



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

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR PSEUDOMONAS
AERUGINOSA MULTI-DROGO RESISTENTE EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A

Dra. Davinia García Álvarez

TUTOR: M. EN C. MARTHA AVILÉS ROBLES



Ciudad de México, Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



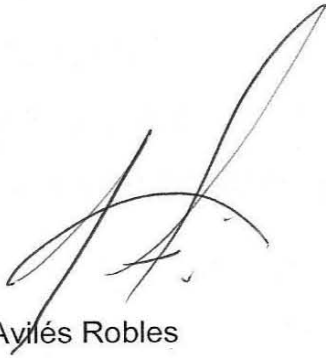
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

VoBo



Dra Martha Ayilés Robles

Médico adscrito al departamento de Infectología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

VoBo

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

INDICE

1.- RESUMEN	4
2.- MARCO TEÓRICO.....	5
2.1.- CONSENSO DE DEFINICIONES SOBRE MDR, PDR Y XDR.....	5
2.2.- MECANISMOS DE RESISTENCIA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA	7
3.- ANTECEDENTES	13
3.1.- FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PAMDR.....	13
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
6.- JUSTIFICACION	15
7.- OBJETIVO GENERAL.....	16
8. MÉTODOLOGIA.....	17
9- DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES	19
10.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
11.- RESULTADOS	21
12.- DISCUSION	26
13.- CONCLUSION	28
14.- CRONOGRAMA.....	29
15.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	30
16.- ANEXOS	31

1. Resumen

Introducción. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales organismos Gram negativos asociados con infecciones nosocomiales. El incremento en la frecuencia de la multidrogo-resistencia para *Pseudomonas aeruginosa* (PAMDR) es desconcertante ya que las opciones terapéuticas ante estas cepas son limitadas. Este aumento en la resistencia ha hecho que la selección empírica apropiada de antimicrobianos se haga extremadamente difícil. El impacto a corto y largo plazo de PAMDR se ha descrito principalmente en un aumento de costos de manera individual y colectiva así como la necesidad de procedimientos invasivos que empeoran el pronóstico y prolongan la estancia hospitalaria del paciente. Sin embargo la incidencia de PAMDR no se encuentra bien establecida al igual que los factores de riesgo.

Planteamiento del problema. Se ha reportado un aumento significativo en la incidencia de PAMDR en los pacientes del Hospital Infantil de México. A pesar de ser una infección que va en ascenso, existe poca información en población pediátrica en relación a los posibles factores de riesgo para la adquisición de PAMDR, por lo que consideramos necesario empezar a explorar este tema en nuestra población.

Objetivos. Identificar los factores asociados a la adquisición de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Metodología. Estudio de casos y controles, retrospectivo, analítico en pacientes pediátricos con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* de agosto de 2013 a mayo 2016 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se escogieron 80 controles con cultivos de líquidos estériles positivos para *Pseudomonas aeruginosa* y 40 casos con cultivos de líquidos estériles para PAMDR. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y para la búsqueda de factores de riesgo se realizó estadística analítica con tablas 2x2 y cálculo de razón de momios con intervalos de confianza.

Resultados. Se identificaron 40 casos y 80 controles. El uso previo de antibióticos de amplio espectro ($p < 0.01$), la edad ($p = 0.02$) y el antecedente de cirugía previa ($p = 0.02$) se asociaron a la presencia de infección por PAMDR. El uso previo de antibióticos de amplio espectro se asoció a un incremento de 7.4 veces el riesgo de adquirir una infección por PAMDR (IC 95% 1.00 - 1.17, $p < 0.01$) y la edad promedio mayor a 9.5 años mostró aumento de 8% el riesgo de infección por PAMDR (IC 95% 2.85 – 19.58, $p = 0.04$). La mortalidad en el grupo de infecciones por PAMDR fue de 31%. Cuando se comparó la presencia de choque séptico, mortalidad (todas las causas) y mortalidad directamente relacionada a la infección, no se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la infección por PAMDR.

Conclusión: En nuestra población, el uso previo de antibióticos de amplio espectro es el factor de riesgo mas fuertemente asociado a la adquisición de una infección por PAMDR (OR 7.4, $p < 0.01$). La mortalidad por una infección por PAMDR es alta (31%).

2. MARCO TEORICO

2.1 CONSENSO DE DEFINICIONES SOBRE MDR, PDR Y XDR

Dentro de la literatura biomédica se han empleado diferentes definiciones de los términos multi-drogo resistencia (MDR) y pan-drogo resistencia (PDR). No existe en la actualidad una definición establecida para esta terminología, hecho que ha causado confusión entre los investigadores y clínicos. Es por eso que se han realizado múltiples esfuerzos para lograr un consenso respecto a estos términos.

Matthew E. Falagas, Patra K. Koletsi y Ioannis A. Bliziotis en Boston, Massachussets realizaron una búsqueda sistemática en PubMed (2000 al 2005) para examinar las múltiples variaciones en la definición de MDR y PDR para *Pseudomonas aeruginosa*, encontrando los siguientes usos en los estudios más relevantes:

- Giamarellos-Bourboulis et al (2000) Grecia → definieron PAMDR como la Resistencia a todo antibiótico potencialmente activo contra *P. aeruginosa*, cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, penicilinas antipseudomónicas, aminoglucósidos, monobactámicos y quinolonas. Los aislamientos no fueron probados para Colistina.
- Lang et al. (2000) EUA. → la definieron como la resistencia a todos los antibióticos de 2 de las siguientes 3 clases, (1) B-lactámicos incluyendo piperacilina, aztreonam e imipenem; (2) aminoglucósidos incluyendo amikacina, gentamicina y tobramicina; (3) fluoroquinolonas y particularmente cirpofloxacino.
- Douglas et al. (2001) Australia → describieron como resistencia a gentamicina, piperacilina y ciprofloxacino.
- Ahmed et al. (2002) India → resistencia a 5 de los siguientes antibióticos probados, carbecilina, ciprofloxacino, gentamicina, norfloxacino, tetraciclina y tobramicina.
- Kocazeybek et al. (2002) Turquía → Resistencia a tres o mas agentes antipseudomónicos.
- Davies et al. (2003) UK → utilizaron la definición de la Fundación Americana de Fibrosis Quística- Resistencia a todos los agentes en al menos dos de los siguientes grupos de antibióticos: b-lactámicos, aminoglucosidos y fluoroquinolonas.
- Hsueh et al. (2005) Taiwan → utilizó el termino PDR refiriéndose a la resistencia a cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, aztreonam carbapenémicos, ciprofloxacino y aminoglucósidos. Todos los aislamientos tenían una MIC para colistina de 4 mg/ml .
- Rossolini & Mantengoli(2005)Italia → utilizaron la definición del SENTRY para MDR (piperacilina, ceftazidima, imipenem y gentamicina). Describieron de igual forma que los años recientes MDR se define como resistencia a al menos tres de los seis antimicrobianos siguientes: amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, piperacilina, ceftazidima e imipenem.

La confusión para el término PDR es más profunda que la de MDR. Esto es debido a que el prefijo **pan** (que en griego significa “todo” o “a todo”) no debería ser interpretado en más de una manera. Es decir, existe únicamente una forma de emplear el término PAN, por lo que resulta confuso que algunos investigadores utilicen este término para las cepas sensibles únicamente a polimixinas (Wang et al, 2003). Aunque estas cepas muestren resistencia a múltiples antibióticos, la existencia de incluso un solo antibiótico con adecuada actividad contra esta bacteria automáticamente excluye a esa cepa de ser llamada PDR.

P. aeruginosa únicamente puede ser llamada PDR si es resistente a los agentes de todos los 7 grupos de antipseudomónicos disponibles, penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos, quinolonas, aminoglucósidos y polimixinas. (1)

Matthew E. Falagas y Karageorgopoulos E. discuten la propuesta de otros dos autores (Paterson y Doi) con respecto a la terminología, quienes sugirieron el uso de “extrema-drogo resistencia” (XDR) a la resistencia de patógenos Gram negativos hacia todos los antibióticos potencialmente efectivos. Y el uso de PDR para referirse a los patógenos específicamente resistentes a 7 agentes antibióticos (cefepime, ceftazidima, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, cirpofloxacino y levofloxacino).

