



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



Prevalencia de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y
resistencia antimicrobiana en el Hospital General de México
en el periodo 2010-2011

TESIS QUE
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA

PRESENTA
Dr Marco Arturo Montell García

ASESOR DE TESIS
Dr. César Rivera Benítez

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

27/07/2012



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 AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Dr Marco Arturo Montell García

ASESOR DE TESIS
Dr. César Rivera Benítez
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Agradecimientos

Al Hospital General de México sitio de curación y de muerte, gran lugar de aprendizaje médico.

A todos los pacientes que he tenido oportunidad de tratar en estos dos años por todas las enseñanzas médicas y no médicas que me han aportado.

A todos los médicos de base del servicio de infectología del Hospital General de México por sus enseñanzas, en particular al Dr César Rivera por su constante preocupación por nuestro aprendizaje.

A mi esposa Mariana Cortina por su apoyo y cariño a lo largo de estos arduos años de residencia.

A mis padres fuente de inspiración para mis quehaceres humanitarios.

Al personal del laboratorio de microbiología de nuestro hospital quienes contribuyeron con su trabajo a los datos que se presentan en este estudio.

A mis compañeros residentes por su agradable compañía en esta empresa.

ÍNDICE

I.-MARCO TEÓRICO.....	6-11
II.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
III.-JUSTIFICACIÓN.....	12
IV OBJETIVOS.....	12
V.-DISEÑO DEL ESTUDIO.....	12
VI.-MATERIALES Y MÉTODO.....	13
VII.-RESULTADOS.....	14-20
VIII.-DISCUSIÓN.....	21-22
IX.-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	22
X.-BIBLIOGRAFÍA.....	23-24

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes retos de la medicina en la actualidad son las infecciones con incidencia creciente por bacterias multi drogo resistentes, aunado a la escasez de nuevos antibióticos que las puedan combatir efectivamente.

Una de las bacterias que mejor ejemplifica esta situación es *Pseudomonas aeruginosa*, bacilo Gram negativo altamente virulento, causa frecuente de sepsis de origen nosocomial. En los últimos años se ha venido reportando en la literatura mundial un claro incremento en la incidencia de *Pseudomonas* multirresistente, definida como la resistencia a 3 o más grupos de antibióticos, lo anterior favorecido por la gran capacidad adaptativa de esta bacteria, la cual posee múltiples mecanismos de resistencia hacia los antibióticos. Existen en la actualidad pocas opciones terapéuticas para las bacterias multirresistentes, representando una verdadera amenaza para la vida de los pacientes, además de incrementar importantemente los días de estancia hospitalaria y los costos asociados al cuidado de la salud. Por ello es fundamental que cada centro hospitalario cuente con una estadística sobre las resistencias prevalentes de las diferentes bacterias, de modo que sea posible el inicio temprano de una terapia antimicrobiana empírica adecuada.

El presente estudio tiene como objetivo principal describir las resistencias existentes en *Pseudomonas aeruginosa* a los diferentes antibióticos en el Hospital General de México en los últimos 2 años.

I

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria Gram negativa altamente virulenta, asociada con un amplio espectro de infecciones, la mayor parte de ellas de origen nosocomial, afecta especialmente a individuos inmuno suprimidos y a pacientes críticos, se suele asociar a infecciones relacionadas con dispositivos invasivos como es el caso de neumonías asociadas a ventilador.

Pseudomonas aeruginosa se encuentra ampliamente distribuida en el medio ambiente, coloniza especialmente sitios con alta humedad, su habilidad de formar biofilms le confiere la capacidad de permanecer por largo tiempo en los sitios que coloniza.

En los últimos años se ha incrementado importantemente la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa*, lo cual ha empeorado el ya ominoso pronóstico de las infecciones por esta bacteria. No existe en la actualidad un consenso sobre la definición de multidrogo resistencia(MDR), pero en general se acepta como la resistencia a tres o más clases de antibióticos.

El incremento en las tasas de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* es alarmante dado que las nuevas opciones de terapia antimicrobiana son escasas, la resistencia a carbapenémicos, grupo de antibióticos que por mucho tiempo constituyó una buena opción de tratamiento para esta bacteria, va en aumento, en revisiones recientes se ha reportado hasta un 27% de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en neumonías asociadas a ventilador¹, en algunos lugares como Grecia la tasa de resistencia a carbapenémicos entre cepas de *Pseudomonas* aisladas en unidades de cuidados intensivos, es de hasta un 85%².

En nuestro país existe poca literatura sobre la incidencia de *Pseudomonas* MDR, en un estudio reciente llevado a cabo en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz se reportó un 26% de resistencia a Imipenem en las *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de las quemaduras de 35 pacientes³. En otro estudio del 2006 del Hospital Infantil de México se reporta un 30% de resistencia a carbapenémicos en 108 hemo cultivos con crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa*.⁴

Otra revisión reciente reporta una prevalencia de resistencia a Imipenem de 43% y a Pipracilina/tazobactam de 28% entre cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en México⁵

Se ha documentado que la infección por *Pseudomonas aeruginosa* MDR se asocia con un incremento en la mortalidad de hasta tres veces, incremento en el riesgo de bacteriemia de hasta nueve veces y una duplicación en el tiempo de estancia intrahospitalaria con el consecuente incremento en los costos de hospitalización⁶.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Pseudomonas posee diversos mecanismos de resistencia a antimicrobianos, estos pueden ser divididos en intrínsecos y adquiridos, entre los intrínsecos se encuentra la impermeabilidad relativa de su membrana celular, la cual es de 12-100 veces menos permeable que la membrana celular de E.Coli, lo anterior está dado por el reducido número de porinas que permiten el paso de moléculas con peso molecular elevado, siendo la mayoría de sus porinas impermeables a moléculas grandes.

Otro de los mecanismos importantes de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* es la presencia de enzimas en el espacio periplásmico que destruyen a los β lactámicos. Las β lactamasas que hidrolizan a los carbapenémicos se conocen genéricamente como carbapenemasas, se clasifican en A, B y D según su estructura química, estas pueden ser cromosómicas o adquiridas, las cromosómicas son responsables de la resistencia intrínseca a los carbapenémicos por algunas especies bacterianas, como *Stenotrophomonas maltophilia*. Las β lactamasas adquiridas son de una amplia variedad, pueden ser o no transferibles y esto se puede lograr a través de cromosomas o plásmidos, un grupo de estas enzimas descrito recientemente y que están adquiriendo una relevancia cada vez mayor debido a su rápida diseminación son las KPC(carbapenemasas), llamadas así por su origen en *Klebsiella pneumoniae*.

Las β lactamasas del tipo AmpC son las más frecuentemente expresadas por *Pseudomonas*, están tienen la propiedad de incrementar su expresión ante la exposición a diversos antibióticos.

Entre las carbapenemasas VIM-2 que pertenece a la clase B es la que se ha encontrado expresada con mayor frecuencia en *Pseudomonas aeruginosa*⁷, las carbapenemasas de clase B tiene la propiedad de no ser inhibidas por inhibidores de β lactamasas.

