanto en el grupo uno como en el grupo dos hay un porcentaje similar de cepas resistentes (50 % vs. 55%) con una P que no alcanza la significancia estadística ($P = 0.56$). Esta situación nos hace pensar, que el efecto que estamos midiendo en relación al aumento de la prevalencia de bacteremias nosocomiales es un efecto directo del Ertapenem. Debido a que el Ertapenem carece de eficacia contra *Pseudomonas*, de manera directa solo puede

elevar la prevalencia de dicho germen pues al tener actividad contra otro tipo de bacterias, acabaría con éstas y fomentaría un entorno en donde de manera selectiva sobreviviría *Pseudomonas*. Tan sólo en combinación con otros factores y con base en lo descrito en otros estudios, en donde se ha demostrado que el empleo de carbapenémicos es un factor de riesgo para el desarrollo de *Pseudomonas* resistente a Imipenem, suponíamos que su uso contribuiría a la génesis de una cepa con mayor resistencia a carbapenémicos. Sin embargo, de haber demostrado esto último, hubiéramos tenido que explicar la probable participación de otros co- factores que hubieran contribuido a la creación de una cepa de *Pseudomonas* resistente y no podríamos valorar los resultados como efecto directo del Ertapenem.

Debemos entender que el uso de un antibiótico con un espectro limitado, contribuye a un aumento en la frecuencia de bacterias resistentes, no solo por el mecanismo de presión selectiva antes descrito, sino porque nos obliga a utilizar antibióticos de espectro más amplio, que finalmente generaran mayor resistencia. De igual forma, hay que hacer notar que, contrario a lo sugerido por la literatura médica clásica, también los antibióticos de espectro limitado deben vigilarse pues ejercen efectos que cambian la flora.

De haber encontrado un escenario que demostrara tanto un aumento en la prevalencia de las bacteremias nosocomiales por *Pseudomonas*, como un incremento en la resistencia de estos gérmenes a carbapenémicos, habríamos tenido que valorar otros factores que hubieran podido contribuir al cambio en la

sensibilidad de la *Pseudomonas*, pues como se explicó anteriormente, éste no hubiera sido un efecto directo del Ertapenem, sino más bien, del uso cada vez más frecuente de antibióticos de amplio espectro como: Meropenem y Piperacilina-Tazobactam.

Finalmente, es necesario mencionar que debemos considerar el incremento en la prevalencia, como un primer indicador de un aumento en la resistencia antibiótica.

10.- CONCLUSIONES

- 1.- En este estudio se demostró que existe un aumento en la prevalencia de las bacteremias nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2.- El aumento en la prevalencia de las bacteremias nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* se consideró un efecto directo del uso del Ertapenem.
- 3.- No se comprobó un cambio en la susceptibilidad de la *Pseudomonas aeruginosa* como resultado del empleo del Ertapenem.
- 4.- El uso de un antibiótico de espectro limitado también puede contribuir a un cambio en la flora nosocomial.
- 5.- El incremento en la prevalencia debe ser considerado como el primer paso hacia la resistencia.
- 6.- Con base en estos resultados, se sugiere implementar un "Comité de Vigilancia" hospitalaria para el uso de antibióticos, pues queda claro que el uso de antimicrobianos de espectro limitado ocasiona un cambio en la flora nosocomial, y ésto de manera indirecta, nos llevara a emplear, eventualmente, antibióticos de amplio espectro que generen un aumento en la resistencia.

Por lo tanto, dicho Comité tendría como objetivo fundamental, fomentar el uso responsable de los antibióticos en el Centro Médico ABC y detectar de manera temprana focos de alarma, donde se estuvieran empleando de forma excesiva ciertos antimicrobianos. Debemos entender que, de perpetuarse esta situación, se estaría fomentando una práctica médica que conlleva a un cambio en la flora nosocomial, con las repercusiones consecuentes en relación a la prevalencia de gérmenes más patógenos, de más difícil erradicación y con mayor morbi- mortalidad.