En el campo de las enfermedades infecciosas el término “XDR” ha sido utilizado para abreviar “extensiva-drogo resistencia” el cual es utilizado para *Mycobacterium tuberculosis*, definiéndose como la resistencia a rifampicina e isoniazida así como fluoroquinolonas.

Sin embargo, respecto a esto Falagas y Karageorgopoulos apelan a que el término PDR no puede utilizarse de otra manera que no sea la resistencia a todos los antibióticos, ya que el término “extremo o extensivo” no puede ser más inclusivo que “pan-“ significando todo.

Es así como después de una revisión detallada y en un esfuerzo por consensar la terminología futura a nivel mundial se proponen las siguientes definiciones: “pan-drogo resistencia”- resistencia a todos los antibióticos; “extensiva-drogo resistencia”- resistencia todos los antibioticos excepto por 1 o 2; “ multi-drogo resistencia”- resistencia a por lo menos 3 agentes antimicrobianos de los disponibles en este tiempo en esa parte específica del mundo y que tengan actividad potencialmente efectiva contra esa bacteria o patógeno. (2)

2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

2.2.1 Biopelícula

Pseudomonas aeruginosa está implicada en múltiples infecciones crónicas y es fácilmente aislado de heridas crónicas, dispositivos invasivos y de los pulmones de pacientes con fibrosis quística. *Pseudomonas aeruginosa* tiene múltiples mecanismos de resistencia. Se cree que logra permanecer en el organismo huésped gracias a su capacidad de formar biopelículas, la cual protege a esta bacteria, incrustada en los biopolímeros, de la acción de los antibióticos y de la inmunidad del huésped. Un componente clave de la protección contra la inmunidad innata del huésped son los ramnolípidos, que son unos autoinductores (QS)- reguladores del factor de virulencia.

La percepción de quórum o autoinducción (en inglés, *quorum sensing*) es un mecanismo de regulación de la expresión genética en respuesta a la densidad de población celular.¹ Las células involucradas producen y excretan sustancias, llamadas autoinductores, que sirven de señal química para inducir la expresión genética colectiva.

Las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas usan los circuitos de comunicación de la percepción de quórum para regular una gran variedad de actividades fisiológicas. Estos procesos incluyen simbiosis, virulencia, competencia, conjugación, producción de antibióticos, motilidad, esporulación y formación de biopelículas.

Las biopelículas bacterianas consisten de células incrustadas en una matriz auto producida conteniendo sustancias poliméricas extracelulares (EPS) como polisacáridos, proteína y DNA. La composición de esta matriz es de extrema importancia para las propiedades de la biopelícula, ya que le da la estabilidad estructural así como el incremento de la tolerancia a los antimicrobianos y las células inmunológicas.

La habilidad para resistir los agentes antimicrobianos recae principalmente en dos mecanismos separados, aquellos que le confieren resistencia antimicrobiana y aquellos que incrementan la tolerancia a los antimicrobianos.

Los mecanismos de resistencia abarcan características heredadas que obstruyen directamente la funcionalidad o eficacia de los antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia le permiten a la bacteria crecer y proliferar ante la presencia de antibióticos. La tolerancia por el otro lado se refiere a la habilidad para sobrevivir a la exposición de los antimicrobianos.

El hecho de que la biopelícula de *P. aeruginosa* sea capaz de producir ramnolípidos erradicadores de PMN podría explicar la incapacidad de las células inmunes del huésped para controlar la infección crónica, lo cual hace aun más difícil la erradicación de la biopelícula.

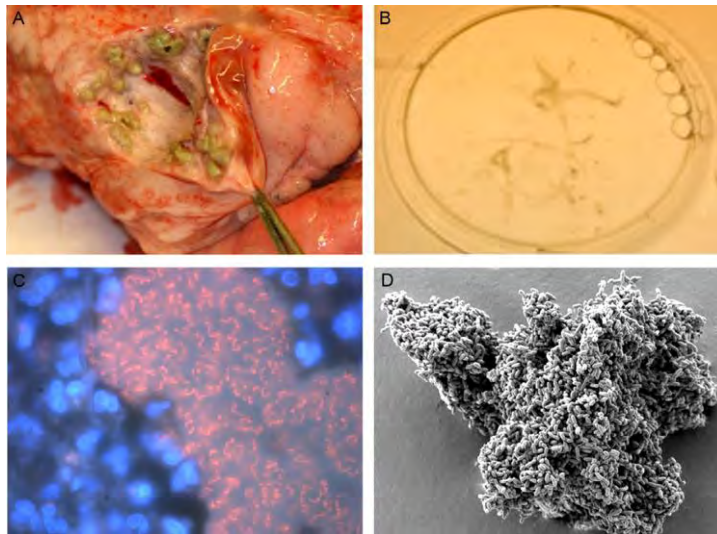


Figura 1. Imágenes de *P. aeruginosa* cultivada de (A) pulmón con FQ, (B) agregado in vitro, (C) pulmón con FQ rodeado de PMN (azul), (D) cultivo in vitro de 48 hrs. Imagen tomada de Bjarnsholt, Jensen, et al. Part C.y, Alhede et al.

A pesar de que ninguna monoterapia antimicrobiana e incluso la combinación de múltiples antibióticos es capaz de erradicar una *P. aeruginosa* crónica, el entendimiento del papel protector de la biopelícula en las infecciones crónicas ha dado la pauta para diferentes guías o líneas de tratamiento agudo contra esta bacteria.

Estudios recientes han demostrado que distintas subpoblaciones tienen diferente susceptibilidad a los antimicrobianos por lo que la biopelícula debe ser tratada preferentemente con más de un régimen de antibióticos, lo cual ha tenido buenos resultados in vivo. (5)

2.2.2 Otros mecanismos de Resistencia

Pseudomonas aeruginosa contiene menos plásmidos multiresistentes que *Klebsiella pneumoniae*, desarrolla mutaciones de resistencia a cefalosporinas menores que *Enterobacter*, y tiene menos resistencias inherentes que *Stenotrophomonas maltophilia*. Sin embargo lo que hace a *P. aeruginosa* única y tan problemática es la combinación de las siguientes: tiene especies con resistencias inherentes a múltiples clases de antimicrobianos; su habilidad para adquirir resistencia vía mutación contra todos los tratamientos relevantes; su alto incremento en resistencias locales; y su papel constante y frecuente en infección graves.

Dentro de sus mecanismos de resistencia *P. aeruginosa* puede presentar:

- Un AmpC b-lactamasa inducible lo que la convierte en inherente a b-lactámicos.
- Una porina (OprF) que forma poros extramembranales confiriéndole “impermeabilidad”, mediante un sistema de bomba MexAB-OprM con el cual remueve b-lactámicos, cloranfenicol, fluroquinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim así como algunos detergentes.
- Mutación a topoisomerasa II y IV lo que le confiere resistencia a fluroquinolonas.

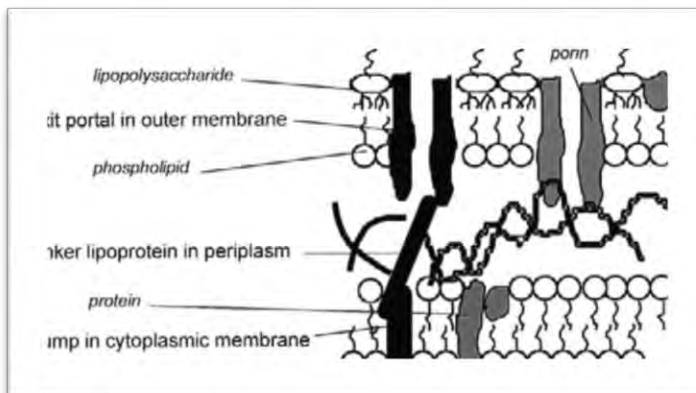


Figura 2. Componentes de la bomba (MexB, MexD, o MexF,) en la membrana citoplásmica, enganchada a la lipoproteína (MexA, MexC, o MexE) al portal de salida (OprM, OprJ, o OprN).