Otro mecanismo de resistencia es la mutación en OprD, gen que codifica a la porina del mismo nombre, esta es una proteína transmembrana que funciona como transportador de los carbapenémicos hacia el espacio periplásmico donde se encuentran las proteínas de unión a penicilina, sitio de acción de los

carbapenémicos. La mutación en OprD confiere resistencia a Imipenem y parcial a otros carbapenémicos ya que estos tienen otras vías de entrada al espacio periplásmico diferentes a OprD la cual es la única vía de entrada para el imipenem⁸.

La diferente afinidad de los carbapenémicos a las diferentes PBP (proteínas de unión a penicilina por sus siglas en inglés) determina también el patrón de susceptibilidad de diferentes bacterias, así, la resistencia de los *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (SAMR) está dada por la baja afinidad de los carbapenémicos a PBP-2 que estos tienen, algo similar vale para *E. faecium* que suele presentar resistencia a carbapenémicos, dada por la baja afinidad de PBP-5

Pseudomonas aeruginosa presenta además otros mecanismos de resistencia a diferentes fármacos entre los cuales se encuentran bombas de eflujo, de estas la más importante en *Pseudomonas* es MexAB-OprM, la sobre expresión de esta bomba de expulsión determina resistencia a quinolonas, penicilinas, cefalosporinas e incremento de las CMI para meropenem y doripenem⁹.

La resistencia a aminoglucósidos se encuentra dada por enzimas modificadoras de aminoglucósidos, la más común de las cuales es la acetil transferasa, esta modificación disminuye la capacidad del aminoglucósido de unirse al ribosoma bacteriano¹⁰.

La amikacina es el aminoglucósido menos vulnerable a estos mecanismos ya que requiere de varias enzimas para su inactivación. Se han descrito algunos cassettes de genes que codifican resistencias para aminoglucósidos en ocasiones parte de los mismos cassettes que codifican para β lactamasas, lo cual explica la corresponsabilidad.

La resistencia a quinolonas se puede dar por mutaciones en la DNA girasa. La resistencia a colistin es rara y se ha descrito principalmente en pacientes con fibrosis quística que han recibido colistin nebulizado¹¹, modificaciones estructurales en proteínas de la membrana externa son responsables de alta resistencia al colistin

TRATAMIENTO

Dentro de los antibióticos que presentan sensibilidad para *Pseudomonas aeruginosa* se encuentran los siguientes:

Cefalosporinas: las cefalosporinas que presentan espectro para *Pseudomonas aeruginosa* son cefepime y ceftazidima, en infecciones graves se recomienda administrar la dosis máxima que para ambos medicamentos corresponde a 2g IV c/8 horas.

Penicilinas anti *Pseudomonas*: Piperacilina/tazobactam y Ticarcilina/clavulanato son las penicilinas anti *Pseudomonas* que existen en la actualidad, se recomienda utilizarlas a sus dosis máximas: 4.5g IV c/6 horas para Piperacilina/tazobactam y 3.1g IV c/4 horas para Ticarcilina/clavulanato, en algunos lugares la sensibilidad de *Pseudomonas* para Piperacilina/tazobactam es incluso mejor que para carbapenémicos.

Carbapenémicos: Imipenem, meropenem y doripenem son los carbapenémicos con actividad anti *Pseudomonas* que existen en la actualidad, de ellos doripenem es el que mejor espectro tiene para *Pseudomonas*, seguido de meropenem.

Quinolonas: ciprofloxacino es la quinolona con mejor espectro para *Pseudomonas*, seguida de levofloxacino.

Aminoglucósidos: dentro de estos amikacina es el que muestra mejor espectro para *Pseudomonas*.

Colistin: conocido también como polimixina E, es un antibiótico catiónico que se dejó de utilizar hace varios años debido a sus efectos secundarios de nefrotoxicidad y actualmente está teniendo un nuevo auge debido a que es una de las pocas opciones antimicrobianas para bacilos Gram negativos multi drogoresistentes, la presentación más comúnmente utilizada es colistimetato, su forma de acción es a través de interacción con los lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular, desplazando competitivamente calcio y magnesio de la superficie externa de la membrana, lo cual modifica las propiedades tensoactivas de la membrana ocasionando su lisis y muerte celular. La dosis recomendada es de 2.5mg/kg-5mg/kg/día, dividido en 2-4 veces al día. Existen diversos estudios en los que se avala su efectividad contra *Pseudomonas* utilizado tanto en tratamiento combinado como en monoterapia. El principal efecto secundario es nefrotoxicidad, la cual en diversas series se ha reportado con una incidencia del 0-36%, otro efecto secundario que puede llegar a presentarse por colistin es neurotoxicidad, la cual se ha reportado en aproximadamente un 7% de los pacientes a quienes se les administra, la manifestación más frecuente es de parestesias, presentándose más raramente vértigo, ataxia o bloqueo neuromuscular¹². La incidencia de resistencia al colistin es muy baja, sin embargo en sitios en los que se ha utilizado frecuentemente se ha reportado desarrollo de resistencia de hasta un 5%.

La combinación de 2 antimicrobianos de diferente clase ha sido un tema controversial en los últimos años, los argumentos a favor incluyen la potencialidad de sinergismo, así como aumentar las posibilidades de que la bacteria sea susceptible a uno de los dos fármacos en los casos de bacterias multirresistentes. Entre los argumentos en contra se encuentran un mayor costo y un incremento en

los efectos adversos, al menos 2 meta análisis han sido publicados sin resolver la pregunta de si los beneficios son mayores a los riesgos, el primero de ellos evaluó a 64 estudios clínicos aleatorizados combinando β lactámico como monoterapia versus biterapia con β lactámico y aminoglucósido en más de 7500 pacientes inmunocompetentes con infecciones severas, 426 de ellos, infectados con *Pseudomonas aeruginosa*, la terapia combinada no ofreció ventajas en sobrevida y se asoció con un mayor riesgo de nefrotoxicidad que la monoterapia¹³. Un segundo metanálisis evaluó 17 estudios, solo 2 de ellos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con bacteriemia por Gram(-), las tasas de mortalidad se vieron significativamente disminuidas en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* en los que se utilizó terapia combinada pero no en el resto de la población¹⁴. La información de ensayos clínicos y estudios in vitro con respecto a la prevención de resistencias en esta bacteria con el uso de terapia combinada es escasa y no concluyente.

Se ha demostrado in vitro en diferentes estudios el sinergismo que puede darse entre aminoglucósidos y β lactámicos en contra de cepas de *P. aeruginosa* resistentes, en un estudio reciente se demostró que las combinaciones con mejor sinergismo in vitro para *P. aeruginosa* resistentes eran las de ceftazidima-tobramicina y piperacilina/tazobactam-tobramicina¹⁵.

