



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Descripción del manejo terapéutico de infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente en pacientes entre los años 2007 a 2012 en un hospital de 3° nivel.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Carlos Alberto Pérez Yepes

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Martha J. Avilés Robles

ASESOR DE TESIS:

Dra. Norma Velásquez Guadarrama



MÉXICO, D. F.

Febrero 2013





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.

MÉXICO, D.F.

Febrero 2013.

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

**Descripción del manejo terapéutico de infecciones nosocomiales por
Pseudomonas aeruginosa pan-resistente en pacientes entre los años 2007 a
2012 en un hospital de 3° nivel.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO SUBESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

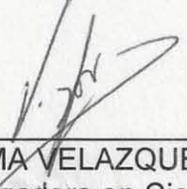
Dr. CARLOS ALBERTO PEREZ YEPES

TUTOR DE TESIS

Dra. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. MARTHA JOSÉFINA AVILÉS ROBLES
Médica adscrita al Departamento de Infectología
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. NORMA VELAZQUEZ GUADARRAMA
Investigadora en Ciencias Médicas
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIA

A mis padres

A mis viejos, por su amor, por darme la oportunidad de educarme y porque aún hoy, sigo contando con ellos incondicionalmente.

A María Be y Sebastián

Quienes lo han sacrificado todo por estar a mi lado en este sueño.

AGRADECIMIENTOS

A Dios ...

A la Dra. Martha Avilés por su paciencia, enseñanza y apoyo en mis proyectos.

*A la Dra. Norma Velázquez
Por su interés y entusiasmo para realizar esta tesis*

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
MARCO TEÓRICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
JUSTIFICACIÓN.....	23
OBJETIVO.....	25
MATERIALES Y MÉTODO.....	26
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	45
REFERENCIAS.....	46
ANEXOS.....	50

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana ha cobrado gran importancia en los últimos tiempos. Para sobrevivir por millones de años los microorganismos tuvieron que desarrollar mecanismos de protección contra otras especies. Desde la aparición de la penicilina han evolucionado, aprendiendo de los antibióticos y así escapando a su acción. Los mecanismos de resistencia de las bacterias cada día son más sofisticados. El incremento en el uso de antibióticos y la presión selectiva que estos ejercen, son los factores más importantes que contribuyen a la aparición de diversas clases de resistencia, inicialmente se desarrollaban en los hospitales, pero en los últimos años observamos la aparición de resistencia en la comunidad. Dentro de las instituciones hospitalarias las infecciones nosocomiales por bacterias resistentes contribuyen sustancialmente a la morbilidad y mortalidad de pacientes hospitalizados e incremento aumento de costos hospitalarios.

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos se dividen en innato y adquirido; la resistencia innata se define como una propiedad natural del microorganismo que evita la acción de antibiótico, es intrínseca. Mientras que la resistencia adquirida refleja un cambio en la composición genética de una bacteria que conlleva a disminuir la actividad del antibiótico frente al microorganismo. Hay varios mecanismos como son: bomba de eflujo, que utilizan las bacterias para la excreción de productos residuales o tóxicos incluyendo los antibióticos, disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana, con la pérdida o modificación de los canales de entrada (porinas), permeabilidad de la membrana interna, producción de enzimas inactivantes de los antibióticos y modificación del sitio blanco de acción.

Pseudomonas aeruginosa es una de las principales bacterias que provocan infecciones nosocomiales y en algunos casos multirresistencia a diversos antibióticos, esto debido a su capacidad de combinar los diferentes mecanismos de resistencia, lo que conlleva a contar hoy en día con pocas opciones terapéuticas y limitaciones para el manejo integral del paciente.

Se analizó la evolución clínica de pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con infección nosocomial *por Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente (PaPR) y la respuesta a los esquemas antibióticos utilizados. Posteriormente se evaluó la respuesta in vitro de PaPR a diferentes combinaciones de antibióticos.

ANTECEDENTES

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo Gram negativo, tiene la capacidad de colonizar ambientes húmedos, siendo frecuente su presencia en reservorios extra e intrahospitalarios desinfectantes y jabones. Su importancia radica en la alta prevalencia en infecciones nosocomiales, el incremento en la morbimortalidad y su capacidad para adquirir rápidamente resistencia frente a los antibióticos de amplio espectro. Esto plantea serios problemas terapéuticos.

P. aeruginosa es el primer causante de neumonía asociada al ventilador, causando una alta mortalidad, así como infecciones nosocomiales en quemados, bacteremias e infecciones urinarias.

Es una bacteria con alta capacidad de adquirir mecanismos de resistencia, entre los más importantes se encuentran producción de Betalactamasas, bombas de expulsión activa, a nivel molecular cambios microevolutivos, macroevolutivos, transporte de ADN.

La comunidad científica internacional estudia las capacidades adquiridas por la bacteria, ya que apremia buscar estrategias que faciliten su detección y reduzcan la expansión de cepas multirresistentes.

Giamarellou-Bourbouliset y col. en el año 2000 en Grecia definieron *P. aeruginosa* multirresistente (PAMR) como resistente a todos los antibióticos potencialmente activos (Cefalosporinas de tercera generación, carbapenems, penicilinas antipseudomonas, aminoglucósidos, monobactámicos y quinolonas).

Lang y col. (2000) en EE.UU definió PAMR como resistente a todos los antibióticos en dos de las tres siguientes clases de antibióticos:

(1) Betalactámicos, incluyendo piperacilina, aztreonam e imipenem.

(2) Aminoglucósidos, incluyendo amikacina, gentamicina y tobramicina.

(3) Fluoroquinolonas en especial ciprofloxacina.

Domenig y col. (2001) en Austria describieron una cepa susceptible solo a meropenem y colistina.

Douglas y col. (2001) en Australia encontraron un aislamiento resistente a gentamicina, piperacilina y ciprofloxacina

Dubois y col. (2001) en Francia define PAMR como resistente a todos los antibióticos potencialmente activos (cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenems, penicilinas antipseudomonas, aminoglucósidos, aztreonam y quinolonas), excepto colistina.

Jones y col. (2001) en Reino Unido describieron cepas resistentes a la ceftazidima, piperacilina, aztreonam, imipenem, meropenem y el ciprofloxacino.

Miranda y col. (2001) en México reseñó cepas resistentes a aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, netilmicina), cefalosporinas de tercera (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona) y de cuarta generación (cefepima), quinolonas (norfloxacina, pefloxacino), carbapenémicos (imipenem, meropenem) y ticarcilina-ácido clavulánico.

Pellegrino y col. (2002) en Brasil describió aislamientos sensibles solo a polimixina (colistina).

Lin y col. (2003) en Japón describió un aislamiento resistente a la piperacilina, ceftazidima, cefazolina, aztreonam, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem y meropenem.

Oie y col. (2003) en Japón describió cepas resistentes a piperacilina, meropenem, ceftazidima, cefoperazona-sulbactam, aztreonam, amikacina y ciprofloxacina.

Jung y col. (2004) en EE.UU. define PAMR como resistencia a por lo menos tres de los cuatro medicamentos ceftazidima, imipenem, ciprofloxacino y tobramicina.

Pagani y col. (2005) en Italia describió aislamientos resistentes a los carbapenémicos, ceftazidima, cefepima, gentamicina, tobramicina y las fluoroquinolonas.

MARCO TEÓRICO

El uso racional de antibióticos es una de las metas definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el nuevo milenio. La resistencia bacteriana ha cobrado gran importancia en los hospitales de los países desarrollados y en vía de desarrollo; la OMS y los centros para el control de enfermedades de los Estados Unidos (CDCs) han definido la lucha contra la resistencia bacteriana como una de sus prioridades. ^(1,2)

Todas las especialidades médicas que envuelven el manejo de pacientes tienen la probabilidad de presentar una complicación infecciosa en especial en el ámbito hospitalario, y es aquí donde se ha desarrollado la resistencia bacteriana y micótica; con el perfeccionamiento tecnológico, la multiplicación y sofisticación de las unidades de cuidados intensivos, tratando pacientes en condiciones más críticas, se ha producido un aumento exponencial de la resistencia de microorganismos a los antibióticos.