Ninguna mutación única compromete a todos los antipseudomónicos. Sin embargo los mecanismos de bomba pueden comprometer de manera simultanea la sensibilidad para fluoroquinolonas y la mayoría de los b-lactámicos, dejando como única opción a los aminoglucósidos (los cuales carecen de actividad antipseudomónica como monoterapia) y al imipenem (que con frecuencia esta comprometido por mutaciones).

Por su parte la combinación de la bomba de salida, la pérdida de OprD y la impermeabilidad a aminoglucósidos comprometería a todos los grupos de antibióticos excepto las polimixinas.

Table 1. Mutational resistances in *Pseudomonas aeruginosa*.

Mechanism	Mutation site	Effect on strain, according to antipseudomonal drug									
		Fq	Carb-Tic	Pip-Azi	Czid-Atm	Cpm-Cpr	Imi	Mero	Agl	Pm	
Reduced affinity											
Of topoisomerase II	<i>gyrA</i>	r/R	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Of topoisomerase IV	<i>parC</i>	r/R	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Derepression of AmpC											
Partial	<i>ampD</i>	—	R	R	R	r	—	—	—	—	—
Total	<i>ampD</i> + other	—	R	R	R	R	—	—	—	—	—
Up-regulation											
Of MexAB-OprM	<i>nalB</i> at <i>mexR</i> , <i>nalC</i> at other	R/R	R	r/R	r/R	r/R	—	r	—	—	—
Of MexCD-OprJ	<i>nfxB</i>	r/R	r/R	r/R	r/R	R	—	r	—	—	—
Of MexEF-OprN	<i>nfxC</i> at <i>mexT</i>	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r	r	—	—	—
Of MexXY-OprM		r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	—	r	r/R	—	—
Reduced aminoglycoside transport											
Loss of OprD	<i>oprD</i> , <i>nfxC</i> at <i>mexT</i>	—	—	—	—	—	—	R	r	—	—
Membrane changes											
		—	—	—	—	—	—	—	—	—	R

NOTE. Agl, aminoglycosides; Azi, azlocillin; Atm, aztreonam; Carb, carbenicillin; Czid, ceftazidime; Cpm, cefepime; Cpr, ceftipime; Fq, fluoroquinolone; Imi, imipenem; Mero, meropenem; Pip, piperacillin; Pm, polymyxin; r, reduced susceptibility; R, frank resistance, which may vary in its distinction from "r," according to the breakpoints adopted; Tic, ticarcillin.

Figura 3. Mutaciones en *Pseudomonas aeruginosa*. Imagen tomada de Livermore, D. 634, London, UK. : Clinical Infectious Diseases, 2002

Table 3. Trends in resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in the United States and the United Kingdom.

Site (year) and drug	Breakpoint, ^a mg/L		Percent resistance, by patient isolate				
	Susceptible	Resistant	All	Inpatient	ICU	Outpatient	CF sputum
United States (2000)							
Ceftazidime	≤8	≥32	11.5	13.2	18.2	8.3	18.8
Piperacillin	≤64	≥128	15.8	17.9	23.5	12.0	19.8
Imipenem	≤4	≥16	14.2	15.5	22.5	11.4	14.2
Amikacin	≤16	≥64	7.1	6.1	6.0	8.8	26.4
Gentamicin	≤4	≥16	19.1	18.9	22.3	18.7	41.1
Ciprofloxacin	≤1	≥4	29.5	31.2	32.2	27.0	23.3
United Kingdom (1999)							
Ceftazidime	≤8	≥16	2.3	2.3	2.9	1.0	14.0
Piperacillin	≤16	≥32	3.9	4.3	4.6	2.3	11.0
Imipenem	≤4	≥8	8.1	7.2	15.6	4.4	31.0
Amikacin	≤4	≥32	5.6	3.7	1.2	4.7	36.0
Gentamicin	≤1	≥8	11.1	9.4	5.2	9.6	43.0
Ciprofloxacin	≤1	≥8	8.1	8.5	6.4	6.3	24.0

NOTE. US data are from The Surveillance Network Database USA (TSN; Focus Technologies). All US data, except for the data on resistance to piperacillin among CF sputum isolates, are for >1000 isolates. More than >250 US hospitals participated; >70,000 isolates were tested, but not all were tested with every antibiotic. UK data are from Henwood et al. [22] and are based on a survey of 2194 isolates from 25 hospitals. All isolates were tested with every antibiotic, with >100 isolates per group. CF sputum: sputum isolates from patients with cystic fibrosis; ICU: intensive care unit.

Figura 4. Tendencias en la Resistencia de *P. aeruginosa*. Imagen tomada de **Livermore, D.** 634, London, UK. : Clinical Infectious Diseases, 2002

La selección de las cepas resistentes secundarias a mutación varía según el tipo y la dosis de antimicrobiano utilizado en el sitio de infección. Carmeli et al. encontraron un incremento del riesgo en la selección de cepas resistentes cuando un paciente ha sido manejado con Imipenem comparado con ciprofloxacino, piperacilina o ceftazidima. Sin embargo contra *P. aeruginosa* sensible existe un fuerte argumento para el uso de meropenem antes que un b-lactámico ya que el desarrollo de resistencia para meropenem requiere de 2 mutaciones (bomba y pérdida de OprD) mientras que para los demás agentes bastaría con una sola mutación.

El surgimiento de multidrogoresistencia en asociación con plásmidos e integras es mucho menos predecible que la resistencia secundaria a mutación ya que depende del escape de ciertos genes en el DNA, sin embargo una vez que esta resistencia emerge puede propagarse entre pacientes o diseminarse hacia otras cepas.

Es por esto que la mejor manera de prevenir la diseminación de la resistencia es controlando y eliminando el uso innecesario de antimicrobianos de amplio espectro.

Cuando las cepas tienen múltiples mecanismos de resistencia las opciones terapéuticas son temiblemente limitadas. En el caso de que la resistencia sea secundaria a mutación, tobramicina y meropenem son los antimicrobianos de elección con mayor actividad antipseudomónica.

Y en el caso en que b-lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas no fueran efectivos, las polimixinas continúan siendo los antimicrobianos de último recurso; a pesar de su toxicidad, han demostrado éxito en el tratamiento, especialmente con polimixina E intravenosa (Colistina), aunque hay que considerar que su acción continúa siendo limitada para el manejo de neumonías. (6)

3. ANTECEDENTES

3.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PAMDR

En Israel se realizó un estudio de casos y controles para evaluación epidemiológica y molecular utilizando método de electroforesis en gel para el aislamiento de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente (PAMDR) e identificar los factores de riesgo de manera individual para la adquisición de PAMDR. Se realizó también un estudio retrospectivo de cohorte para examinar las comorbilidades de los pacientes con estas infecciones. Se aislaron 36 cultivos positivos de 82 pacientes con PAMDR y 82 controles pareando los resultados según tiempo de hospitalización, características demográficas similares así como comorbilidades. Encontraron que de los 36 aislamientos pertenecían únicamente a 12 clonas de *Pseudomonas Aeruginosa*, 2 clonas eran las dominantes, una de estas originándose en la Unidad de Cuidados Intensivos. Encontraron que dentro de los diferentes factores de riesgo identificados en la UCI predominaban la postración, contar con dispositivos invasivos y haber sido tratados con cefalosporinas de amplio espectro y aminoglucósidos. (7)

En Grecia realizaron un estudio de casos y controles para identificar factores de riesgo en la adquisición de PAMDR en pacientes dentro una UCI durante un periodo de 2 años. Definieron PAMDR como una *P. aeruginosa* con disminución de la susceptibilidad a piperacilina, ceftazidima, imipenem y ciprofloxacino. Reunieron una muestra de 34 pacientes colonizados por PAMDR contras 34 pacientes con cultivos negativos. Los criterios para parear resultados fueron la severidad de la enfermedad, tiempo de estancia en la UCI y la adquisición de PAMDR. Las características demográficas, clínicas y el uso de procedimientos invasivos fueron similares en cada paciente ya fuera caso o control. Se realizó un análisis multivariado donde encontraron el uso de ciprofloxacino como un factor de riesgo independiente para la adquisición de PAMDR. Estos resultados dan soporte al hecho de identificar el uso de antibióticos con amplio espectro antipseudomónico como un factor de riesgo importante de adquisición PAMDR, principalmente ciprofloxacino. (8)