Las siguientes combinaciones de antimicrobianos han demostrado también tener sinergismo en contra de cepas de *P. aeruginosa* resistentes: fluoroquinolona más ceftazidima o cefepime¹⁶, colistin y ceftazidima¹⁷, colistin y rifampicina¹⁸.

Las anteriores combinaciones no cuentan por el momento con ensayos clínicos que hagan válidos en la práctica los hallazgos in vitro.

En opinión de expertos la terapia combinada se debería utilizar cuando la sospecha de multirresistencia es alta así como en pacientes con neutropenia y fiebre o en aquellos con sepsis severa o choque séptico y en aquellos con infecciones severas como neumonía, endocarditis o meningitis, una vez que se tenga reportada la susceptibilidad es aceptable el tratamiento con un solo antibiótico.

Existe cierta experiencia con el uso de antibióticos aerolizados para el manejo de infecciones de tracto respiratorio por *Pseudomonas aeruginosa*, en particular en el contexto de fibrosis quística, uno de los que se ha empleado más ampliamente es la tobramicina, existen estudios en los que se demuestra erradicación bacteriana en tracto respiratorio con tobramicina inhalada^{19, 20}.

El colistin inhalado se ha utilizado con éxito en el manejo de pacientes con neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*, ha demostrado tener gran eficacia en

aquellos que no muestran una adecuada respuesta al colistín intravenoso, en un estudio de Singapur se utilizó colistín inhalado como monoterapia en el tratamiento de 21 pacientes con neumonía por *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* multidrogosresistentes, de modo global la tasa de respuesta microbiológica fue de 57% y 86% respectivamente²¹. La dosis que se ha utilizado en las series de casos reportados es generalmente de 1-2 millones de UI(33-66mg) tres a cuatro veces al día. Sin embargo al momento son necesarios más estudios clínicos que apoyen el uso de estos antimicrobianos en la práctica clínica.

Una estrategia que se está estudiando en la actualidad es utilizar β lactámicos en infusión, dado que la actividad bactericida de estos es tiempo dependiente, existe una relación directamente proporcional entre su efectividad y el tiempo que las concentraciones séricas exceden la concentración mínima inhibitoria(CIM) durante el intervalo de aplicación.

En un estudio reciente se evaluó la efectividad de Piperacilina/tazobactam en pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* comparando 2 regímenes de administración: 3.375mg IV administrados en 30 minutos cada 4 a 6 horas vs 3.375mg IV en infusión para 4 hrs cada 8 hrs, aquellos pacientes con un puntaje de APACHE II de 17 o más que recibieron la antibiótico terapia en modalidad de infusión extendida tuvieron una menor mortalidad(12.2% vs 31.6%, P=.04) y estancias hospitalarias más cortas comparados con aquellos que recibieron antibiótico terapia intermitente(21 días vs 38 días, P=.02)²².

II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General de México es un hospital de tercer nivel que cuenta con 1008 camas censables y que brinda atención con más de 40 especialidades incluyendo médicas y quirúrgicas, 8 Unidades de Terapia Intensiva y que atiende a población proveniente de todo el país.

Pseudomonas aeruginosa al igual que en otros lugares del mundo, representa una bacteria que afecta principalmente a pacientes inmuno suprimidos y pacientes con largas estancias hospitalarias y representa un grave problema especialmente en los pacientes críticos.

III

JUSTIFICACIÓN

La presencia de *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente representa un grave problema, se encuentra implicada en muchas de las infecciones nosocomiales de nuestro hospital, aumentando importantemente la mortalidad de aquellos pacientes que la padecen y prolongando el tiempo de estancia hospitalaria, por lo tanto es de primordial importancia conocer la epidemiología local de nuestro hospital en cuanto al patrón de resistencias de nuestras cepas de *Pseudomonas* y los sitios anatómicos en que se aísla con mayor frecuencia, para que con base en ello sea posible iniciar un tratamiento empírico adecuado y mejorar el pronóstico de los pacientes.

IV

OBJETIVOS

GENERAL: Conocer la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* y el patrón de resistencia antimicrobiana de las cepas existentes en el Hospital General de México.

ESPECÍFICOS : Describir la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los diferentes servicios del Hospital General de México y los sitios anatómicos más frecuentes de aislamiento de esta bacteria.

V

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de Estudio

Retrospectivo, Descriptivo, Observacional.

VI**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se revisaron los reportes de aislamientos de microorganismos del Departamento de bacteriología del Hospital General de México del 1 de Enero 2010 al 31 de Diciembre 2011 y de estos se seleccionaron aquellos correspondientes a *Pseudomonas aeruginosa*, se analizaron los datos correspondientes a resistencias a antimicrobianos, sitio de infección y prevalencia por servicios de este microorganismo.

La identificación microbiológica se realizó a través de sistema automatizado Microscan con equipo walkaway 96(Siemens), los puntos de corte para determinar sensibilidad o resistencia que se utilizaron en las cepas estudiadas tienen como base las recomendaciones de CLSI 2009, aquellas cepas reportadas con sensibilidad intermedia se tomaron como resistentes ya que esta es la conducta que se debe tener en la clínica, para prevenir fallas al tratamiento.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital General de México.

TIEMPO

Del 1 de Enero 2010 al 31 de Diciembre 2011.

POBLACIÓN

Aislamientos de cultivos realizados en pacientes hospitalizados que presentan infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* el Hospital General de México en el período de estudio.

INTERVENCIONES

Ninguna

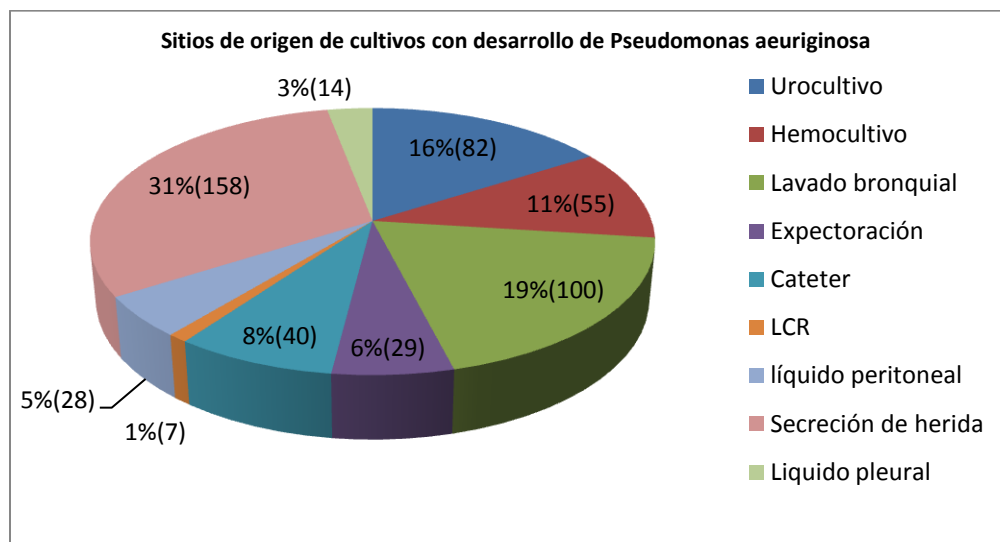
CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Aislamientos de cultivos con desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa* realizados a pacientes del Hospital General de México en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero 2010 al 31 de Diciembre 2011.