Tanto las bacterias Gram positivas como Gram negativas se han convertido en un problema de salud pública a nivel hospitalario, han desarrollado diferentes mecanismos de resistencia cada día más sofisticados, que ha disminuido la respuesta terapéutica a tratamientos antibióticos habituales.

Pseudomonas aeruginosa es uno de los microorganismos más importantes dentro de las infecciones nosocomiales, tiene la capacidad de crecer en una variedad de entornos con mínimos componentes nutricionales. Es una bacteria oxidasa positiva, catalasa positiva y no fermentadora de la lactosa, mide 0.5 a 0.8 micras por 1.5 a 3 micras, su crecimiento es óptimo a 37°C, puede crecer a 45-50°C. En el

medio extrahospitalario puede desarrollarse en el suelo, agua o plantas y colonizar humanos sanos. En el área hospitalaria coloniza superficies húmedas de pacientes como son oídos, axilas y periné, también se aísla de entornos inanimados que incluye lavamanos, duchas, circuitos de ventiladores mecánicos, soluciones de limpieza, máquinas de procesamiento de alimentos. (3, 4, 5)

PATOGENIA

La patogénesis de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* es multifactorial, es un patógeno oportunista y generalmente causa infección en pacientes inmunocomprometidos.

Posee una variedad de factores de virulencia que incluyen una endotoxina, enterotoxina, enzimas extracelulares, flagelos, pilis. (4,5)

- Endotoxina: no es potente como en otros Gram negativos pero protege al microorganismo del efecto del complemento y el efecto de citoquinas.
- Enzimas proteolíticas: encargadas de la necrosis de la piel o pulmón y la ulceración de la córnea.
- Exotoxina A: Inhibe la síntesis proteica en células eucarióticas, disminuye la actividad de los fagocitos del hospedero.
- Fosfolipasa C: provoca hemólisis de los eritrocitos y degrada fosfolípidos.
- Exoenzima S: provoca crecimiento bacteriano en pacientes con quemaduras.
- Proteasas: juegan un papel importante degradando numerosas proteínas plasmáticas como es el complemento y factores de coagulación.
- Estructuras de superficie: Los pilis y fimbrias son importantes en la colonización de las células epiteliales en las superficies mucosas. Por ejemplo unirse a la mucina a nivel respiratorio.
- Enzimas Elastocíticas: Las A y Las B, causan probablemente daño directo en los pulmones e interfiere con el aclaramiento inmune de la bacteria en los pulmones.

- Alginato: Es un polímero de polisacárido que se encuentra en las cepas mucoides, tiene una actividad antifagocítica y se le atribuye un rol importante en la respuesta inmune inflamatoria en los pacientes con fibrosis quística.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pseudomonas aeruginosa causa infecciones en cualquier parte del cuerpo humano, tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos, en los primeros puede presentarse la colonización al introducirse por una herida menor un objeto contaminado con agua, material vegetal o del suelo. Generalmente la infección en piel provocará una celulitis y posteriormente absceso de la zona afectada. Otras infecciones que puede producirse por *Pseudomonas aeruginosa* incluyen:

Septicemia, endocarditis, infección corneal, otitis externa, dacriocistitis mastitis, mastoiditis, meningitis, diarrea, fascitis necrozante, peritonitis, infección de vías urinarias, osteomielitis.

Hay grupos de riesgo que por su condición de base presentan frecuentemente infecciones como son: pacientes con fibrosis quística, quemados, , tumores sólidos o hematológicos, neutropénicos y que reciben quimioterapia, pacientes con otro tipo de inmunosupresión (trasplantados, enfermedades del colágeno, pacientes en tratamiento con corticosteroides).^(4, 5)

La importancia de *Pseudomonas aeruginosa* para provocar infecciones nosocomiales generalmente radica en la disrupción de las membranas físicas corporales y la multiinvasión de los pacientes en áreas críticas, ya sea neonatal, pediátrica o adultos.

Infecciones del tracto respiratorio se presenta con mayor frecuencia en pacientes en ventilación mecánica o que reciben terapia respiratoria.

Septicemia se observa con mayor frecuencia en niños que presentan colocación de dispositivos venosos centrales o sondas urinarias.

Endocarditis infecciosa en pacientes con cardiopatías congénitas o posteriores a una cirugía cardíaca (incluyendo colocación o recambio valvular).

Pacientes VIH positivos con un conteo de CD4 bajo y expuestos a las bacterias del hospital tienen un riesgo aumentado de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

Pacientes con enfermedades crónicas que frecuentemente se internan o acuden al hospital como el caso de nefrópatas en diálisis o que tenga enfermedades malignas y reciban quimioterapia. ⁽⁵⁾

TRATAMIENTO

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* deben ser tratadas prontamente con antibióticos a los que la bacteria sea susceptible por farmacodinamia y por la respuesta in vitro según cultivos. ⁽⁵⁾

La infección adquirida en la comunidad generalmente es sensible a penicilinas antipseudomonas, aminoglucósidos, ceftazidima, carbapenems; no así, las infecciones adquiridas en el hospital, donde va a depender de la epidemiología local, pero en términos generales se comporta más resistente a ciertos antibióticos. ⁽⁵⁾

Pseudomonas aeruginosa tiene la capacidad de producir varias clases de mecanismos de resistencia lo que provoca limitaciones en el arsenal terapéutico, pero lo más grave es que tiene la capacidad de combinarlos lo que ha llevado al desarrollo de términos como multirresistente (cuando se refiere solo sensible a carbapenems) o Pan-resistente (resistente a carbapenems, sensible a colistina), este último término es controversial hoy en día, porque si es sensible a colistina se le debe denominar según algunos autores como *Pseudomonas aeruginosa* de

resistencia extendida. En el Hospital Infantil de México a partir del 2007 se comenzó a observar este tipo de aislamientos. ^(5, 6)

RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes Gram negativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana. Así, existen cepas de neumococo que han adquirido resistencia a la penicilina, cepas de *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina, cepas de estafilococos resistentes a la meticilina.

Hay muchos mecanismos de resistencia asociados a *P. aeruginosa* (Fig. 1) a continuación se describen:

- Remoción del medicamento de la célula.

La presencia de las bombas de expulsión que se comportan como sistema de eflujo para uno o varios antibióticos, es uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana, actúa en contra del gradiente de concentración, tienen la capacidad de expulsar del medio interno celular compuestos tóxicos para la bacteria, entre los cuales se encuentra los antimicrobianos. En *P. aeruginosa* existen varias bombas de expulsión, sobresalen la MexAB-OprM consistente en un sistema de transporte activo (MexAB) unido a una porina de la membrana externa (OprM), este sistema es capaz de expulsar antibióticos como betalactámicos, cloranfenicol, fluoroquinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas, trimetopim, y en algún grado meropenem (no imipenem), al exterior del espacio periplásmico, también es importante MexXY-OprM y, en menor medida, MexCD-OprJ y MexEF-OprN. Además, *P. aeruginosa* desarrolla mutaciones cromosómicas y adquiere material genético exógeno con gran facilidad, lo que le confiere resistencia a compuestos habitualmente activos. ^(5, 6, 7)

- Inactivación o destrucción del agente antimicrobiano mediante actividad enzimática.

La inactivación enzimática puede ser constitutiva, es decir producidas independientemente de la presencia del antibiótico que al estar presente pasa a ejercer un efecto selectivo; inducibles cuando determinado antibiótico al entrar en contacto con la bacteria, desencadenan o estimulan la producción enzimática que protegerá la bacteria de la acción de los antimicrobianos.

Las bacterias han desarrollado mecanismos enzimáticos para defenderse de los antimicrobianos, el máximo exponente son las betalactamasas, un grupo de enzimas que tienen la capacidad de inactivar o modificar los antibióticos betalactámicos, como son los carbapenems, cefalosporinas y penicilinas, se encuentran en el espacio periplásmico, entre la pared celular y la membrana exterior.