Un estudio retrospectivo en Taiwan analizo los factores de riesgo para adquisición de bacteriemia por PAMDR en pacientes hospitalizados en un periodo de Enero 2006 a Diciembre 2011. Sus resultados arrojaron una muestra de 78 pacientes (46 hombres y 32 mujeres de edades entre 72 y 14 años). De esta muestra 46 pacientes tuvieron uso de ventilador y 45pacientes estancia en UCI. Todos los episodios de bacteriemia fueron infecciones asociadas a cuidados de la salud y un 55% de los hemocultivos positivos fueron para PAMDR. El origen de la bacteriemia se logró identificar en 42 pacientes, siendo neumonía la principal causa. Encontraron que el inicio de antibióticos adecuados dentro de las primeras 72 hrs en pacientes con cultivos positivos para PAMDR tuvieron una mayor supervivencia (30 días) comparado con

quienes no los recibieron. Un análisis multivariado reveló que una escala de Pittsburgh alta era un factor de riesgo independiente para mortalidad, de igual manera el uso apropiado de antibióticos dentro de las primeras 72 hrs fue un factor protector independiente para mortalidad. (9)

En el 2011 se llevó a cabo un estudio de casos y controles en una universidad-hospital de Nimes, Francia en un periodo de 12 meses para determinar los factores de riesgo para infecciones nosocomiales por PAMDR. Se tomó una muestra de 80 pacientes infectados por PAMDR de toda la población hospitalaria y 75 pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* sensible, incluyeron 240 controles aleatorios. Encontraron como factores de riesgo para infección nosocomial por PMDR, la edad, escalas de severidad, postración, transferencia de otras unidades, alimentación por sonda nasogástrica, catéteres urinarios y la exposición de B-lactámicos o fluroquinolonas en los 7 días previos al aislamiento de PAMDR. El estudio demostró que además de la cateterización urinaria, la exposición a antimicrobianos de amplio espectro para *P. aeruginosa* así como el uso de sonda nasogástrica son factores de riesgo importantes para la adquisición de estas cepas. Postulando que el desequilibrio de la flora intestinal y las modificaciones de la mucosa secundarias a antimicrobianos y alimentación por sonda crean una presión antibiótica, incrementando así la ocurrencia de esta infección. (10)

Se llevó a cabo un estudio en Brasil de 72 casos de pacientes con bacteriemia asociada a *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PA-RC). De los 72 casos 24 fueron causados por PA-RC, de estos se asociaron como factores de riesgo, clínicos y de laboratorio, la estancia de UCI, cifra elevada de leucocitos y el uso previo de carbapenémicos. En un análisis multivariado, únicamente el uso previo de carbapenémicos resultó estadísticamente significativo para adquisición de PA-RC. De igual manera se encontró un incremento en la mortalidad de pacientes infectados con falla renal crónica, estancia UCI prolongada, uso de ventilación mecánica y catéteres venosos centrales. (11)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha reportado un aumento significativo en la incidencia de infecciones por PAMDR en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Este tipo de infecciones incrementa el costo de hospitalización de manera directa (consumo de recursos hospitalarios, secundario a estancias hospitalarias prolongadas, ingreso a UCI y requerimiento de procedimientos invasivos), como de forma indirecta (gastos de los familiares del paciente durante su hospitalización). Por otro lado, una infección por una cepa de PAMDR se ha asociado a una mayor morbilidad y mortalidad, reportándose hasta en un 50% de los casos, lo que empeora el pronóstico de los pacientes.

A pesar de ser una infección que va en ascenso, existe poca información en relación a su prevalencia y aunque se han realizado múltiples estudios a nivel mundial para identificar los factores de riesgo asociados a la adquisición de PAMDR, los resultados de estudios en población pediátrica encontrados en la literatura son escasos.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la adquisición de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

6. JUSTIFICACIÓN

La multidrogoresistencia es un problema prioritario de salud pública. Al igual a lo reportado a nivel mundial, en los últimos 3 años, se ha documentado en los registros de cultivos del laboratorio de Microbiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, un incremento significativo en el aislamiento de PAMDR, correlacionando con un aumento en las infecciones invasoras por dicha bacteria. Estas infecciones impactan directamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados.

Es por eso que se hace necesario encaminar estudios hacia la búsqueda de las condiciones, situaciones y características de los pacientes que puedan representar factores de riesgo para el desarrollo de una infección por PAMDR.

7. OBJETIVO GENERAL

7.1 General

- Describir los factores asociados a adquirir infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

7.2 Específicos

- Describir la epidemiología de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente.
- Describir los sitios más frecuentes de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente.
- Reportar la mortalidad asociada a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente.
- Describir la mortalidad de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente.

8. METODOLOGÍA

a) Diseño de estudio.

Estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal, analítico.

Relación casos:controles 1:2

Caso: paciente con cultivo de sitio estéril o urocultivo tomado por sonda, positivo para *Pseudomonas aeruginosa* con multi-drogo resistencia según antibiograma.

Control: paciente con cultivo de sitio estéril o urocultivo tomado por sonda, positivo para *Pseudomonas aeruginosa* drogo sensible según antibiograma.

b) Lugar del estudio

Hospital Infantil de México Federico Gómez

c) Periodo de estudio

Agosto 2013 a Mayo 2016.

d) Muestra.

Muestreo por convenciencia de casos consecutivos durante el periodo de estudio.

e) Criterio de Selección.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes de 0 a 18 años de edad
- Ambos sexos
- Pacientes con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* en el periodo de estudio.

f) Criterios de Exclusión.

-Pacientes con cultivos de sitios no estériles positivos para *P. aeruginosa*

g) Criterios de Eliminación.

Pacientes con cultivos positivos para más de un microorganismo además de *Pseudomonas aeruginosa* durante mismo periodo de tiempo.

- Aquellos en lo que no se garantice o especifique el método de toma de muestra para cultivo.
- Expedientes con información incompleta

h) Descripción general del estudio

- Se generará una hoja de recolección de datos.
- Se revisarán los registros de cultivos del laboratorio de microbiología del HIMFG para identificar a los pacientes con cultivos positivos para *P. aeruginosa* y con base en su perfil de susceptibilidad se clasificarán como casos (cultivo con PAMDR) y controles (cultivo con infección por *P. aeruginosa* no multidrogo resistente).
- Se revisará sistemáticamente el expediente clínico en búsqueda de datos demográficos y los posibles factores de riesgo (procedimientos, dispositivos invasivos, uso de antimicrobianos, estancia en UCI) en un periodo de 15 días previos al aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivo. Así mismo se recolectará la información correspondiente a la evolución y desenlace del evento infeccioso.
- Se generará una base de datos en el programa excel.

9. DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición
Edad	Cuantitativa numérica discreta	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo. Expresada en años.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	División del género humano en dos grupos: Masculino/Femenino
Antibióticos previos	Cualitativa nominal dicotómica	Uso de antibióticos de amplio espectro que ejercen presión para bacilos gram negativos en un periodo de 15 días previos al aislamiento. Cefalosporinas 3ª y 4ª generación, TZP, Amikacina, Carbapenémicos y Quinolonas. Expresada en Si/No.
UTIP	Cualitativa nominal dicotómica	Estancia en la Unidad de terapia intensiva pediátrica durante el aislamiento. Si/No
IOT	Cualitativa nominal dicotómica	Intubación orotraqueal durante el aislamiento. Si/No.
CIRUGÍA PREVIA	Cualitativa nominal dicotómica	Antecedente de procedimiento quirúrgico reciente. Si/ No
CVC	Cualitativa nominal dicotómica	Dispositivo de acceso venoso central durante el aislamiento. Si/ No
PAMDR	Cualitativa nominal dicotómica	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> no-susceptible a al menos un agente antipseudomónico en tres o más grupos de antimicrobianos (aminoglucósidos, carbapenémicos, cefalosporinas, penicilinas, fuoroquinolonas, polimixinas). Si/ No. ⁽¹²⁾

TZP: Piperacilina/Tazobactam; UTIP: unidad de terapia intensiva pediátrica; IOT: intubación orotraqueal; CVC: catéter venoso central, PAMDR: *Pseudomonas Aeruginosa* multidrogo resistente.