VII RESULTADOS

Se identificaron un total de 513 cultivos con desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo del 1 de Enero 2010 al 31 de Diciembre 2011. En el **gráfico 1** se puede identificar la distribución de estos cultivos en cuanto al sitio del que fueron tomados.

Gráfico 1.- Sitios de origen de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, se especifica el porcentaje del total de cultivos con desarrollo de esta bacteria y entre paréntesis el número de cultivos de cada sitio que desarrollaron *Pseudomonas aeruginosa*



Del total de cultivos de cada sitio anatómico en que se desarrolló *Pseudomonas aeruginosa* los porcentajes correspondientes a *Pseudomonas aeruginosa* fueron los siguientes: lavado bronquial con un 12%, líquido de diálisis con un 8%, seguidos de: herida quirúrgica con un 6%, punta de catéter un 5% y urocultivo un 3%, lo anterior se representa en el **gráfico 2**.

Gráfico 2.- Se representa el porcentaje de cultivos de los diferentes sitios en que se aisló *Pseudomonas aeruginosa*.

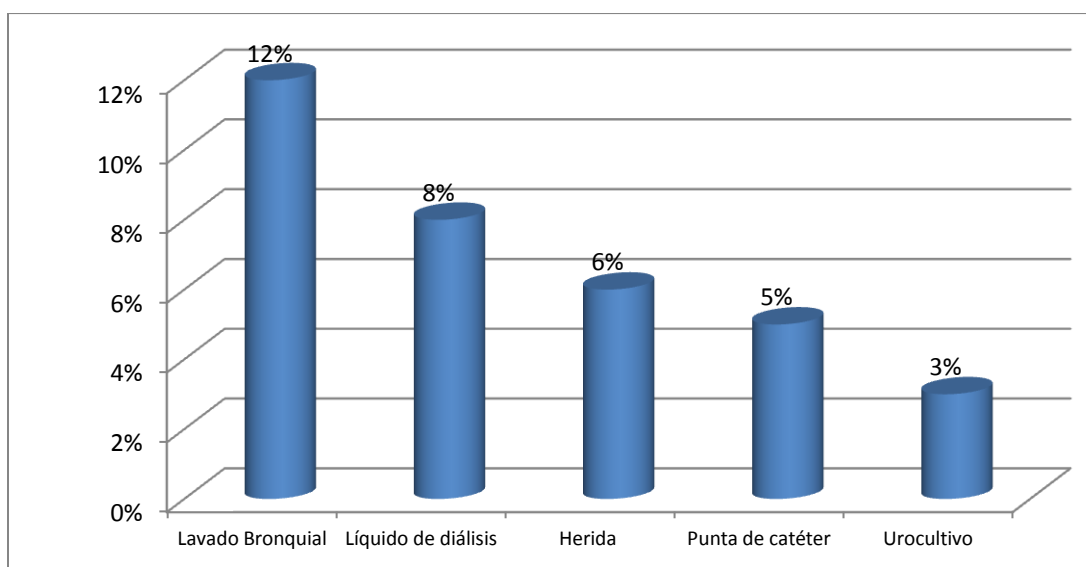
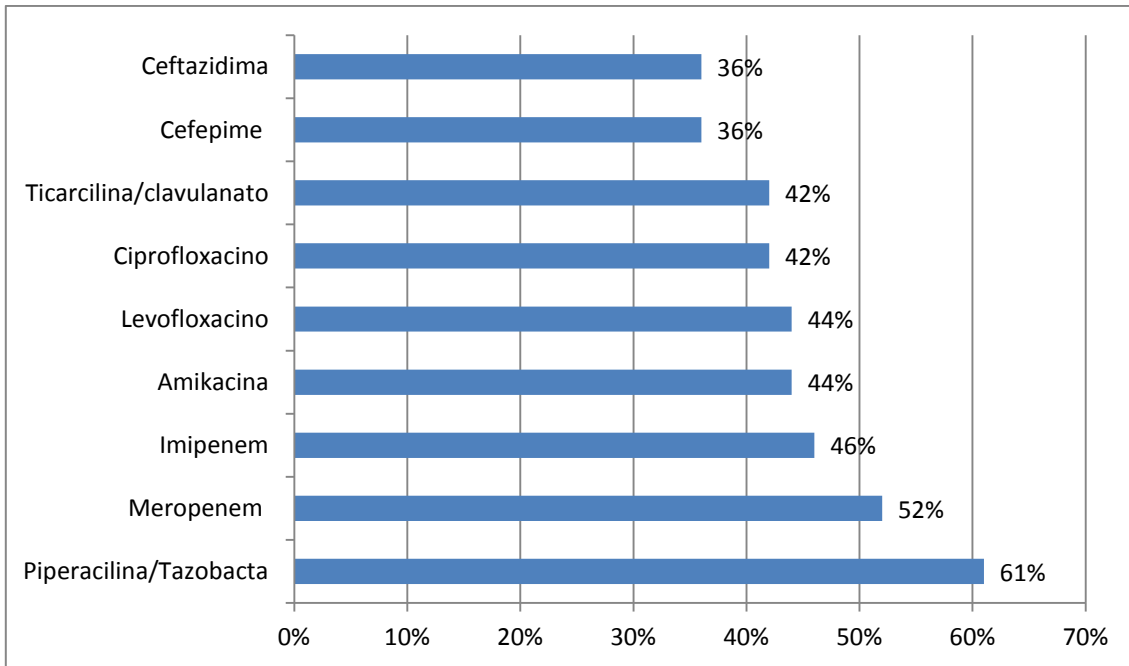


Gráfico 3.- Se muestra la sensibilidad de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México en los últimos dos años a los principales antibióticos con espectro de actividad contra *Pseudomonas*.



En cuanto a la sensibilidad a los diferentes antibióticos de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en nuestro hospital, se encontró que Piperacilina/Tazobactam es el antibiótico con mayor sensibilidad, con un 61%, seguido de Meropenem con un 52%, Imipenem con un 46%, Amikacina y Levofloxacina con un 44% de sensibilidad, Ticarcilina/clavulanato y Ciprofloxacino con un 42% y por último Cefepime con una sensibilidad del 36%, lo anterior se ilustra en el **gráfico 3**. En la **tabla 1** se resumen las diferencias en cuanto a sensibilidades a los diferentes antibióticos de las cepas aisladas en 2010 y 2011.

Gráfico 4.- Sensibilidades a Meropenem de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México en los últimos dos años.