Las betalactamasas de espectro extendido son definidas como capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam, mientras son inhibidas por el ácido clavulánico.

P. aeruginosa produce una betalactamasa cromosómica tipo AmpC capaz de hidrolizar todos los antibióticos betalactámicos; se encuentra dentro de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros en el grupo 1- clase C, no inhibida por inhibidores de Betalactamasas (ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam).^(5, 6,7) Presenta otras Betalactamasas como son PSE, OXA, TEM, SHV, PER-1 y las metalcarbapenemasas; estas últimas provocan la resistencia a carbapenems.⁽⁵⁾

La resistencia a carbapenems tiene su origen a nivel cromosómico por mutación en diferentes genes, o estar mediada por la adquisición de horizontal de carbapenemasas.⁽⁸⁾

Existe una diseminación de carbapenemasas transferibles, estas pertenecen a tres de las cuatro clases estructurales definidas por Ambler: A y D, ambas con

serina en el centro activo, y B (metalo-beta-lactamasas), que necesitan zinc en su centro activo para ser funcionales). Por otra parte, se ha propuesto recientemente la existencia de Betalactamasas tipo AmpC cromosómicas de espectro extendido (ESAC) en *P. aeruginosa*, definidas por la presencia del polimorfismo T105A, que determina una cierta actividad carbapenemasa, y que por lo tanto puede contribuir a la resistencia a estos antibióticos. No obstante, otros estudios recientes no encuentran una asociación de este polimorfismo con la resistencia. ^(6, 8, 9, 10, 11, 12)

- **PERMEABILIDAD REDUCIDA A LA ENTRADA DE ANTIBIÓTICOS**

Se desarrolla por este mecanismo resistencia al imipenem principalmente por mutación de la porina OprD, la cual consiste en un canal proteínico transmembrana muy estrecho que permite el paso de moléculas pequeñas como los carbapenems pero no el de otras de mayor tamaño como los otros beta-lactámicos. La pérdida de OprD se asocia a la resistencia a imipenem y a una disminución en la susceptibilidad a meropenem. ^(5, 6)

- **RESISTENCIA A QUINOLONAS**

Las fluoroquinolonas se unen a la ADN girasa (topoisomerasa II) y a la topoisomerasa IV, enzimas que cumplen funciones de desenrollamiento y superenrollamiento del ADN y de apertura de las hebras para permitir la replicación. La ADN girasa está conformada por 2 subunidades llamadas GyrA y 2 llamadas GyrB, la topoisomerasa IV por 2 pares de subunidades llamadas ParC y ParE. Las quinolonas se unen a las subunidades GyrA y ParC que se modifican en las bacterias resistentes. La mutación en la región QRDR (quinolone resistance determining region) se produce en las subunidades GyrA y ParC que confiere resistencia de *P. aeruginosa* a quinolonas. ^(13, 14)

- **RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS**

El más frecuente y ampliamente investigado, corresponde a la inactivación de los compuestos por enzimas modificantes de aminoglucósidos (EMA). Estas enzimas catalizan la modificación covalente de grupos aminos e hidroxilos de la molécula, generando modificaciones químicas que llevan al aminoglucósido a unirse débilmente a los ribosomas bacterianos y por lo tanto, también afectando el ingreso del antibacteriano en la fase 2 dependiente de energía. Son tres tipos acetil-transferasas, adenil-transferasas y fosfotransferasas. ⁽¹⁵⁾

La reducción intracelular del compuesto. Esta disminución, principalmente observada en *Pseudomonas* spp y otros bacilos gramnegativos no fermentadores, se puede atribuir fundamentalmente a la impermeabilidad de la membrana externa, causada por varios factores, como son cambios en las proteínas de membrana externa, determinando un nivel de susceptibilidad intermedio a estos agentes antibacterianos. ⁽¹⁵⁾

***PSEUDOMONAS AERUGINOSA* PAN-RESISTENTE**

Estas cepas resistentes a carbapenems según las definiciones tienen como características la combinación de los mecanismos de resistencia, se ha relacionado con la pérdida de la porina OprD (implicada en el transporte de imipenem y otros carbapenems) asociada a la producción de AmpC (resistencia fundamentalmente a imipenem) o la expresión de MexAB-OprM (resistencia a meropenem).

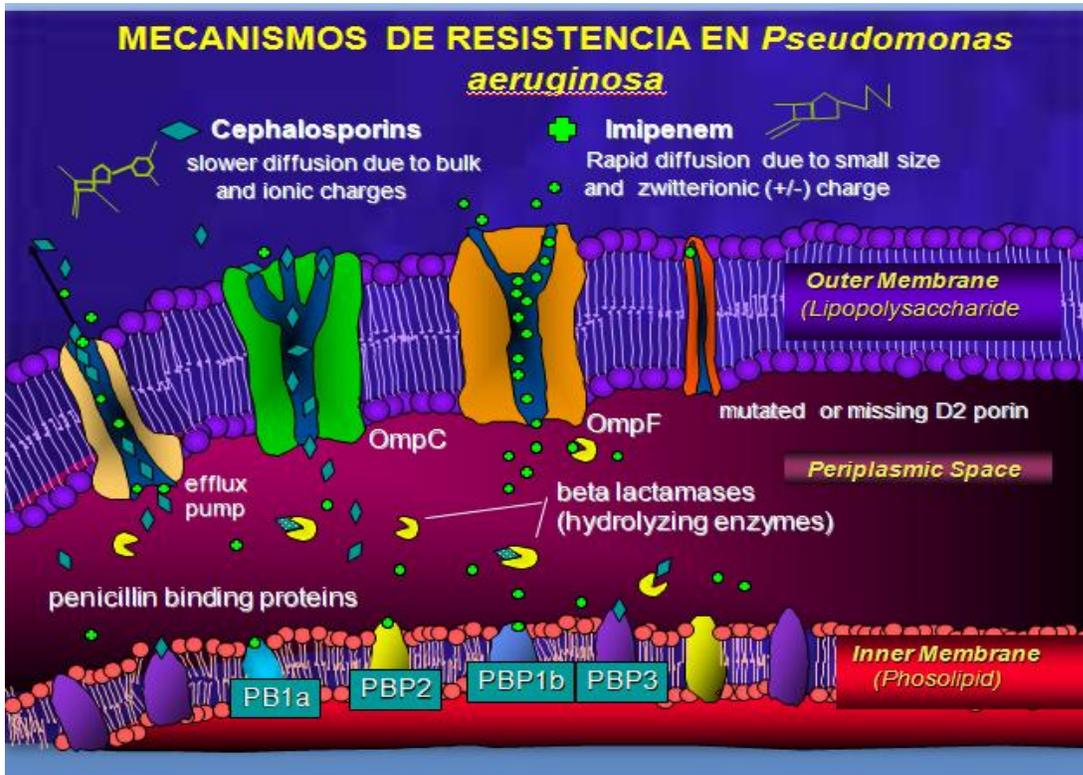


Figura 1. Mecanismos de resistencia asociados a *Pseudomonas aeruginosa*

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

POLIMIXINAS

Son detergentes polipeptídicos catiónicos. La resistencia de las bacterias a diferentes antibióticos ha provocado que se utilice nuevamente, es un antiguo antibiótico descubierto en 1947 del *Bacillus polymyxa* y del *Bacillus colistinus*. Consiste en las polimixinas A-E de las cuales la polimixina B y la polimixina E (colistina) están en el mercado. ⁽¹⁶⁾ Penetran las membranas celulares e

interactúan con los fosfolípidos de éstas a las que rompen con facilidad. Son bactericidas muy rápidos dependientes de concentración y tienen efecto posantibiótico, se unen a la porción del lípido A de la endotoxina o el polisacárido. (16, 17)

La resistencia a la colistina parece estar relacionada con una permeabilidad reducida de la membrana celular. Su uso es limitado a causa de su nefrotoxicidad. (16, 18, 19)