10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, medianas, modas) para con las variables demográficas y epidemiológicas. Para la búsqueda de factores de riesgo se realizará estadística analítica con tablas 2x2 y cálculo de razón de momios con intervalos de confianza. Con las variables que hayan resultados estadísticamente significativas en el análisis con tablas 2x2 ($p < 0.05$), se realizará una regresión logística múltiple.

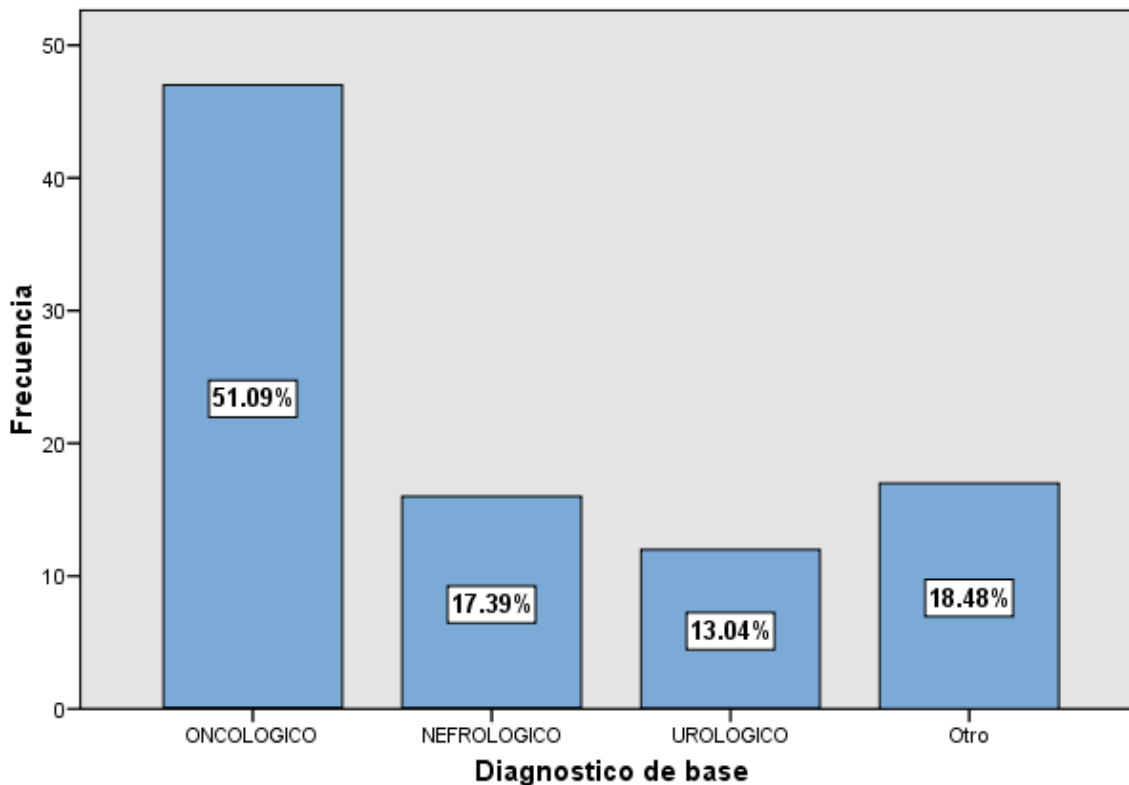
El análisis estadístico se realizará en el programa STATA Versión 14.0

11. RESULTADOS

Se incluyeron todos los pacientes con cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* obtenidos de medio estéril en niños de 0 a 18 años de edad. Se excluyeron 4 pacientes que contaban únicamente con aislamiento positivo en coprocultivo. Analizándose una muestra total de 120 pacientes con infección documentada por *Pseudomonas aeruginosa* identificándose 40 casos y 80 controles en un periodo de agosto 2013 a mayo 2016.

Características clínicas y demográficas

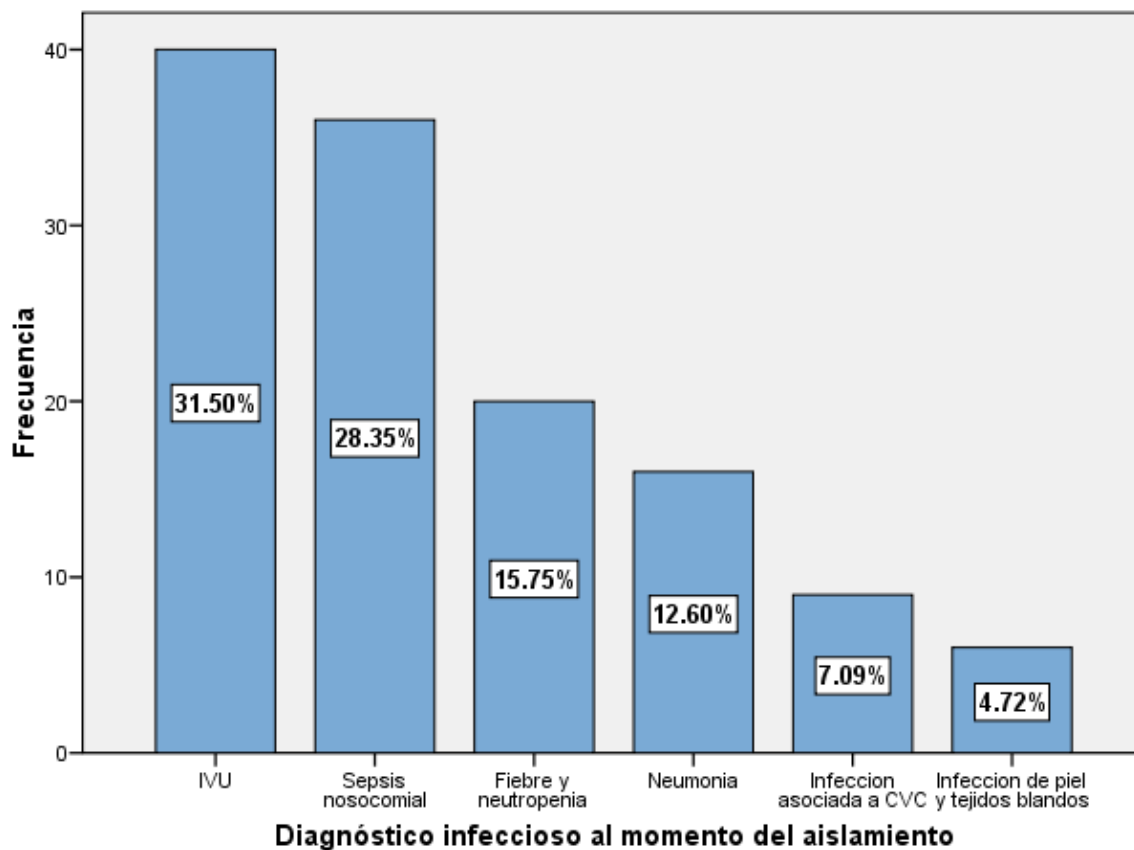
En la población estudiada el 50.8%(61) pertenecieron al sexo masculino mientras que el 49.17%(59) fueron del sexo femenino. La edad promedio fue de 7.8 años [Desviación estándar (DE) 5.65, mínimo (min) 0.1, máximo (max) 18]. El promedio de días con fiebre fue de 1.9 (DE 1.73,min 0, max 10). El promedio de días con fiebre de los pacientes con infección fue similar en los 2 grupos, siendo de 2.07 días (DE 1.94) en el grupo de infección por PAMDR contra 1.5 días (DE 1.08) en el grupo control (p 0.12). Los diagnósticos de base más frecuentes se enlistan en la Gráfica 1.



Gráfica 1. Diagnósticos de base más frecuentes

Al momento del aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* el 82%(113) de los pacientes se encontraban hospitalizados y el 18%(7) de manera ambulatoria. El promedio de días de hospitalización fue de 25 días (DE 6.13, min 0, max 184).

En la Gráfica 2 se expone la frecuencia de diagnósticos infecciosos al momento del aislamiento microbiológico.