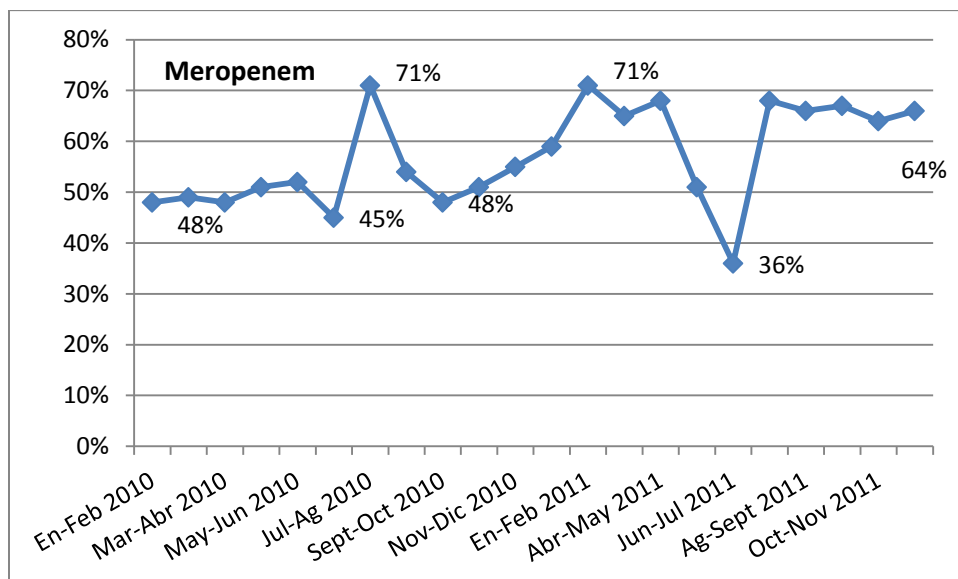
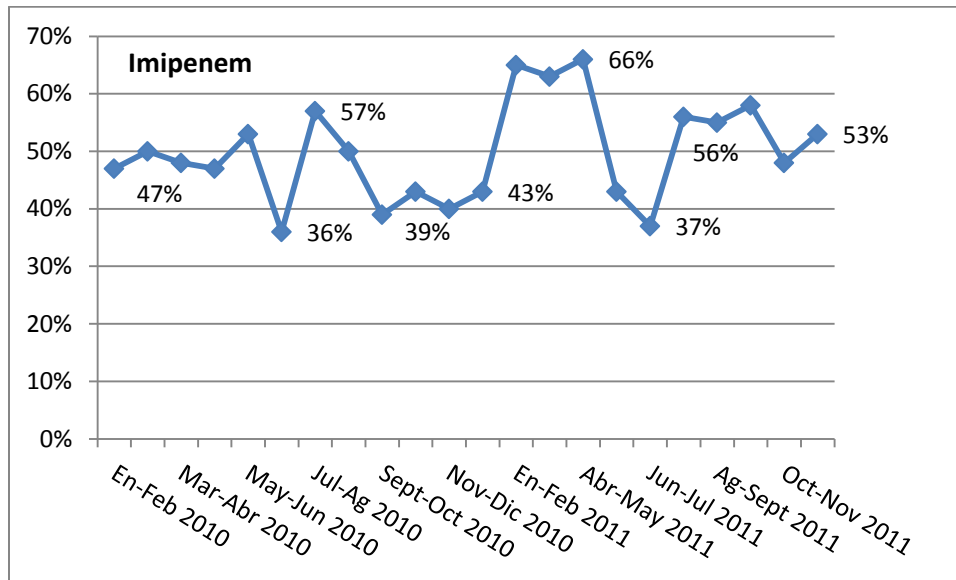


Gráfico 5.- Sensibilidades a Imipenem de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México en los últimos dos años.



En los **gráficos 4-9** se ilustra el comportamiento de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en los últimos dos años en el Hospital General de México en cuanto a modificaciones en su sensibilidad a los diferentes antibióticos a lo largo del tiempo.

Gráfico 6.- Sensibilidades a Cefepime de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México en los últimos dos años.

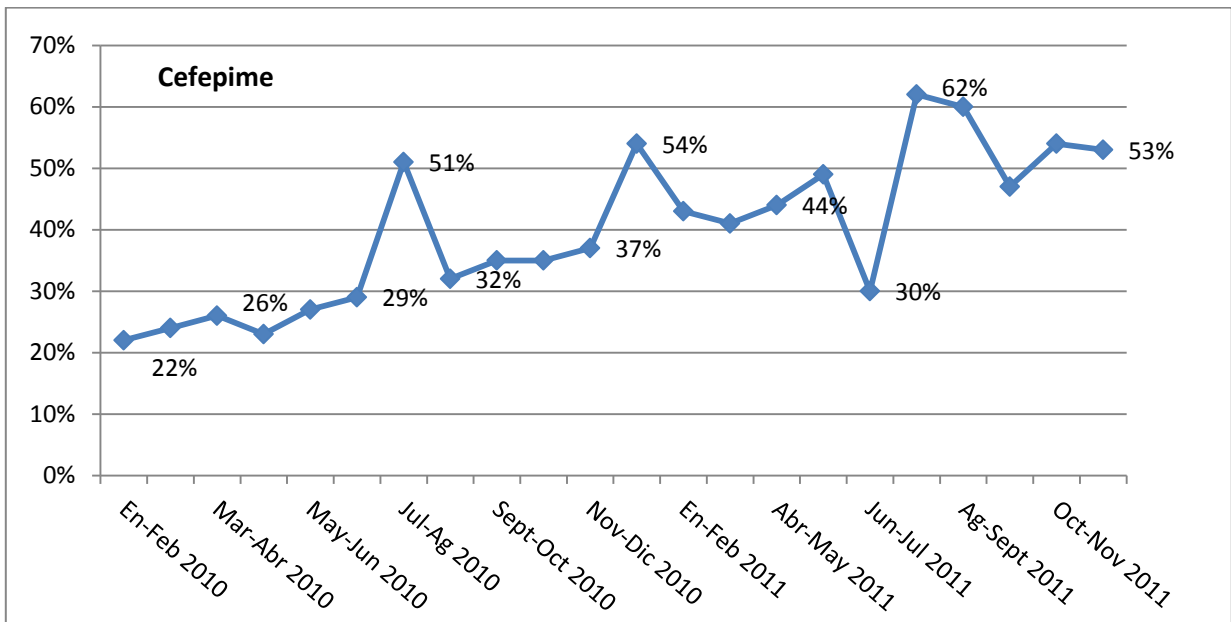


Gráfico 7.- Sensibilidades a Amikacina de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México en los últimos dos años.