RIFAMPICINA

Es un antibiótico semisintético derivado de la rifamicina, que pertenece a un grupo de compuestos macrocíclicos producidos por el moho *Streptomyces mediterranei*. Fue presentado para su uso clínico en 1968 como un medicamento antituberculoso eficaz y con actividad contra bacterias Gram-positivas. Ejerce su bactericida actividad bactericida al interferir con la síntesis del ARN, se fija a la polimerasa del ARN dependiente del ADN, interfiriendo en la transferencia de información genética del ADN a ARN. Los estudios demostraron que una mayor actividad en in vitro se logró mediante una combinación de rifampicina y polimixinas frente a PaPR. El estudio experimental de Cirioni y col. para investigar la interacción in vitro y la eficacia in vivo de la colistina y rifampicina en modelos de rata, incrementó la capacidad antibacterial pero no hubo reducción estadística en cuanto a mortalidad y bacteremia. ⁽¹⁸⁾

DORIPENEM + AMINOGLUCÓSIDO

Doripenem es un carbapenem recientemente aprobado por la FDA, posee un espectro antimicrobiano similar a meropenem contra las bacterias patógenas Gram-negativas y similar a imipenem contra los Gram-positivas, manteniendo al mismo tiempo un MIC dos a cuatro veces menor frente a *P. aeruginosa* en comparación con meropenem. Una ventaja potencial de este carbapenem sobre meropenem e imipenem es su menor selección de resistencia in vitro. ^(19, 20) La

combinación de doripenem con un aminoglucósido en el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* con elevados valores de MIC puede estar asociado con un menor riesgo de seleccionar resistencia. Sin embargo, su potencial para desarrollar resistencia in vivo debe ser estudiado de forma prospectiva. Curiosamente, doripenem mantiene actividad contra cepas que muestran resistencia a imipenem mediada por la mutación OprD. ^(19, 20, 21) Entre las cepas de *P. aeruginosa* con valores de meropenem e imipenem con MIC ≥ 8 mg / ml, 32,4% a 48,7% fueron sensibles a doripenem en ≤ 4 mg / mL (Tabla 3). Aunque esta clasificación se basa en un valor de MIC por encima del actual de la FDA, EUCAST y la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos consideran los valores de CIM de 2 a 4 mg / mL como intermedios, y los ensayos en curso con doripenem en dosis superiores a los autorizados en la actualidad (500 mg tres veces al día) puede dar lugar a puntos de interrupción modificados. Por el contrario, doripenem mostró poco potencial contra cepas de *Acinetobacter* spp. ⁽²²⁾

QUINOLONAS + IMIPENEM

Lister propone este esquema antibiótico basado en la combinación de levofloxacino e imipenem, el fundamento de esta combinación es que en el curso del tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* con fluoroquinolonas, la resistencia puede desarrollarse como resultado de mutaciones en la fluoroquinolona y / o las mutaciones que causan la sobreexpresión de bombas de eflujo, los cambios en los objetivos de las fluoroquinolonas no afectan a la actividad de imipenem. Aunque la sobreexpresión de las bombas pueden proporcionar la resistencia a múltiples clases de antibióticos, los mutantes que sobreexpresan el MexAB-OprM y MexXY-OprM las bombas de flujo no muestran ninguna cambio en la susceptibilidad a imipenem, ya que este carbapenem no es un sustrato para estas bombas.

La resistencia a imipenem es debido a mutación en la porina OprD este mecanismo es muy específico para imipenem y no altera las fluoroquinolona. ⁽²³⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antibióticos es una de las principales preocupaciones en la actualidad en medicina. La aparición de cepas resistentes que causan infecciones nosocomiales contribuye sustancialmente a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes hospitalizados. Durante la última década, cepas resistentes a múltiples antibióticos han surgido, causando problemas terapéuticos importantes. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales organismos responsables de infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes y es la principal causa de bacteriemia y de neumonía asociada al ventilador. Además de ser intrínsecamente resistentes a varios agentes antimicrobianos, *P. aeruginosa* a menudo adquiere mecanismos de resistencia a otros antibióticos.

El tratamiento previo con antibióticos que tienen actividad antipseudomónica y una terapéutica prolongada son factores de riesgo reconocidos para la aparición de cepas de PaPR que se asocia con estancias hospitalarias prolongadas e incremento en los costos por hospitalización.

Existen pocas investigaciones de *Pseudomonas aeruginosa* en México, Jane Castillo-Vera y colaboradores describieron en 2006, 24 cepas de PAMR de las cuales 14 presentaban un perfil de PaPR.

Gamiño y col. En su tesis sobre PaPR, encontró entre 2007 y 2009, 14 cepas con relevancia clínica, en todos los aislamientos había una exposición previa a antibióticos antipseudomónicos.

Los medicamentos alternativos (por ejemplo, colistina) han demostrado su utilidad frente a cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes, pero las opciones terapéuticas innovadoras en un futuro cercano siguen siendo escasas.

JUSTIFICACIÓN

La emergencia mundial de microorganismos multirresistentes, en especial de *Pseudomonas aeruginosa*, es un problema médico actual, debido a las escasas opciones terapéuticas existentes y a su gran impacto en la salud pública (costos, brotes hospitalarios y morbimortalidad).

En el Hospital infantil de México Federico Gómez desde el año 2007 se han identificado cepas de *P. aeruginosa* multirresistente y pan-resistente limitando las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de infecciones por estos microorganismos.

Conocer los esquemas antibióticos utilizados en los pacientes que presentaron infecciones por estos microorganismos es clave, así como su evolución y desenlace.

La determinación de la sinergia *in vitro* de diferentes antibióticos contra este microorganismo aportará la posibilidad de evaluar nuevas opciones terapéuticas para enfrentar infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.

OBJETIVO GENERAL

Describir el manejo terapéutico de infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistentes entre los años 2007 a 2012 en un hospital de 3° nivel.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas de los pacientes con infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.
- Describir factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.
- Evaluar la susceptibilidad *in vitro* a la combinación de diferentes antibióticos.

MATERIALES Y MÉTODO

Tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de una serie de casos.

Población de estudio.

Pacientes pediátricos hospitalizados en una institución de salud de tercer nivel con reporte de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistentes.

Periodo y sitio de estudio.

Hospital Infantil de México Federico Gómez, el cual es un hospital pediátrico de tercer nivel de atención que cuenta con 214 camas sensibles. En el periodo comprendido de enero de 2007 a marzo de 2012.

Criterios de Inclusión.

Pacientes pediátricos con el antecedente de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.

Criterios de exclusión.

Pacientes que cuenten con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente o sensible a más de un grupo de antibióticos.

Pacientes cuya infección nosocomial no haya sido secundaria a *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

Pacientes cuyo aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* no se haya asociado a infección nosocomial.

Criterios de eliminación.

Pacientes con información incompleta en el expediente y que no se confirmó el aislamiento.

Limitación del estudio.

Al ser un estudio que en parte es retrospectivo, basado en la revisión de expedientes, la limitación del estudio se deberá a que los datos de las variables se encuentren incompletos en dicho documento.

No contar con algunas cepas pan-resistentes.

Definición operacional de variables.

Variable Resultado.

- a. Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.

Pseudomonas aeruginosa pan-resistente se define como resistente a todos los antibióticos potencialmente activos (cefalosporinas de tercera y cuarta

generación, carbapenems, penicilinas antipseudomonas, aminoglucósidos, aztreonam y quinolonas), excepto colistina.

Variable Confusoras.