Gráfica 2. Diagnósticos infecciosos más frecuentes

Factores de riesgo

Se buscaron los posibles factores de riesgo asociados a infección por PAMDR, los cuales se cuentan resumidos en la Tabla 1. El uso previo de antibióticos de amplio espectro ($p < 0.01$), la edad ($p = 0.02$) y el antecedente de cirugía previa ($p = 0.02$) se asociaron a la presencia de infección por PAMDR.

Tabla 1. Posibles factores de riesgo estudiados para PAMDR

	Infección por <i>P. aeruginosa</i> susceptible (n=82)	Infección por <i>P. aeruginosa</i> MDR (n=38)	p*
Sexo			0.60
Masculino	43 (70.5%)	18 (29.5%)	
Femenino	39 (66.1%)	20 (33.9%)	
Edad promedio (años)	7.1	9.5	0.02
Uso previo antibióticos de amplio espectro			<0.01
No	53 (88.3%)	7 (11.4%)	
Si	29 (48.3%)	31 (51.7%)	
UTIP			0.66
No	53 (69.7%)	23 (30.2%)	
Si	29 (65.9%)	15 (34%)	
IOT			0.60
No	53 (69.7%)	23 (30.2%)	
Si	28 (65.1%)	15 (31.9%)	
Cirugía previa			0.02
No	42 (79.2%)	11 (20.7%)	
Si	40 (59.7%)	27 (40.3%)	
CVC			0.78
No	26 (66.6%)	13 (33.3%)	
Si	56 (69.1%)	25 (30.8%)	

MDR= Multi drogoresistente UTIP= unidad de terapia intensiva pediátrica, IOT=intubación orotraqueal, CVC= catéter venoso central, * Obtenidas por prueba de Chi2 (variables categóricas) y t de student (variables continuas)

En el análisis multivariado el uso previo de antibióticos de amplio espectro se asoció fuertemente a un incremento de 7.4 veces el riesgo de adquirir una infección por PAMDR ($p < 0.01$). La edad (promedio > 9.5 años) mostró un modesto aumento de 8% el riesgo de infección por PAMDR ($p = 0.04$), mientras que el antecedente de cirugía previa, aunque sugería un incremento del riesgo de 2.11 veces mayor riesgo, no logró demostrar una significancia estadística ($p = 0.11$). Tabla 2.

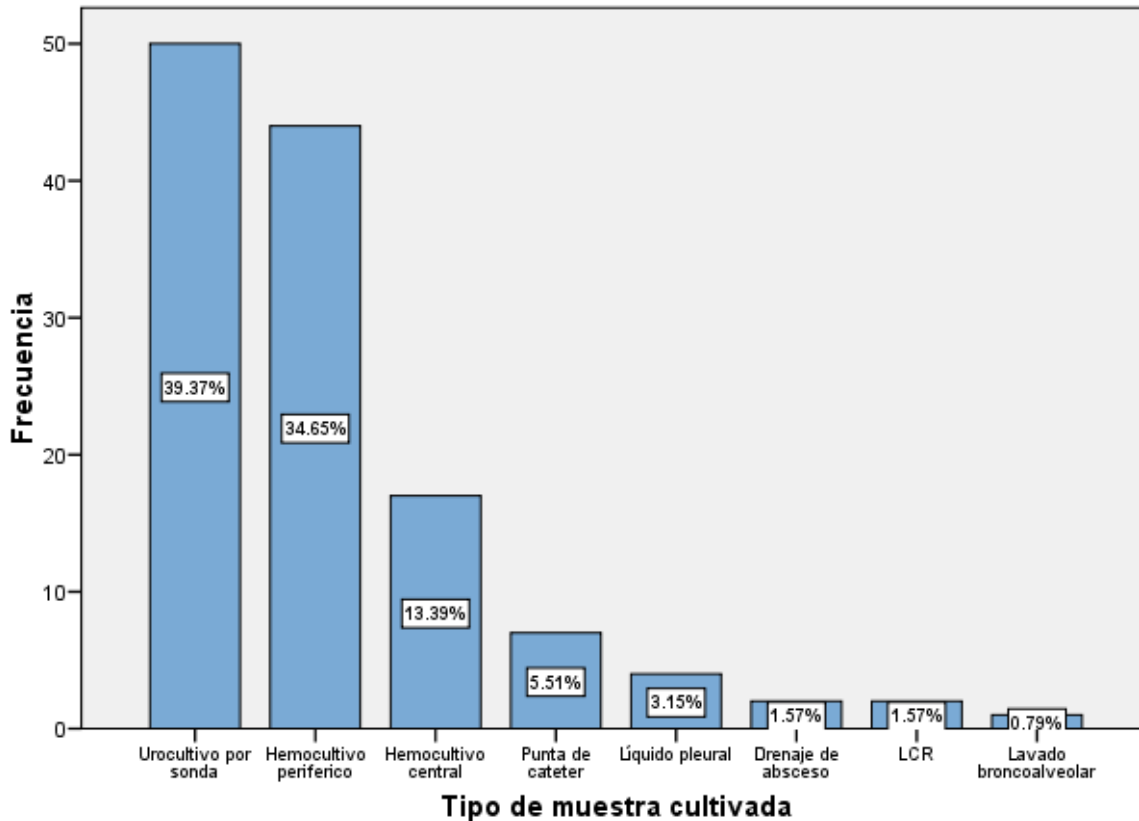
Tabla 2. Factores de riesgo para infección por PAMDR

	OR	IC (95%)	p
Edad	1.08	1.00-1.17	0.04
Uso previo antibióticos de amplio espectro	7.47	2.85-19.58	<0.01
Cirugía previa	2.11	0.84-5.30	0.11

OR: razón de momios, IC: intervalo de confianza del 95%,

Datos microbiológicos

El aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* se analizó únicamente en muestra de sitios estériles o urocultivos tomados por sonda urinaria, descartando de igual manera resultados donde se aislaron 2 o más microorganismos de la misma muestra. La gráfica 3 muestra la localización y frecuencia de los cultivos analizados.



Gráfica 3. Tipo de muestra con cultivo positivo

Del total de 120 pacientes con aislamiento microbiológico positivo para *Pseudomonas aeruginosa* el 31.67% (38) fueron clasificadas como Panresistentes y 68.3% (82) sensibles.

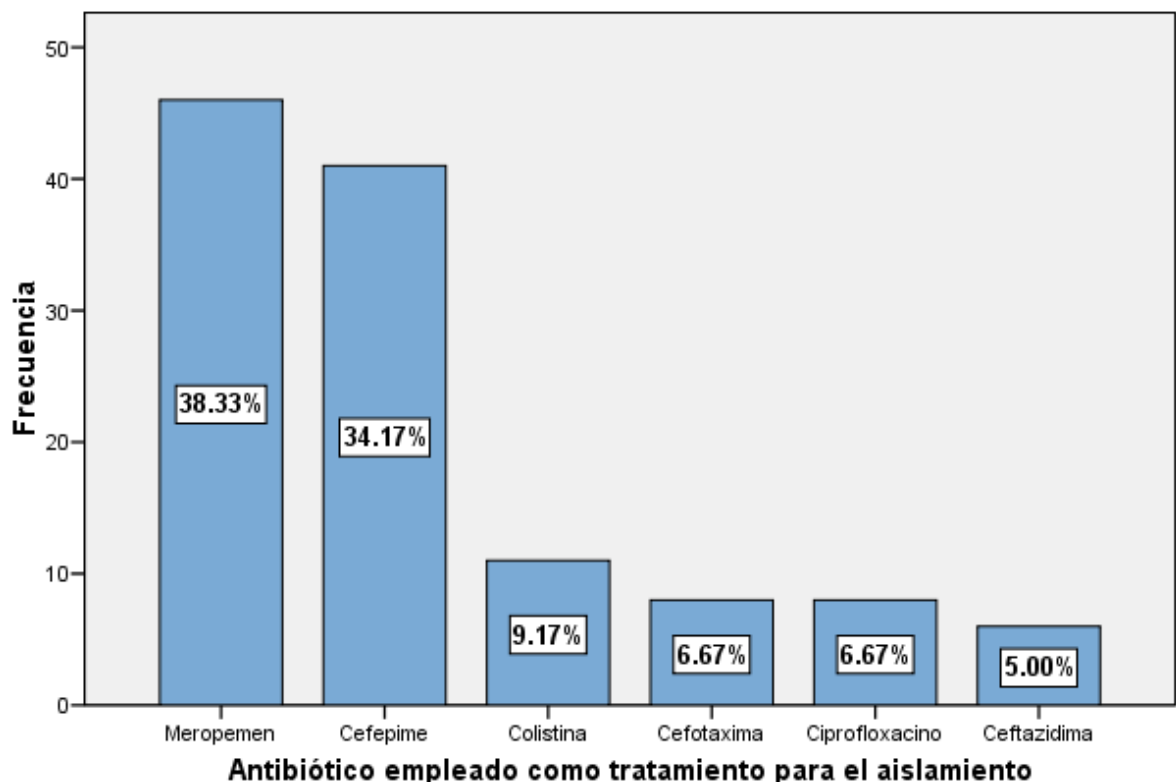
De los cultivos obtenidos el porcentaje de susceptibilidades para antimicrobianos es el siguiente: Amikacina, sensible en un 56.6% (68), resistente 42.5% (51); Cefepime sensible 67.5% (81), resistente 32.5% (39); Imipenem sensible 53.3% (64), resistente 45% (54); Ciprofloxacino sensible 64.1% (77), intermedio 1.6% (2), resistente 34.1% (41). Las PAMDR fueron sensibles a Colistina en el 94% (36) de los casos.