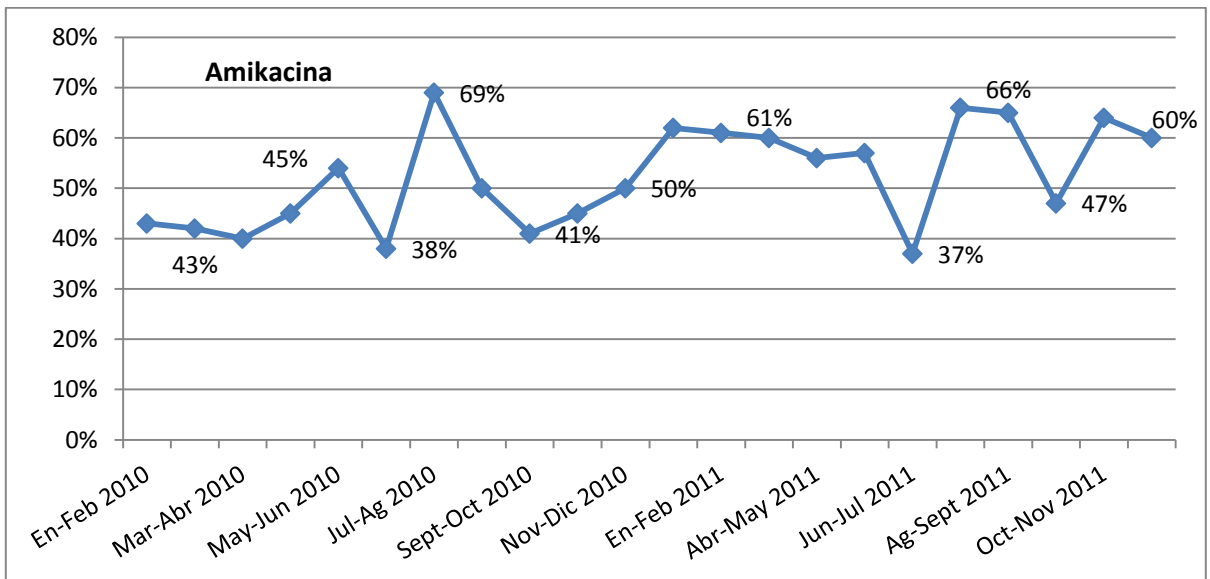


Gráfico 8.- Sensibilidades a Piperacilina/tazobactam de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México en los últimos dos años.

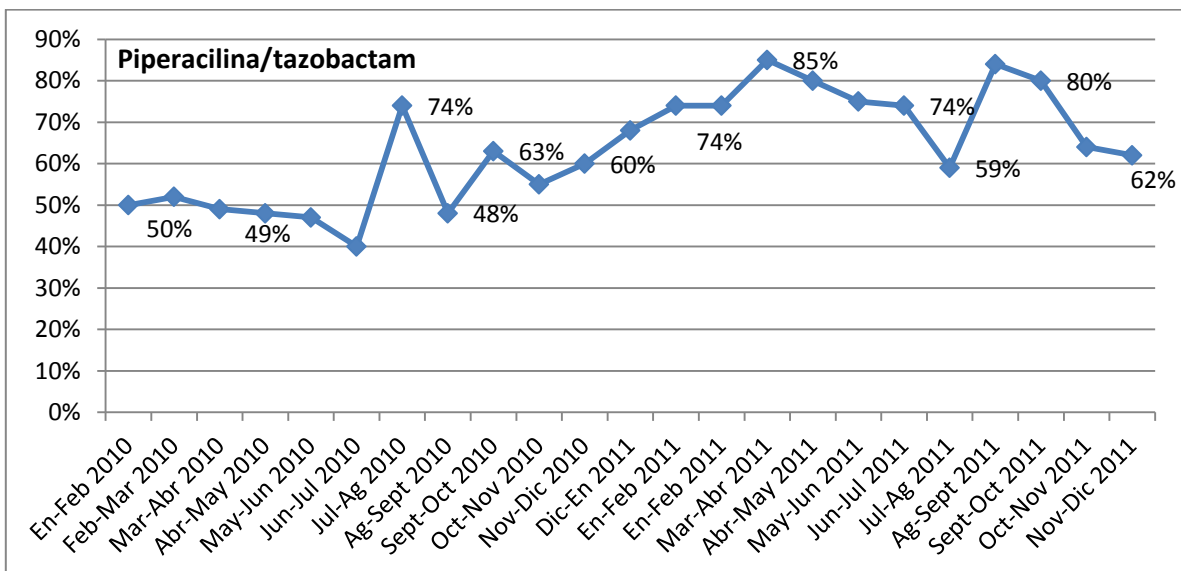
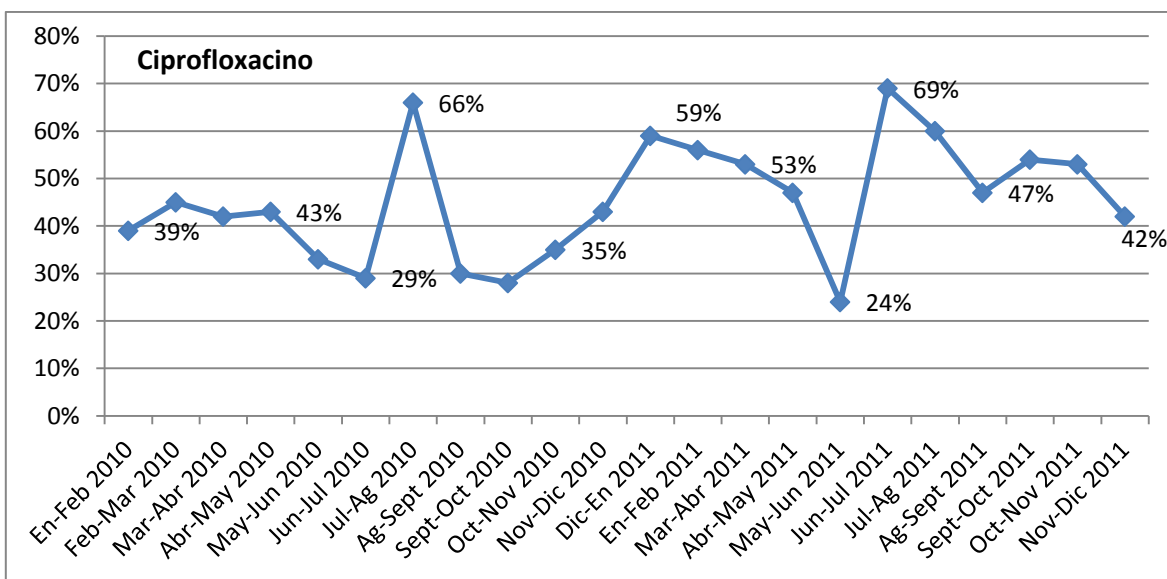


Gráfico 9.- Sensibilidades a Ciprofloxacino de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital General de México en los últimos dos años.



Se realizó prueba de X^2 comparando las sensibilidades a antibióticos de 2010 y 2011, los resultado se muestran en la **tabla 2**.

TABLA 1

Tabla 1.-Se muestran las sensibilidades en forma global para los diferentes antibióticos con espectro de acción para *Pseudomonas*, de las cepas aisladas en los años 2010 y 2012, entre paréntesis se indica el total de aislamientos.

Antibiótico	2010(269)	2011(244)
Amikacina	48%(129)	52%(127)
Meropenem	48%(129)	61%(149)
Imipenem	46%(124)	49%(120)
Piperacilina/tazobactam	54%(145)	74%(181)
Cefepime	28%(75)	49%(120)
Ciprofloxacino	41%(110)	46%(112)
Ceftazidima	34%(91)	37%(90)

En los **gráficos 10-12** se ilustra el porcentaje que representan los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de diferentes sitios de los principales servicios del Hospital General de México en que se realizaron estos aislamientos.

Gráfico 10.- Se muestra la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos de lavados bronquiales realizados en los principales servicios en que se lleva a cabo este procedimiento.

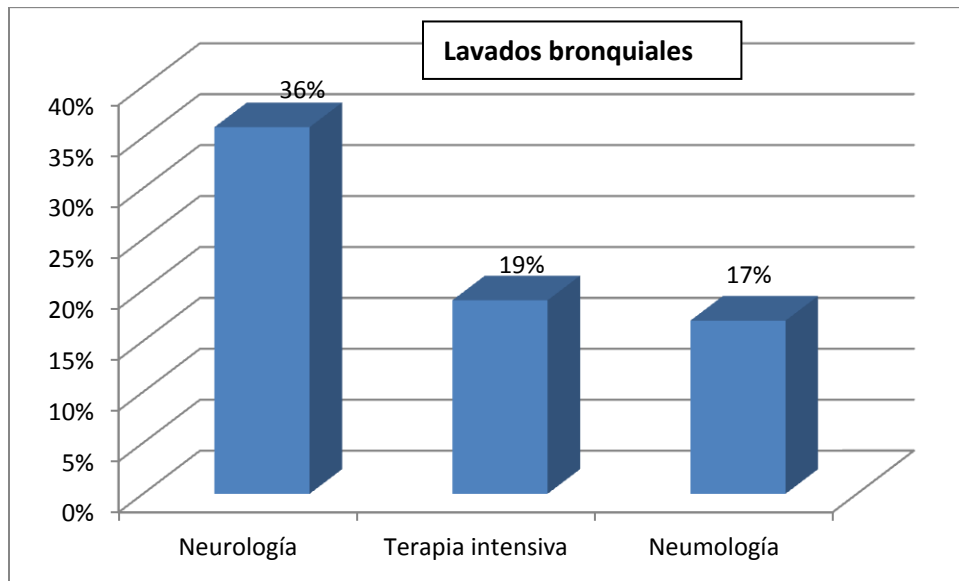


Gráfico 11.- Se muestra la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los urocultivos realizados en diferentes servicios del Hospital General de México.

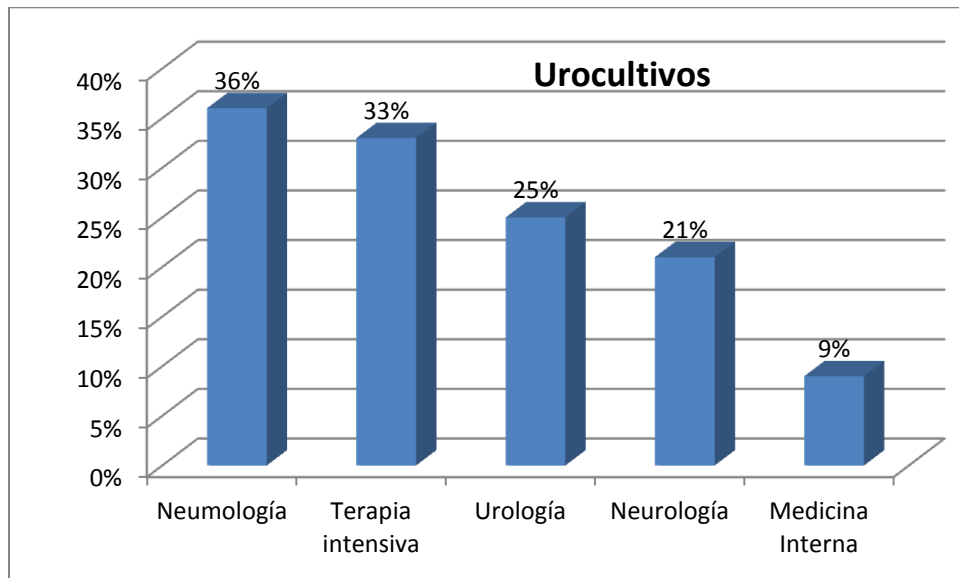


Gráfico 12.- Se muestra la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos de herida quirúrgica realizados en diferentes servicios del Hospital General de México.

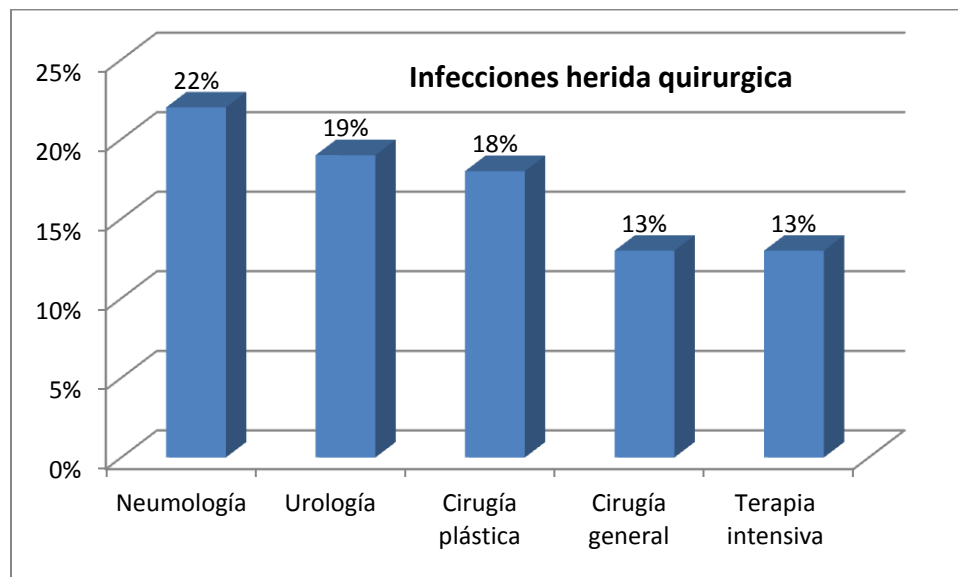


TABLA 2

Se muestra el valor de P obtenidas por X^2 de la comparación de las sensibilidades de *Pseudomonas aeruginosa* en 2010 y 2011 para los diferentes antibióticos

Antibiótico	P
Amikacina	<0.001
Piperacilina/tazobactam	<0.001
Cefepime	<0.001
Meropenem	<0.05
Imipenem	0.48
Ciprofloxacina	1.3
Ceftazidima	0.5

VIII DISCUSIÓN

La prevalencia encontrada en nuestro hospital de resistencia a los diferentes antibióticos es superior a lo reportado en la literatura para nuestro país, Ortiz y cols³ y Morales y cols⁴ en 2009 y 2006 respectivamente reportan prevalencias de resistencias a Imipenem en México entre 23% y 43%. En el Hospital General de México la resistencia encontrada para este fármaco es de 64%, este dato es muy similar a la resistencia encontrada a carbapenémicos en un estudio realizado hace 2 años por el autor de esta tesis en el Centro Médico ABC, hospital privado de la ciudad de México (dato no publicado).

Concordante con lo reportado en la literatura mundial la resistencia a Meropenem es menor que la reportada a Imipenem⁸, el carbapenémico más potente contra *Pseudomonas*: Doripenem, no se encuentra dentro de los antibióticos disponibles en nuestro hospital, razón por la cual no es incluido en el presente estudio.

Similar a lo reportado en algunos estudios de la literatura mundial, en el caso de nuestro hospital Piperacilina/Tazobactam presenta una mejor sensibilidad para *Pseudomonas* que los carbapenémicos, con una sensibilidad del 62%. Colistin que es un medicamento cada vez más utilizado en los casos de *Pseudomonas* multirresistentes, es también utilizado con frecuencia en nuestro hospital. Actualmente no se realiza determinación de resistencias a colistin en nuestro hospital, motivo por el cual no se reportan en el presente estudio.

La resistencia a carbapenémicos está aún por debajo de las cifras más altas reportadas en algunos países como Grecia con un 85%.

Contrario a lo mencionado en la literatura mundial sobre el constante incremento de resistencias en *Pseudomonas aeruginosa* a los diferentes antibióticos, en nuestro hospital parece suceder lo contrario, la resistencia a los diferentes antibióticos con espectro anti *Pseudomonas*, parece haber mejorado en forma global en el año 2011 con respecto al 2010, como se puede observar en la sección de resultados al hacer prueba de X^2 para determinar la significancia estadística de estos resultados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la mejoría en sensibilidad a antibióticos, en los casos de Meropenem, Piperacilina/Tazobactam, Cefepime y Amikacina no fue así para Imipenem, Ciprofloxacino y Ceftazidima, llama la atención que los últimos 2 fármacos son fármacos que no se encuentran restringidos en nuestro hospital. La mejoría en la sensibilidad a los fármacos restringidos seguramente está relacionado a una adecuada directriz por el servicio de infectología en el manejo de estos antibióticos, en el caso de Imipenem que mostró una diferencia no significativa estadísticamente, podría explicarse porque este es probablemente el medicamento anti *Pseudomonas* más utilizado en este sitio, en muchas ocasiones empíricamente en casos como neumonía nosocomial y sepsis abdominal, además de que en muchas ocasiones se llegan a autorizar antibióticos por personal administrativo con esta facultad que no tienen los conocimientos infectológicos adecuados.

A la mejoría en la sensibilidad a antimicrobianos probablemente ha contribuido también la nueva política implementada en nuestro país en Agosto 2010 de restringir la venta de antibióticos únicamente a personas portadoras de receta médica, medida que se espera pueda contribuir importantemente a la disminución de la alta tasa de resistencias antimicrobianas que prevalecen en México.

En cuanto a la prevalencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* por servicio, llama la atención la alta prevalencia que se presenta en el servicio de neumología siendo el servicio con mayor prevalencia tanto en urocultivos como en cultivos de herida con un 36% y 22% respectivamente, en cuanto a prevalencia de *Pseudomonas* en cultivos de lavado bronquial, ocupa el 3er lugar con un 17%, después de neurología y terapia intensiva con un 36% y 19% respectivamente, cabe señalar que el servicio de neumología tiene 6 camas de terapia intensiva en las cuales se concentra la prevalencia de infecciones por *Pseudomonas*, estos datos son de relevancia clínica en el momento de decidir inicio de antibiótico empírico en espera de cultivo.

Una recomendación clínica importante que se puede desprender del presente estudio es el inicio empírico de Piperacilina/tazobactam como antibiótico de elección ante la sospecha de infección por *Pseudomonas*, siendo este el antibiótico con mejor sensibilidad para esta bacteria en nuestro hospital.

Asimismo se puede recomendar con base en los resultados comentados, la cobertura empírica para *Pseudomonas* en los casos de infecciones de vías urinarias(IVU) en los servicios de neumología y terapia intensiva, ya que como se ha mencionado, hasta una tercera parte de los urocultivos de estos servicios presentan desarrollo de *Pseudomonas*. De igual manera se recomienda el inicio empírico de cobertura para *Pseudomonas* en los casos de infección de herida quirúrgica en los servicios de neumología, urología y cirugía plástica, siendo estos los de mayor prevalencia en esta bacteria.

Una desventaja del presente estudio es que la información proporcionada por el laboratorio de bacteriología corresponde únicamente a los desarrollos en los cultivos, no siendo posible distinguir entre aquellos correspondientes a “colonización” o “contaminación”, de aquellos cultivos con evidencia clínica de tener un papel patogénico.

X

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:996-1011.
- 2.- Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47) pii:19045.
- 3.- Ortiz MA, Dominguez J, Aguilera A. Colonización bacteriana y susceptibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* aislada de pacientes quemados infectados del Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz. *Enf Inf Microbiol.* 2009;29:11-19.

- 4.-Morales J, Andrade J. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2006; 63(5).
- 5.-Amábile-Cuevas CF. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(3):126-131.
- 6.-Yehuda C, Troillet N, Karchmer A, Samore M. Health and economic outcome of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med*, 1999;159:1127-1132.
- 7.- Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: an update. *Curr Opin Infect Dis* . 2008 ; 21 (4) : 367 – 371
- 8.- Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez E.,García Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 2):53-64.
- 9.- Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:247-50.
- 10.- Poole K . Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* . 2005 ; 49 (2) : 479 - 487 .
- 11.- Denton M , Kerr K , Mooney L , et al . Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a pediatric cystic fibrosis center . *Pediatr Pulmonol* .2002 ; 34 (4) : 257 - 261 .
- 12.- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1333–41.
- 13.-Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials [published correction appears in *BMJ* 2004;328(7444):88..*BMJ*,2004;328:668
- 14.- Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* . 2004;4:519-527.
- 15.-. Dundar D, Otkun M. In-vitro efficacy of synergistic antibiotic combinations in multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Yonsei Med J* 2010;51:111-116.
- 16.-Fish DN, Choi MK, Jung R. Synergic activity of cephalosporins plus fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* with resistance to one or both drugs. *J antimicrob Chemother* 2002;50:1045-1049.
- 17.-Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD,Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* . 2003;47:905-909.
- 18.-Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:224-228.
- 19.- Brown RB, Kruse JA, Counts GW, Russell JA, Christou NV, Sands ML;The Endotracheal Tobramycin Study Group. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*;1990;34:269-272.
- 20.- Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:983-984.
- 21.-Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant 39.-*Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2005;41:754-757.

22.-Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:357-363.