- a. Edad. Tiempo en años que ha vivido el paciente.
- b. Sexo. Condición orgánica femenino o masculino.
- c. Enfermedad de base. Entidad nosológica que es la principal patología de paciente.
- d. Uso de terapia antibiótica previa. Empleo de antibióticos antes del aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.
- e. Sitio del aislamiento. Lugar de procedencia de la muestra identificada con crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.
- f. Catéter venoso central (CVC). Presencia de un dispositivo endovascular para la administración para la administración de líquidos intravenosos en un vaso sanguíneo de la circulación central.
- g. Otros dispositivos invasivos. Presencia de un dispositivo dentro del organismo del paciente diferente a un CVC.
- h. Procedimientos quirúrgicos. Realización de alguna cirugía previa al aislamiento.
- i. Tiempo de hospitalización previo al aislamiento. Número de días de estancia hospitalaria antes de la identificación de *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente.
- j. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente definido como resistente a todos los antibióticos en dos de las tres siguientes clases de antibióticos:
 - Betalactámicos, incluyendo piperacilina, aztreonam e imipenem.
 - Aminoglucósidos, incluyendo amikacina, gentamicina y tobramicina.
 - Fluoroquinolonas en especial ciprofloxacina.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Descripción de la población

Se recuperó del expediente clínico por medio de una hoja de recolección los datos de los pacientes en quienes se aisló *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente, describiendo la siguiente información: edad, sexo enfermedad de base, sala de hospitalización, tiempo de utilización y uso previo de antibióticos, aislamiento de PaPR, presencia de catéter venoso central u otro dispositivo invasivo, procedimientos quirúrgicos

2. Estudio microbiológico

- Prueba del doble disco

Consiste en sembrar (estría masiva) en una placa con agar Mueller-Hinton el inóculo de PaPR en una suspensión bacteriana ajustada a una turbiedad equivalente al 0,5 del nefelómetro de McFarland, a continuación, se colocan discos con concentraciones conocidas estándar de los antimicrobianos a estudiar, colistina (10mcg), rifampicina (5 mcg), gentamicina (10 mcg), ciprofloxacina (5 mcg) e Imipenem (10 mcg). La distancia entre los discos debe ser igual o ligeramente superior a la del radio de la zona de inhibición de los antimicrobianos cuando se examinan por separado. Se incubó la placa a 35-37° C durante 16-18 h, tras lo cual se observan los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

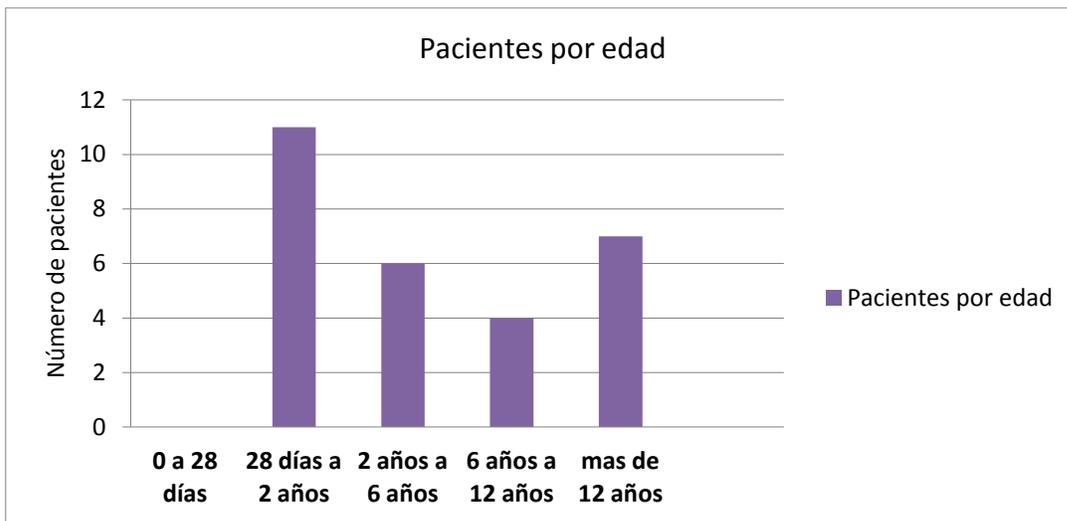
Se realizó estadística descriptiva y para las variables epidemiológicas se utilizaron medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se revisaron 36 expedientes de pacientes en quienes previamente en el laboratorio de bacteriología clínica se había registrado el aislamiento de *P. aeruginosa* panresistente (PaPR). En el expediente de 6 pacientes no se encontró reflejado dicho aislamiento, un paciente tenían el aislamiento de *P. aeruginosa* sensible a ciprofloxacina y en otro paciente se aisló *P. aeruginosa* sensible a Imipenem-cilastatina.

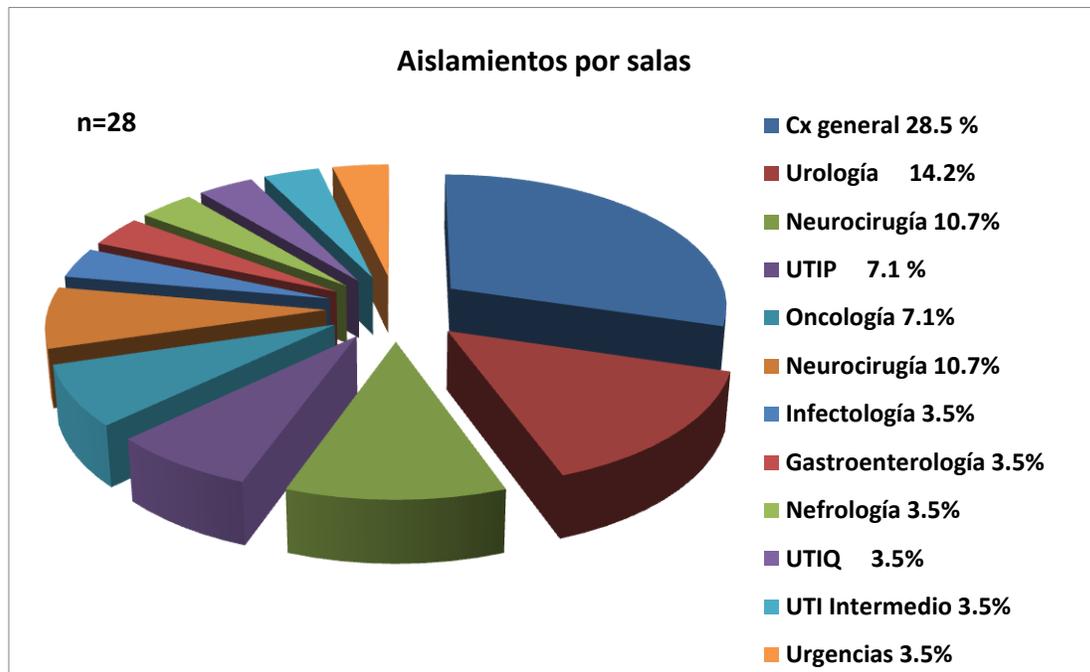
De los 28 pacientes en los que se confirmó el aislamiento de PaPR, dieciséis (57.1%) correspondieron al sexo masculino y doce (42.9%) al sexo femenino.

Por grupo de edad, no hubo aislamientos en pacientes menores de 28 días de vida, 39.2% tenían entre 28 días y 2 años, 21.4% entre 2 y 6 años de edad, 14.2% entre 6 y 12 años de edad y el 25% eran mayores de 12 años. La gráfica 1 muestra los grupos de edades y el número de pacientes en cada grupo.



Gráfica 1 Pacientes con aislamiento de PaPR por grupos etarios.