Se analizó el uso de antibióticos previos que tuvieran efecto sobre la presión antibiótica para Gram negativos, en un periodo de mínimo 15 días y hasta 2 meses previos al aislamiento donde el 50% (60) de los pacientes si contaban con el antecedente de administración de antimicrobianos y el otro 50% no. Del 50% que si recibió antimicrobianos previos el 42.5%(51) había tenido un esquema farmacológico único y el 7.5%

(9) había cursado con esquema doble. El promedio de días de duración del esquema fue de 4.65 días (DE 6.23, min 0, max 42).

El antibiótico más frecuentemente utilizado fue Cefepime con 30% (36) seguido de Meropenem 6.6% (8) y Ciprofloxacino 2.5% (3), Piperacilina/Tazobactam 2.5% (3) con el mismo porcentaje. El que se agregó como sinergista con mayor frecuencia fue Amikacina con el 3.3%(4).

En la Gráfica 4 se muestran los antimicrobianos más empleados como tratamiento dirigido posterior al aislamiento obtenido.



Grafica 4. Terapia dirigida posterior al aislamiento.

Complicaciones y mortalidad

El 36.37% (44) de los pacientes ameritaron ingreso a la Unidad de terapia intensiva durante el evento infeccioso. El diagnóstico de Choque séptico se documentó en el 43.3% (52) de los pacientes.

La mortalidad reportada fue de 29.17% (35). De estos el porcentaje de muertes relacionadas con el evento infeccioso fue de 18.33% (22) y mortalidad relacionada a otra causa 12.5% (15).

Cuando se comparó la presencia de choque séptico, mortalidad (todas las causas) y mortalidad directamente relacionada a la infección, no se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la infección por PAMDR (Tabla 3).

Tabla 3. Mortalidad y presencia de choque séptico en los eventos infecciosos por PAMDR

	Infección por <i>P. aeruginosa</i> susceptible (n=82)	Infección por <i>P. aeruginosa</i> MRD (n=38)	p*
Choque séptico			0.32
No	44 (64.7%)	24 (35.3%)	
Si	38 (73.1%)	14 (26.9%)	
Mortalidad			0.69
No	59 (69.4%)	26 (30.5%)	
Si	23 (65.7%)	12 (31.5%)	
Mortalidad relacionada a la infección			0.12
No	70 (71.4%)	28 (28.5%)	
Si	12 (54.6%)	10 (45.5%)	

* Obtenida por prueba de Chi2

12. DISCUSIÓN

En la literatura se han descrito múltiples factores de riesgo para la adquisición de infección por PAMDR los cuales varían según la población estudiada. Debido al incremento reciente de aislamientos microbiológicos de PAMDR, el impacto sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes y la falta de publicaciones en población pediátrica consideramos de gran relevancia analizar los posibles factores de riesgo asociados en el HIMFG.

El grupo etiológico mayormente afectado por PAMDR fue el de la población oncológica, dato que no se encuentra ampliamente documentado en la literatura sin embargo si está descrito que éste grupo de pacientes tiene mayor riesgo para infección bacteriana por microorganismos nosocomiales y drogorresistentes.¹³ Es posible que el predominio de infección en el paciente Oncológico en esta muestra se deba también a que el HIMFG es un centro de referencia y concentración para patología oncológica por lo que un gran porcentaje de su población pertenece a este grupo.

De los 120 aislamientos de infección por *Pseudomonas aeruginosa* que se evaluaron, 38 correspondieron a PAMDR. Del total de cultivos la mayoría correspondió a urocultivos por sonda urinaria, de igual manera el diagnóstico infeccioso que predominó fue la infección de vías urinarias coincidiendo con lo descrito en la literatura donde encontraron que el uso de catéter urinario representa un factor de riesgo para infección por PAMDR.¹⁰ Debido al carácter retrospectivo del estudio, en nuestra población no fue posible documentar en qué cantidad de pacientes la sonda urinaria había sido colocada exclusivamente para la toma del cultivo y en cuantos se trataba de una sonda de larga permanencia. Así mismo no se logró documentar asociación entre la presencia de una sonda urinaria y la infección por PAMDR.

El segundo diagnóstico infeccioso en frecuencia fue sepsis nosocomial, en el cual, en la mayoría de los pacientes de este grupo, el aislamiento fue positivo en hemocultivo. Todos los pacientes con este diagnóstico se encontraban hospitalizados al momento del aislamiento y habían recibido terapia con antibiótico de amplio espectro. El antimicrobiano más utilizado previo al aislamiento fue Cefepime, seguido en frecuencia de Meropenem. Al analizar los factores de riesgo en esta serie encontramos que el uso previo de antibióticos que ejercen presión antibiótica sobre Gram negativos resultó estar fuertemente asociado a incrementar el riesgo de infección por PAMDR (OR 7.4, $p < 0.01$). Este resultado es similar a lo documentado por Defez et al, quienes reportan que los beta-lactámicos (OR=2.5) y las fluoroquinolonas (OR=4.1) incrementan el riesgo de adquisición de PAMDR. Tuon et al, también encontraron un mayor riesgo de bacteriemia por PAMDR con el uso previo de carbapenémicos ($p < 0.01$)^{10,11}

El antecedente de cirugía previa sugería un incremento en el riesgo para PAMDR sin embargo no se logró una significancia estadística ($p = 0.11$) posiblemente porque la muestra de pacientes no fue lo suficientemente grande. Defez et al reportaron éste antecedente como un factor de riesgo para infección por PAMDR (0.05); sin embargo no encontramos en la literatura revisada si existe asociación con algún tipo de intervención quirúrgica en particular, por lo cual aún hay campo para futuras investigaciones.

A diferencia de lo documentado en otros trabajos, en nuestra muestra, la estancia en la UTIP o el uso de dispositivos invasivos como catéter venoso central o la intubación orotraqueal no demostraron incremento en el riesgo para infección por PAMDR.⁸ Si bien, estos son factores que ha sido reportados como de riesgo para la adquisición de infecciones nosocomiales, no se encontró la asociación para infección por un microorganismos multidrogaresistente.

De los 40 aislamientos de PAMDR, 38 resultaron sensibles a Colistina. Sin embargo en los esquemas de manejo antimicrobiano administrados ya con aislamiento y susceptibilidad de PAMDR únicamente se administró Colistina a 11 pacientes; el resto se manejó con carbapenémico o cefalosporina de 4ta generación. La consideración en algunos casos fue que la respuesta clínica de los pacientes fue satisfactoria con el manejo establecido, por lo que no se consideró cambiar el esquema antibiótico. Dichos pacientes no presentaron mortalidad.