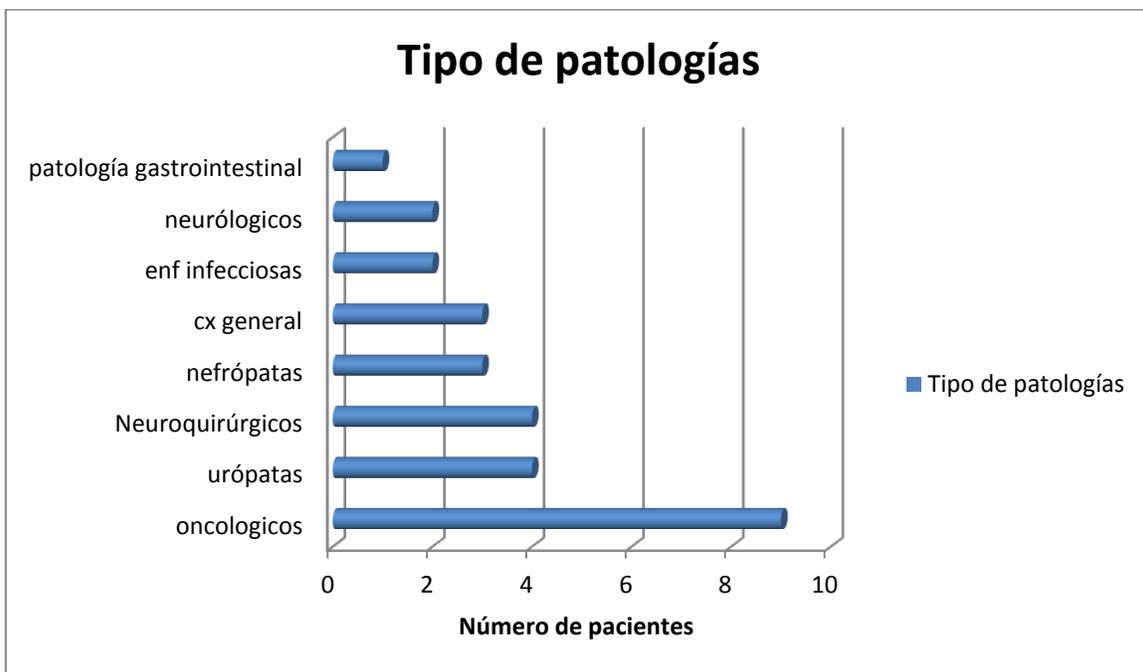
El 60.7% (17 pacientes) de todos los aislamientos de PaPR se realizó en pacientes ingresados en salas quirúrgicas: Sala de cirugía general, urología, y neurocirugía. En la gráfica 2 se esquematiza la distribución de los aislamientos de PaPR por salas.



Gráfica 2 Salas donde se presentaron los aislamientos

Las patologías de los pacientes en las que hubo aislamientos de PaPR son diversas, en su mayoría enfermedades crónicas, donde prevalecen las enfermedades oncológicas (32.1%), continua las enfermedades urológica (estenosis ureteropélvica, estenosis uretral postraumática, valvas uretrales posteriores, hidronefrosis obstructiva ureteropélvica) y neuroquirúrgicos (craneosinostosis, hidrocefalia congénita, operado de colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, secuelas de mielomeningocele con un 14.2% cada uno, renales (síndrome nefrítico, agenesia renal izquierda, insuficiencia renal

crónica terminal en diálisis) y cirugía general (oclusión intestinal en dos pacientes, asociación Vacter) con un porcentaje de 10.7. Con un 7.14% enfermedades infecciosas (enfermedad de Pott y absceso hepático amebiano), neurológicas (epilepsia, parálisis cerebral infantil) y por ultimo un paciente con atresia de vías biliares posoperado de cirugía de Kasai con colangitis. En la gráfica 3 se expone el tipo de patologías y el número de pacientes en cada grupo.



Gráfica 3. Patologías de base por especialidad en pacientes con aislamiento de PaPR.

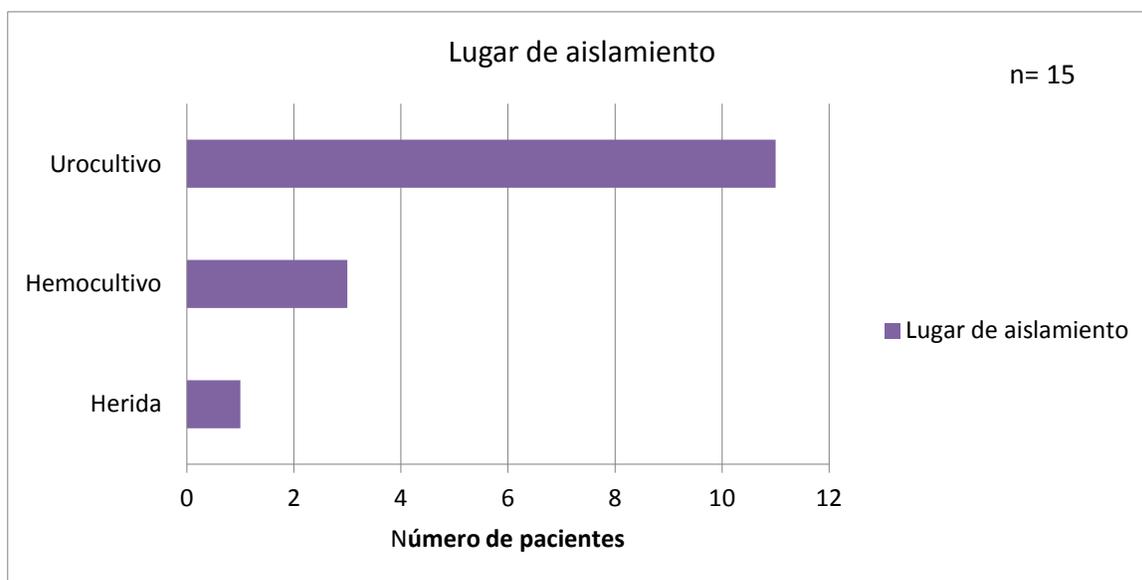
En la tabla 1 se indica la interpretación de los aislamientos, así como el número de pacientes y sus porcentajes respecto al total de cultivos con aislamiento de PaPR .

Tabla 1. Interpretación de los aislamientos de PaPR.

	No de Pacientes	Porcentaje
Infección	15	53.5%
Colonización	3	10.7%
Contaminación	10	35.7%
Total	28	100%

La estancia previa hospitalaria al aislamiento en los pacientes con infección por PaPR fue de 40.2 días retirando el paciente de menor estancia (6 días) y el de mayor (222 días) fue de 29 días.

En la gráfica 4 se especifica el tipo de cultivo de los aislamientos y el número de pacientes que los presentaron en cada uno.



Gráfica 4 Sitios de aislamiento por PaPR.

De los 15 pacientes con infección por PaPR, 14 presentaron un proceso infeccioso previo no asociado a dicho aislamiento, de los cuales 3 (21.4%) presentaron neumonía asociada a ventilador, 3 (21.4%) infección de vías urinarias, 3 (21.4%) sepsis nosocomial, 3 (21.4%) infección asociada a catéter venoso central, 1 (7.14%) aislamiento en un paciente con neutropenia y fiebre, y 1 (7.14%) presentó una úlcera por presión infectada.

De los 15 pacientes con infección por PaPR 13 (86.6%) presentaban dispositivos invasivos. 8 (61.5%) con catéter venoso central, 2 (15.3%) sonda vesical, 2 (15.3%) tubo endotraqueal, 2 (15.3%) cistostomía y 1 (7.6%) catéter doble J.

En 53.3% (8 pacientes) de los 15 pacientes con aislamiento de PaPR se modificó el esquema antibiótico cuando se obtuvo la cepa pan-resistente. En un paciente desde el ingreso se contaba con el aislamiento por lo que se dirigió la terapia antibiótica. El intervalo menor entre los antibióticos previos al aislamiento fue de 1 día y el mayor de 91 días. Los antibióticos utilizados fueron: cefalosporina de 4ta. Generación (5 pacientes), aminoglucósidos (4 pacientes) cefalosporina de 3ra. Generación (4 pacientes), carbapenémicos (1 paciente) y piperacilina-tazobactam (1 paciente).

En 3 pacientes (20%) se utilizó meropenem + ciprofloxacina, las combinaciones cefepima + amikacina en 2 (13.3%) pacientes, colistina + rifampicina en 2 (13.3%) pacientes, ceftazidima en monoterapia la recibieron 2 (13.3%) pacientes; colistina, cefepima, amikacina y piperacilina-tazobactam en monoterapia fueron utilizados en 1 (6.6%) paciente cada uno. Hubo un paciente que clínicamente y por urocultivo de más de 100.000 ufc se hizo el diagnóstico de IVU pero fue dado de alta sin recibir tratamiento. En 5 (33.3%) pacientes no se modificó el esquema antibiótico instaurado previo al aislamiento por presentar una buena evolución clínica. (Tabla 2 y 3)

Tabla 2. Esquemas antibióticos no modificados con el aislamiento de PaPR.

Pacientes	Antibióticos	Tiempo de tratamiento (días)	Desenlace	Estancia previa(días)
1	Cefepima Amikacina	10 10	Vivo	4
2	Amikacina	14	Vivo	14
3	Piperacilina/Tazobactam Amikacina	10 3	Vivo	39
4	Ceftazidima	10	Vivo	8
5	Ceftazidima	8	Vivo	3

Tabla 3. Esquemas antibióticos utilizados en los pacientes progresados con aislamiento de PaPR.

Pacientes	Antibióticos Previos (días)	Terapia Dirigida	Tiempo de tratamiento (días)	Desenlace	Estancia previa(días)
1	Cefotaxima (13) Cefepima (2) Amikacina (2)	Meropenem Ciprofloxacina	14 14	Fallece	16
2	Amikacina (3)	Meropenem Ciprofloxacina	34 34	Vivo	17
3	Cefotaxima (4) Amikacina (4) Cefepima (6)	Colistina Rifampicina	10 10	Vivo	23
4	Ceftazidima (14) Meropenem(21)	Cefepima Amikacina	14 3	Vivo	222
5	Amikacina (6) Piperacilina/(3) tazobactam Cefepima (9)	Meropenem Amikacina	10 3	Vivo	20
6	Amikacina (3) Cefepima (3)	Imipenem	14	Fallece	168
7	Cefepima (11)	Colistina	14	Vivo	50
8	Cefotaxima (4) Amikacina (8) Cefepima (1)	Meropenem Ciprofloxacina	14 14	Fallece	14
9		Colistina Rifampicina	10 10	Vivo	0

Fallecieron 3 pacientes (20%), las causas fueron: 1 choque séptico y 2 por complicaciones de neumonía nosocomial asociada a ventilador. (Gráfica 5)

Resultados microbiológicos

En cuanto a los resultados microbiológicos, se contó con el apoyo del laboratorio de bacteriología intestinal del HIM, se utilizó la prueba de difusión de doble disco empleando los antibióticos colistina, rifampicina imipenem, ciprofloxacina y gentamicina colocados en agar de Mueller-Hinton. Se dispuso de 21 cepas de PaPR, los discos se ubicaron en la placa, el disco de ciprofloxacina quedó en el centro de la caja y la distancia entre éste y los discos de gentamicina e imipenem fueron de 20 mm de centro a centro según la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). La misma distancia se consideró para los discos de colistina y rifampicina. Después de 24 horas de incubación a 37 °C, la lectura se realizó visualmente observando ausencia de una zona significativa de inhibición alrededor de los discos, lo cual se consideró indicativo de resistencia.

Se decidió reducir la distancia entre los sensidiscos a 10 mm sobre el agar, luego de 24 horas se observó halos inhibitorios de diferentes tamaños en 3 cepas con los discos de imipenem, ciprofloxacina y gentamicina. (Figura 2)

La primera cepa mostró potencialización de imipenem con ciprofloxacina.

La segunda cepa manifestó potencialización de ciprofloxacina con gentamicina.

La tercera cepa mostró potencialización de gentamicina e imipenem con ciprofloxacina

En el 100% de las cepas (21) la rifampicina potencializó la acción de la colistina. (Figura 3)

A



B

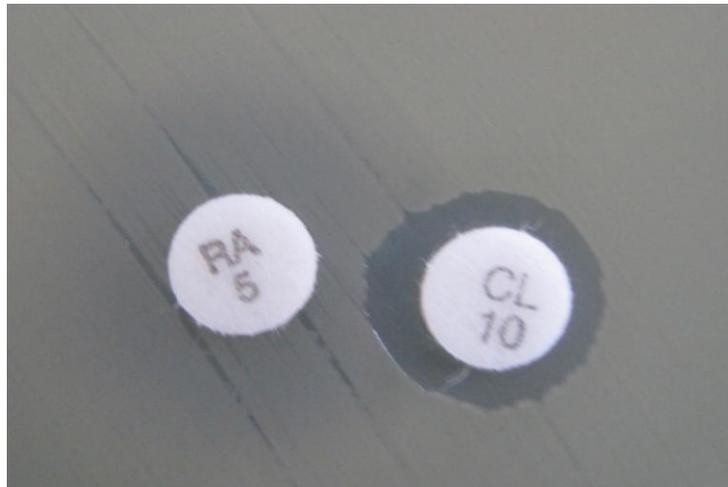


C



Figura 2 A: desarrollo de halo de inhibición de imipenem con ciprofloxacina, B: desarrollo de halo de inhibición entre ciprofloxacina y gentamicina, C: desarrollo de halo de inhibición de imipenem, ciprofloxacina y gentamicina.

A



B



Figura 3 A y B: Efecto potencializador de rifampicina con colistina, observado en dos de 21 cepas de PaPR.

DISCUSIÓN

Pseudomonas aeruginosa es uno de los patógenos de mayor importancia en las infecciones intrahospitalarias, con incremento de cepas multirresistentes y Pan-resistentes en los últimos años.

Nuestro estudio incluyó una serie de 15 pacientes con infección causada por PaPR en un periodo de 6 años. El perfil clínico de estos pacientes es similar al reportado en la literatura presentando estancia hospitalaria prolongada, patología oncológica e inmunocompromiso, ventilación mecánica, presencia de dispositivos invasivos y uso previo de antibióticos de amplio espectro.

El 93.3% de los pacientes presentaban un padecimiento crónico de base, 9 (60%) eran oncológicos con inmunosupresión secundaria a quimioterapia. El segundo grupo que presentó infección por PaPR fueron los pacientes quirúrgicos, esto es concordante con lo descrito en la literatura y refuerza la estrecha relación entre hospederos debilitados, con múltiples dispositivos invasivos y la emergencia de este tipo de infecciones.

Las salas de hospitalización donde hubo la mayor parte de aislamientos fueron las áreas quirúrgicas, en las cuales los pacientes con infección por PaPR tenían padecimientos crónicos requiriendo larga estancia hospitalaria, múltiples procedimientos quirúrgicos y utilización de dispositivos invasivos. Llama la atención que en las áreas críticas como las unidades de terapia intensiva médica y quirúrgica solo hubo dos aislamientos y ninguno en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El menor aislamiento de PaPR en dichas áreas puede

deberse al mayor apego a las normas de lavado de manos y correctas medidas para la manipulación del paciente.

Se observó que la estancia hospitalaria previa al aislamiento era prolongada, en promedio de 40.2 días.

La infección de vías urinarias (IVU) es reportada en la literatura mundial como la primera causa de infección nosocomial debido al uso de sonda vesical que se asocia con un incremento en la colonización de las vías urinarias. Se describe que el riesgo de presentar IVU aumenta 2% por cada día de permanencia de la sonda. En nuestro estudio el 73.3% de las infecciones por PaPR se documentó en vías urinarias, lo que coincide con lo anteriormente descrito.

El uso previo de antibióticos de amplio espectro y en especial de cefalosporinas de 3ra. y 4ta. generación provoca una presión y selección de bacterias multirresistentes. Se observó que 14 pacientes con infección por PaPR habían recibido antibióticos de amplio espectro y más del 50% cefalosporinas.

El tratamiento utilizado fue diverso a pesar de la resistencia reportada *in vitro* de las cepas. De los quince pacientes con infección por PaPR, en ocho se hizo cambio de antibióticos a esquemas con conocida actividad antipseudomónica pero que *in vitro* se reportaban resistente. De ellos ocho tuvieron buena respuesta clínica y tres una mala evolución con desenlace fatal.

En cinco pacientes, el manejo antibiótico permaneció sin cambios pese al aislamiento de PaPR debido a que los pacientes se reportaban con una evolución clínica favorable.

El uso de colistina se inició en el HIM en 2010, cuando se contó con el medicamento en el hospital. Durante el último año de nuestro estudio 3 pacientes recibieron este medicamento al documentarse infección por PaPR. Los 3 pacientes tuvieron una adecuada respuesta clínica.