A pesar de que la infección por PAMDR es considerada como un padecimiento grave y de que en nuestra población el 31% de los pacientes con infección por PAMDR fallecieron, no encontramos asociación respecto a la infección por PAMDR y el ingreso a UTIP o la mortalidad relacionada directamente al evento infeccioso. Esto difiere de otros estudios realizados en donde se observó un impacto mayor en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con PAMDR, por ejemplo el estudio de Tuon donde se reporta un OR de 3.30 (1.01–10.82; $p = 0.04$) asociado a mortalidad por PAMDR.^{8,11} Esto no significa que lo reportado en la literatura no aplique en nuestra población ya que existe la posibilidad de que a pesar de la información obtenida en este estudio aun nos falten datos para evidenciar la relación entre los factores de riesgo y la infección por PAMDR.

13. CONCLUSIÓN

- En nuestra población los eventos de infección por PAMDR resultaron más frecuentes en la población oncológica, siendo la Infección de vías urinarias el padecimiento más frecuente.
- El uso previo de antimicrobianos de amplio espectro ($p < 0.01$), la edad ($p = 0.02$) y el antecedente de cirugía previa ($p = 0.02$) se asociaron a la presencia de infección por PAMDR.
- El uso previo de antimicrobianos de amplio espectro incrementa 7.4 veces el riesgo de infección por PAMDR.
- La mortalidad por infección por PAMDR fue del 31%. No se encontró un incremento significativo en la mortalidad relacionada a infección por PAMDR comparada con infección por *P. aeruginosa* sensible.
- Se deben tener claros los conceptos en cuanto la terminología para la adecuada clasificación de Multidrogo-resistencia y Panresistencia.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fase	Fecha
Revisión de la literatura y redacción de marco teórico	Octubre –diciembre 2014
Creación del instrumento de captura e inicio de recolección de datos	Enero 2015 –diciembre 2015
Análisis y redacción de los resultados	Enero - abril 2016
Entrega de tesis	Julio 2016
Envío de manuscrito a publicación	Septiembre 2016

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Falagas M.E., Koletsis P.K., Bliziotis L.A.** The diversity of definitions of multidrug-resistant(MDR) and pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of medical microbiology* 2006; 55: 1619-1629.
2. **Falagas M.E., Karageorgopoulos E.** Pandrug Resistance (PDR), Extensive Drug Resistance (XDR) and Multidrug Resistance (MDR) among Gram-Negative Bacillia: Need for international Harmonization in Terminology. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 1121.
3. **McGrowman JJE.** Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006;119: 29-36.
4. **Bonomo RA, Szabo D.** Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43:49-56.
5. **Alhede E.** *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms:Mechanisms of Immune Evasion. 2011; s.n.
6. **Livermore D.** Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? . *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 634.
7. **Aloush A., Navon-Venezia S., Seigman-Igra Y.** Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical impact. *American Society for Microbiology* 2006; 50: 43-48.
8. **Paramythiotou E., Lucet JC., Timsit JF.** Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in ICU. Role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 670.
9. **Ting-Yi S., Jung-Jr Y., Po-Chang H.** Clinical characteristics and risk factors for mortality in cefepime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection/ ELSEVIER* 2013; Vol. XX: 1-8.
10. **Defez C., Fabbro-Peraya P., Bouziges N.** Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *Journal of Hospital Infection / ELSEVIER* 2004; 57: 209-216.
11. **Tuon F., Gortz L.W., Rocha J.** Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *Journal of Infectious diseases/ ELSEVIER* 2012; 16: 351-356.
12. **Magiorakos A.P, Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E. et al.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *European Society of Clinical Microbiology and Infection* 2012; 8 :268-281.
13. **Santolaya M, Alvarez A, Becker A, et al.** Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21.

ANEXO 1

FACTORES DE RIESGO PARA IPa-MDR en pacientes del HIMFG

A. PACIENTE Nombre: _____ Fecha de nacimiento ___/___/___ Edad _____ (años)
Sexo(1=masc,2=fem)___ Registro: _____ Dx de Base _____

B. Datos al momento del aislamiento de Pa-MDR

FC___FR___TA___/___T.MAX___C. Peso _____(kg)Talla _____(mts) Número de días con fiebre _____ Numero de días hospitalizado _____. Hospitalizado en UTIP(0=no,1=si)___ Intubación orotraqueal(0=no,1=si)___ Días de intubación _____ Intervención quirúrgica(0=no,1=si)___ Tipo de Intervención quirúrgica _____ Días de postoperatorio _____ Cateter venoso central(0=no,1=si)___ días de colocación _____ Línea arterial(0=no,1=si)___ Días de colocación _____ Sonda urinaria(0=no,1=si)___ días de colocación _____ Otro dispositivo invasivo (0=no,1=si)___ Tipo de dispositivo _____ Foco infeccioso identificado(0=no,1=si)___ Diagnostico infeccioso principal: _____ Hipotensión que requiere aminos(0=no,1=si)___ Uso previo de antibióticos de amplio espectro (0=no,1=si)

C. ANTIMICROBIANOS PREVIOS

Antibiótico	Fecha de inicio	Fecha de termino	Duración (días)
	___/___/___	___/___/___	
	___/___/___	___/___/___	

ANTIMICROBIANOS USADOS COMO TRATAMIENTO PARA EVENTO INFECCIOSO

Antibiótico	Fecha de inicio	Fecha de termino	Duración (días)
	___/___/___	___/___/___	
	___/___/___	___/___/___	

D. CULTIVOS, MICROORGANISMOS Y SUCEPTIBILIDADES

#Cultivo	Tipo de muestra	Fecha de toma	AN	FEP	IMP	CIP	COL	Panresistente (0:no/ 1:si)
		___/___/___						
		___/___/___						
		___/___/___						
		___/___/___						

Usar: 1-sensible; 2- intermedio; 3-resistente; 0-no realizado.

E. DESENLACE

COMPLICACIONES	SI
CHOQUE SEPTICO	
MUERTE	
MORTALIDAD RELACIONADA A INFECCION	
MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA EN LOS 30 DIAS POSTERIORES	

Instrucciones y códigos para el correcto llenado de la hoja:

Diagnostico infeccioso principal: 1= fiebre y neutropenia, 2= neumonía, 3= colitis neutropenica,4= gastroenteritis infecciosa, 5= choque séptico, 6=IVU, 7= infección de piel y tejidos blandos, 8= infección asociada a sitio de punción, 9= meningitis, 10= ventriculitis, 11= varicela, 12= bacteremia corroborada, 13= infección asociada a CVC, 14= mucositis, 15= sinusitis, 16= otitis, 17= mastoiditis, 18= infección de herida quirúrgica, 19= sepsis nosocomial, 20= IVAS, 21= candidemia 22= candidiasis diseminada, 23= candiduria, 24=Fungomas, 25= aspergilosis, 26= mucormicosis 27= otro.

Tipo de muestra: 1= hemocultivo periférico, 2= hemocultivo central, 3= urocultivo por sonda, 4= urocultivo por chorro medio, 5= urocultivo por bolsa, 6= aspirado endotraqueal, 7= expectoración, 8= punción-aspiración, 9= drenaje de absceso, 10= coprocultivo, 11= punta de catéter, 12= liquido pleural, 13= LCR, 14= cistostomía, 15= lavado bronquio-alveolar, 16=liquido de ventriculostomía, 17=otro

Tabla de abreviaciones de antimicrobianos: AM=Amikacina, FEP= Cefepima, IMP= imipenem, CIP= ciprofloxacino, COL= colistina/ polimixina E.

Tipo de Intervención quirúrgica: 1= qx abdominal, 2= qx cardiaca, 3= qx de torax, 4= qx ortopédica, 5=qx urológica, 6= neurocirugía, 7:otro.

Tipo de otro dispositivo: 1= sello pleural, 2= catéter diálisis peritoneal, 3= ventriculostomía, 4= SDVP, 5= otro.

Diagnóstico de base: 1= oncológico, 2= gastroenterológico, 3= reumatológico, 4= nefrológico, 5= neurológico, 6= urológico, 7= gastroquirúrgico, 8= trauma, 9= endocrinológico,10= quirúrgico, 11= ortopédico, 12=: neuroquirúrgico, 13= hematológico, 14= infectológico, 15=neumológico, 16: cardiológico, 17: otro.