El uso combinado de colistina con rifampicina se ha reportado en la literatura en estudios *in vitro* e *in vivo* en animales como sinergista, sin embargo en ensayos clínicos controlados no hubo diferencia entre colistina en monoterapia y asociando rifampicina. ^(24, 25) En nuestro estudio tanto el paciente que recibió colistina como los pacientes que recibieron colistina más rifampicina presentaron resolución de la infección.

En la literatura se menciona el efecto sinérgico *in vitro* entre colistina y rifampicina, en nuestro estudio pudimos corroborar dicho evento en todas las cepas probadas.

8 Pacientes recibieron esquema conjugado y 6 monoterapia, la literatura sobre tratamiento de infecciones por bacterias multirresistente recomienda que se debe individualizar terapia combinada, a favor de esta se encuentra la sinergia que se logra al utilizar antibióticos con diferentes mecanismos de acción. Los defensores de la monoterapia se basan en la disminución de costos, presión ecológica y menos efectos adversos, pero en lo que coinciden la mayoría de autores no recomiendan aminoglucósidos en monoterapia. Dentro de nuestros pacientes, uno recibió amikacina 14 días con buena respuesta clínica. ⁽²⁶⁾

La sobrevida de los pacientes fue del 80%, lo que se considera alta comparado con la literatura, aunque la muestra de este estudio es pequeña.

Dentro de las causas de buena respuesta clínica al tratamiento se puede explicar por diferentes motivos: La resistencia *in vitro* a un antibiótico no siempre se corresponde con la respuesta *in vivo* al medicamento, algunas infecciones pueden ser autolimitadas, tal vez debido a una baja virulencia y una baja tasa de crecimiento de la cepa resistente. Otras posibles explicaciones incluyen una concentración de antibióticos en los tejidos corporales que pueden exceder la concentración inhibitoria mínima (CIM) del patógeno y una potencialización de la acción combinada de los antibióticos a través de la sinergia. ^(27,28)

Observamos que *in vitro* no hubo sinergismo entre los antibióticos a 20 mm de distancia, pero al colocarlos a 10 mm si hubo potencialización en 3 cepas, es interesante mencionar que cada cepa tuvo un patrón diferente morfológico, lo cual se podría atribuir a propiedades intrínsecas de la bacteria, por lo que hacer estudios moleculares podría identificarnos las diferentes clonas, lo que nos podría documentar la existencia o no de alguna clona predominante en el hospital.

CONCLUSIONES

Pseudomonas aeruginosa pan-resistente es un agente involucrado en infecciones nosocomiales; su capacidad para generar mecanismos de resistencia lo convierten en un problema de salud pública mundial.

El uso de antibióticos de amplio espectro en especial betalactámicos, la multiinvasión, los procedimientos quirúrgicos y la inmunosupresión predisponen el surgimiento de PaPR.

Colistina es una opción terapéutica que puede ser utilizada en monoterapia o terapia conjugada. *In vitro* se documentó potencialización de rifampicina con colistina.

A pesar de que una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* pueda reportarse como pan-resistente la respuesta en el paciente puede ser satisfactoria.

En algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* pan-resistente la combinación de antibióticos a los que se reporta resistente *in vitro* puede resolver la infección.

El reforzamiento de las medidas básicas de higiene de manos y aislamiento del paciente disminuye la diseminación de este tipo de microorganismos.

REFERENCIAS

1. World Health organization report on infectious diseases 2000: Overcoming antimicrobial resistance WHO/CDS/2000.2
- 2 Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. A public health action plan to combat antimicrobial resistance. <http://www.cdc.gov>
- 3 Paramythiotou E, Lucet J, et al. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: Role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:670–7
- 4 Mandell: Mandell, Douglas and Bennet J.D. Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6 th ed, Churchill Livingstone, inc 2005. p 2587-2589.
- 5 Feigin R, Demmler G, Cherry J, Kaplan S. Textbook of pediatrics infectious diseases, 6 th ed, Saunders Elsevier, 2010 inc pag 1651-1664.
- 6 Livermore D, Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:634–40
- 7 L. Martínez-Martínez y J. Calvo El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(Supl 2):25-31
- 8 C. Juan Nicolau et al Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas* / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(Supl 1):19-28
- 9 Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 4329-35.

- 10 Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev. 2009; 22 : 582-610.
- 11 Rodriguez Martinez JM, Poirel L, Nordmann P. Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 1766-71.
12. Rodriguez-Martinez JM, Poirel L, Nordmann P. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (11): 4783-8.
- 13 kato J, et al, New topoisomerase essential for chromosome segregation in *E. coli*. Cell. 1990; 63 (2): 393-404
- 14 Ho M, McDonald LC, Surveillance in Taiwan 1998. J microbial Immunol Infect. 1999; 32 (4): 239-49.
- 15 Mella S, Sepúlveda M, Aminoglucósidos-aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. Rev Chil Infect. 2004; 21 (4): 330-338
- 16 Giamarellou H, Poulakou G, Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections What are the Treatment Options? Drugs. 2009; 69 (14): 1879-1901
- 17 Campos G, Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; 30 : 315–319
- 18 Cirioni O, Efficacy of colistin/rifampin combination in experimental rat

models of sepsis due to a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain, Crit Care Med. 2007 ; Vol. 35, No. 7 : 1717-1723

19 Mandell G.L. Bennet J.D. Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6 th ed, Churchill Livingstone, inc 2005. P 435-436.

20 Mushtaq S, Ge Y, Livermore DM. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. Antimicrob Agents Chemother 2004 ; 48 (8): 3086-92

21 Tanimoto K, Tomita H, Fujimoto S, et al. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem- selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52 (10): 3795-3800

22 Castanheira M, Jones R, Livermore D, Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2009; Vol 63, Issue 4 :Pages 426-433

23 Lister P, Wolter D, Levofloxacin-Imipenem Combination Prevents the of Resistance among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical Infectious Diseases. 2005; 40:S105–14.

24 Giarmarellos-Bourboulis E, et al. Synergy of colistin *Diag Micro Infect Dis.* 2002;44:259–263.

25 Zapantis A, et al. The use of colistin . Hosp Pharm. 2007;42:1127–1138.

26 Mesaros N, Nordmann P, Ple'siat P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007; 13: 560–578

27 Beno P, Krcmery V, Demitrovicova A, Bacteraemia in cancer patients caused by colistin-resistant Gram-negative bacilli after previous exposure to ciprofloxacin and/or colistin. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12:497–498.

28. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2005; 5:24–

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS *P aeruginosa* pan-resistentes

Nombre _____ # Caso _____

Registro _____ Edad _____ Sexo _____ Sala _____

Fecha de Ingreso _____ Fecha de Egreso _____ DEIH _____

Dxs _____

Dx Infeccioso _____

Fecha del Aislamiento _____ DEIH previos al aislamiento _____

Sitio de aislamiento _____

Antibióticos recibidos PREVIO a la infección por *P. aeruginosa*

Antibiótico	Fecha Inicio	Fecha Término	Días

Antibióticos recibidos DURANTE la infección por *P. aeruginosa*

Antibiótico	Fecha Inicio	Fecha Término	Días

Perfil de Susceptibilidad (S: SENSIBLE, I: INTERMEDIO, R: RESISTENTE):

CEPA	CAZ	FOX	CEF	Pip t	IMI	CIP	LEVO	Amika	COL

Factores de riesgo:

1. Cirugía previa (SI/No, ¿cuál?) _____ Fecha _____

2. Uso de esteroides (Si/No) _____ Días _____

3. Dispositivos invasivos:

DISPOSITIVO	SI	NO	DIAS	DISPOSITIVO	SI	NO	DIAS
Tubo orotraqueal				Sonda vesical			
Catéter venoso central				Sonda pleural			
Catéter puerto				Sonda mediastinal			
Derivación ventrículo-peritoneal				Sonda abdominal			

Desenlace: Vivo _____ Muerto _____

Resumen: