



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD POR *PSEUDOMONAS*  
*AERUGINOSA* MULTI-DROGO RESISTENTE EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS

PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. ROBERTO MORENO MIRANDA



DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARTHA AVILÉS ROBLES



Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## HOJA DE FIRMAS

---

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**M. en C. MARTHA JOSEFINA AVILÉS ROBLES**  
**MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a Dios quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi familia que gracias a ellos soy lo que soy. Para mi Padre por brindarme los recursos necesarios y estar a mi lado apoyándome y aconsejándome siempre. A mi madre por hacer de mí una mejor persona a través de sus consejos, enseñanza y amor. A mi hermano por estar siempre presente.

A la Dra. Martha Avilés por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como guiarme durante el desarrollo de la tesis.

A todas las amistades que he encontrado en el HIM: Aldo, Arlene, Ivonne, Carlos, Teresa, Nayeli, Silvie, Victor Hugo, Villadozola, Daniel y a Grecia por hacer esta etapa de la vida una experiencia inolvidablemente divertida, ayudarme, apoyarme y sobre todo por demostrar que el trabajo en equipo y la amistad son la clave para llegar a la meta.

Agradezco al Dr. Alfonso y a la Dra. Davinia por haberme apoyado y ayudado durante la realización de mi tesis.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....   | 4  |
| Introducción .....                                   | 6  |
| Marco teórico.....                                   | 7  |
| Antecedentes de la investigación .....               | 13 |
| Planteamiento del problema .....                     | 15 |
| Pregunta de investigación.....                       | 16 |
| Justificación .....                                  | 17 |
| Objetivo General .....                               | 18 |
| Objetivos Específicos.....                           | 18 |
| Hipótesis .....                                      | 19 |
| Tipo y diseño de Investigación .....                 | 20 |
| Técnica de recolección de datos .....                | 20 |
| Criterios de Decisión.....                           | 20 |
| Técnica de análisis de datos .....                   | 21 |
| Operacionalización y categoría de las variables..... | 22 |
| Consideraciones éticas.....                          | 24 |
| Análisis estadístico.....                            | 25 |
| Análisis de los resultados .....                     | 26 |
| Discusión de resultados .....                        | 31 |
| Conclusiones .....                                   | 33 |
| Limitaciones.....                                    | 34 |
| Cronograma de actividades.....                       | 35 |
| Bibliografía.....                                    | 36 |
| Anexos.....  | 38 |

## RESUMEN

**Introducción.** *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos oportunistas humanos más importantes y uno de los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales. Las infecciones del torrente sanguíneo debido a *P. aeruginosa* son especialmente perjudiciales y están asociadas con tasas de mortalidad que varían entre 18% y 62%. Las *P. aeruginosa* multi-drogo resistentes son una cuestión importante en el campo de las infecciones nosocomiales ya que se ha establecido una asociación directa entre la resistencia a los antimicrobianos y el aumento de la mortalidad.

**Objetivo.** Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por *P. aeruginosa* multi-drogo resistentes, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Material y métodos.** Estudio observacional, analítico, ambispectivo, de casos y controles en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, entre enero del 2013 a diciembre de 2017. Los casos fueron pacientes que fallecieron por una infección con cultivos positivos para *P. aeruginosa* multidrogo resistentes. Los controles fueron los pacientes con cultivos positivos para *P. aeruginosa* multidrogo resistentes que no fallecieron.

Se recopiló la información del archivo clínico y de la base de datos del laboratorio de bacteriología. Se analizó solo el primer episodio para aquellos pacientes con más de un episodio de bacteremia.

Para la identificación de los factores de riesgo se realizaron tablas de 2x2, se calcularon las razones de momios con intervalos de confianza al 95%. Para el análisis de mortalidad se realizaron curvas de Kaplan y Meier con prueba de Log-Rank

**Resultados.** Se analizaron 113 eventos con aislamiento de Pa-MDR que cumpliero con los criterios de inclusión. Veinticuatro casos y 89 controles.

El 75.2% (85) de los casos presentaron resolución de la infección. No obstante el 27.4% (31) condicionó choque séptico ocasionando muerte a los 30 días del aislamiento infeccioso en el 26.5% (30) siendo directamente relacionada a infección por Pa-MDR en el 21.4% (24). El uso de apoyo aminérgico se asoció a un incremento de 16.5 veces el riesgo de mortalidad por Pa-MDR ( $p < 0.01$ ).

**Conclusiones.** En nuestra población, el uso de apoyo aminérgico se asoció fuertemente a mortalidad por Pa-MDR, incrementando esta hasta 16.5 veces; con una mortalidad a los 30 días del 21.4% y una supervivencia a los 30 días del 77.9%.

**Palabras clave:** Pseudomonas aeruginosa, resistencia a antibióticos, multidrogo resistente, mortalidad.

## INTRODUCCIÓN

La infección por *Pseudomonas aeruginosa* es una de las principales causas de infecciones nosocomiales, que a menudo son de gravedad y difíciles de tratar debido a su limitada susceptibilidad a agentes antimicrobianos y a la aparición frecuente resistencia a los antibióticos durante el tratamiento.<sup>(5)</sup>

Existe una creciente prevalencia de infecciones nosocomiales producidas por cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* que compromete gravemente la selección de tratamientos apropiados y, por lo tanto, está asociada con una significativa morbilidad y mortalidad.<sup>15</sup> Este patógeno oportunista está siendo cada vez más difícil de tratar debido a los diversos mecanismos de resistencia y diferentes factores de virulencia<sup>(16)</sup>

Su elevado nivel de resistencia intrínseca a los antibióticos, unido a su extraordinaria capacidad para desarrollar resistencias adicionales por mutaciones cromosómicas, hacen de este patógeno uno de los más difíciles de tratar. Aún es más preocupante, si cabe, la creciente detección en este microorganismo de múltiples determinantes de resistencia<sup>(2)</sup>



## MARCO TEÓRICO

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es un bacilo Gram negativo, no fermentador, que se comporta básicamente como un patógeno nosocomial oportunista. Sus mínimos requerimientos nutricionales, su tolerancia a una amplia variedad de condiciones físicas y su resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos, explican su papel ecológico como un importante y eficaz patógeno intrahospitalario<sup>(1)</sup>

Dentro de su género, *P. aeruginosa* es uno de los patógenos oportunistas humanos más importantes y uno de los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales<sup>(2)</sup>. Las infecciones del torrente sanguíneo debido a *P. aeruginosa* son especialmente perjudiciales y están asociadas con tasas de mortalidad que varían entre 18% y 62%. Las *P. aeruginosais multidrogo resistentes* (Pa-MDR) a múltiples fármacos es una cuestión importante en el campo de las infecciones nosocomiales, y ya se ha establecido una asociación entre la resistencia a los antimicrobianos y el aumento de la mortalidad.<sup>(3)</sup>

### A. FACTORES DE RIESGO

En la mayoría de los casos, la infección comienza con alguna alteración de los mecanismos de defensa del huésped; esto puede involucrar la disrupción en la integridad de barreras físicas como catéteres urinarios, catéteres intravenosos, quemaduras extensas de piel o tubos endotraqueales que facilitan la colonización bacteriana. Por otro lado, hay otras situaciones específicas del huésped que comprometen los mecanismos de defensa específicos, tales como la neutropenia, la inmunosupresión iatrogénica o adquirida y las patologías que cursan con deterioro del sistema inmunológico, que también son factores de riesgo para la infección. Definitivamente, la estancia hospitalaria prolongada, especialmente en unidades de cuidado intensivo y la presión de selección de los antibióticos son los factores que favorecen la aparición de cepas multirresistentes. Este hecho, convierte a la infección por *P.aeruginosa* en un verdadero problema de salud pública que afecta no sólo el curso de la evolución del paciente sino que aumenta la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos y los costos de los servicios de salud.<sup>(4)</sup>

Los factores relacionados con el huésped, el organismo y el tratamiento pueden aumentar la mortalidad. Con respecto al huésped, la gravedad de la enfermedad subyacente puede ser sinérgica con la infección debida a organismos resistentes; concomitantemente, una mayor virulencia podría explicar el impacto adverso de los patógenos resistentes en los resultados clínicos, aunque esta asociación no se ha demostrado hasta la fecha. Además, factores como la disminución de la eficacia de los antibióticos o un retraso en el inicio de la terapia pueden contribuir a los resultados adversos en pacientes infectados por patógenos resistentes <sup>(5)</sup>

## **B. MICROBIOLOGÍA**

*P. aeruginosa* fue aislado por primera vez de pus verde por Gessard en 1882. Es una varilla aerobia gram-negativa nonfermentative que es omnipresente en el ambiente y se puede cultivar en una variedad de medios. Las siguientes características son útiles para confirmar su identificación en placas de cultivo:

- Olor dulce característico de uva
- Elaboración de pigmento verde
- Oxidasa positiva

Ocasionalmente, la identificación por parte del personal de laboratorio puede retrasarse debido a que algunos aislamientos carecen de pigmentos o producen características inusuales como un olor a "papa podrida" <sup>(6)</sup>

## C. EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con los datos reportados en la National Healthcare Safety Network en los Estados Unidos de 2011 a 2014. *P. aeruginosa* es <sup>(7)</sup>:

- La sexta causa más común de infecciones intrahospitalarias en general (7.3%)
- La segunda causa más frecuente de neumonía asociada al ventilador (16.4%)
- La tercera causa más común de infecciones urinarias asociadas al catéter (10.3%)
- La quinta causa más frecuente de infecciones del sitio quirúrgico (5.7%)

También es un patógeno común en todo el mundo; Fue la tercera causa más común de infecciones intraabdominales de 2002 a 2011 y la tercera causa más común de infecciones del tracto urinario de 2009 a 2011 <sup>(8)</sup>

## D. CLASIFICACIÓN

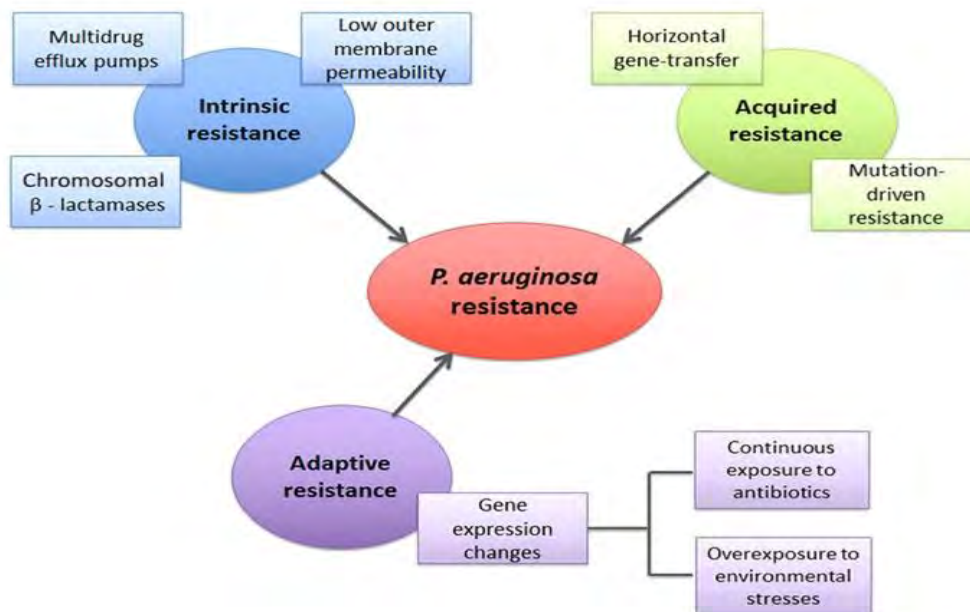
En la literatura médica se utilizan diferentes definiciones para bacterias multidrogo resistentes (MDR), extensamente resistentes (XDR) y pandrogo resistentes (PDR) para caracterizar los diferentes patrones de resistencia encontrados en bacterias resistentes a los antimicrobianos. Un grupo de expertos internacionales se reunió a través de una iniciativa conjunta del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CEPCD) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para crear una terminología internacional normalizada con la que describir los perfiles de resistencia. MDR se definió como la resistencia adquirida a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas, XDR se definió como la resistencia a al menos un agente en todas menos dos o menos categorías antimicrobianas (es decir, siguen siendo susceptibles a sólo uno o dos categorías) y PDR se definió como la resistencia a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos<sup>(9)</sup>. En la tabla 1 se muestra Las categorías antimicrobianas y los agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR en caso de *P. aeruginosa*.

**Tabla 1. Categorías antimicrobianas y los agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR**

| Categoría antimicrobiana  | Agente antimicrobiano  |
|---|--|
| Aminoglucosido  | Gentamicina<br>Tobramicina<br>Amikacina<br>Netilmicina       |
| Carbapenemicos antipseudomonicos  | Imipenem<br>Meropenem<br>Doripenem                           |
| Cefalosporina antipseudomonicas   | Ceftazidima<br>Cefepime                                      |
| Fluoroquinolonas antipseudomonicas  | Ciprofloxacino<br>Levofloxacino                              |
| Penicilinas antipseudomonicas + inhibidores de b-lactamasas   | Ticarcilina + Acido clavulanico<br>Piperacilina + Tazobactam |
| Monobactamicos  | Aztreonam  |
| Acidos fosfonicos   | Fosfomicina  |
| Polimixinas   | Colistina<br>Polimixina B                                    |
| <p>                     Criterios para definir MDR, XDR y PDR en <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br/>                     MDR: no susceptible a <math>\geq 1</math> agente en <math>\geq 3</math> categorías antimicrobianas<br/>                     XDR: no susceptible a <math>\geq 1</math> agente en todas <math>\leq a 2</math> categorías antimicrobianas<br/>                     PDR: no susceptible a todos los agentes antimicrobianos listados<br/> <a href="http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx">http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx</a>.                 </p> |  |

## E. MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los mecanismos implicados en el desarrollo de resistencia antimicrobiana pueden ser intrínsecos, adquiridos o adaptativos. La resistencia intrínseca surge de las características de un microorganismo particular como la posesión de una membrana externa con baja permeabilidad y bombas de flujo constitutivas para excluir agentes antimicrobianos. Los mecanismos adquiridos resultan de la incorporación de nuevos materiales genéticos tales como plásmidos, transposones, integrones y ADN desnudo por microorganismos que eran originalmente susceptibles a agentes antimicrobianos, mientras que los mecanismos adaptativos implican una mayor capacidad de las bacterias para resistir la actividad antimicrobiana como resultado de alteraciones en la expresión de genes y/o proteínas debido a la exposición previa a un desencadenante ambiental o a las concentraciones subinhibitorias de fármacos antimicrobianos<sup>(10)</sup>.



Una de las características más preocupantes de *P. aeruginosa* es su elevado nivel de resistencia intrínseca a los antibióticos, así como su gran capacidad de desarrollo de nuevas resistencias a través de mutaciones en su cromosoma. En este sentido, cabe destacar las múltiples mutaciones en *ampR*, *ampD* o *dacB*(PBP4)<sup>(2,11,12)</sup> que determinan la hiperproducción de la betalactamasa cromosómica tipo AmpC, confiriendo resistencia a todas las penicilinas (incluyendo las combinaciones con inhibidores de betalactamasas, como la piperacilina-tazobactam), cefalosporinas (ceftazidima y cefepima) y monobactámicos (aztreonam). Es característica también de *P. aeruginosa* la resistencia mediada por la hiperexpresión de alguna de las múltiples bombas de expulsión codificadas en su genoma: MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN y MexXY-OprM, principalmente, que, dependiendo de la bomba implicada, pueden afectar a prácticamente todos los betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Por último, cabe destacar también la represión o inactivación de la porina OprD, que confiere resistencia a los carbapenémicos. Esta gran capacidad de desarrollar resistencia por mutación reduce enormemente el abanico de opciones antibióticas disponible. Además, *P. aeruginosa* es capaz de adquirir nuevos determinantes de resistencia por transferencia horizontal. Entre

los determinantes adquiridos, normalmente en forma de casetes situados en integrones, a su vez localizados en transposones o plásmidos que permiten su movilidad, destacan las betalactamasas, incluyendo las de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas, pero también las enzimas modificantes de los aminoglucósidos.<sup>(2,13,14)</sup>

## ANTECEDENTES

La creciente resistencia entre las bacterias gram-negativas a agentes de primera y segunda línea de tratamiento y la aparición de organismos multidrogo-resistentes, extremadamente resistentes, y pandrogoresistentes, es alarmante porque relativamente ha habido pocos compuestos antimicrobianos aprobados en los últimos años.

La aparición de *Pseudomona aeruginosa multidrogo-resistente (PA-MDR)* reduce el número de opciones terapéuticas, por lo que triplica la mortalidad en pacientes de terapia intensiva y duplica los días de estancia hospitalaria.

En un estudio multicéntrico de origen español se investigó el impacto de la resistencia a los carbapenémicos sobre la mortalidad en la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, donde se demostró una mortalidad del 35%, aunque la resistencia se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, el estudio sugirió que este efecto perjudicial puede no ser tan grande durante los primeros días de la bacteriemia o en presencia de comorbilidades. <sup>(5)</sup>

La prevalencia de infección por Pa-MDR triplica mortalidad en pacientes críticos, lo que ha llevado el resurgimiento de antimicrobianos antipseudomónicos como colistina. En un estudio en un estudio por Salinas et al. se reportó una mortalidad del 27% en pacientes infectados por Pa-MDR, y demostró la eficacia de colistina como tratamiento pudiendo reducir los costos al disminuir los días de estancia y el uso combinado de otros antipseudomónicos.<sup>(17)</sup>

Se realizó un estudio de casos y controles por Defez y col. para determinar los factores de riesgo de infección nosocomial por Pa-MDR entre todos los pacientes hospitalizados y entre aquellos con una infección nosocomial por *P. aeruginosa*. Entre todos los pacientes hospitalizados, la edad, el índice de gravedad, tener una enfermedad postrada, transferencia de otras unidades, alimentación nasogástrica, cateterismo urinario y exposición a b-lactámicos (OR 2.5) o fluoroquinolonas (OR 4.1) en los siete días previos a la infección; fueron vinculados al aislamiento por Pa-MDR. Entre los pacientes infectados la exposición a fluoroquinolonas (OR  $\frac{1}{4}$  4.7) o cirugía previa (OR  $\frac{1}{4}$  0.5) se relacionó con el aislamiento Pa-MDR. <sup>(23)</sup>

En un estudio realizado en Seoul por Cheol y col. los datos de 136 pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* se analizaron retrospectivamente para evaluar los factores de riesgo de mortalidad. El 78.7% de los casos fueron adquiridos en el hospital y la tasa de mortalidad a 30 días fue del 39%. El análisis multivariado demostró que los factores de riesgo para la mortalidad incluyeron sepsis severa, neumonía, retraso en la iniciación de la terapia antimicrobiana efectiva y una puntuación APACHE II en aumento. En 123 de los 136 pacientes (excluyendo 13 pacientes tratados con antibióticos definitivos inadecuados), la mortalidad a 30 días fue del 27,7% (13 de 47 pacientes) en el grupo de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana empírica inicialmente efectiva, y el 43,4% (33 de 76) en el grupo de pacientes que recibieron terapia antimicrobiana efectiva. Hubo una tendencia hacia una mayor mortalidad a medida que aumentaba la duración del retraso. El retraso en iniciar una terapia antimicrobiana eficaz para la bacteriemia por PA-MDR tendió a asociarse con una mayor mortalidad. <sup>(26)</sup>

En el Hospital Infantil de México, se reportó una mortalidad a *P. aeruginosa* del 19.4% en el año 2006, <sup>(27)</sup> y actualmente se desconoce la mortalidad a PA-MDR en nuestra institución y por ende los factores de riesgo que atribuyen a aumentar dicha mortalidad.

Existe necesidad de conocer nuestra estadística, así como los factores de riesgo de nuestros pacientes infectados por PA-MDR con la finalidad de disminuir la mortalidad por este agente microbiano.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha reportado un aumento significativo en la incidencia de infecciones por Pa-MDR en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez y por ende la mortalidad por este microorganismo. Este tipo de infecciones incrementa el costo de hospitalización de manera directa (consumo de recursos hospitalarios, ingreso a cuidados intensivos y requerimiento de procedimientos invasivos), y de forma indirecta (gastos de los familiares del paciente durante su hospitalización).

Existe poca información en la literatura médica respecto a los factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por Pa-MDR.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores asociados a mortalidad por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogo resistente en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## JUSTIFICACIÓN

Las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogo-resistente (PA-MDR) son un problema creciente a nivel mundial ya que se asocian a un considerable incremento de la morbilidad y mortalidad, elevando los costos de la atención médica y afectando la calidad de vida del individuo. A nivel pediátrico la información sobre el comportamiento de los factores asociados a mortalidad por la infección de este microorganismo continúa en estudio. <sup>(4)</sup>

Conocer los factores asociados a mortalidad por Pa-MDR puede ayudar a identificar factores modificables o prevenibles, con el fin de disminuir la mortalidad por esta bacteria.

## **OBJETIVOS**

Objetivo general:

- Identificar factores asociados a mortalidad por infección por Pa-MDR

Objetivos específicos:

- Reportar la incidencia de infecciones por Pa-MDR
- Reportar la mortalidad por infección por Pa-MDR
- Describir el tipo de infecciones asociadas a mortalidad por infección por Pa-MDR

## HIPÓTESIS

La estancia en terapia intensiva y la infección del torrente sanguíneo por *P. aeruginosa* multidrogo-resistente serán los factores asociados de mayor impacto a mortalidad por infección por Pa-MDR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño de estudio:** observacional, ambispectivo, analítico, de casos y controles

**Periodo de estudio:** enero del 2013 a diciembre de 2017.

**Población de estudio:** pacientes pediátricos del HIMFG

**Lugar de estudio:** Hospital Infantil de México Federico Gómez

Definición de caso: Pacientes con infección documentada con cultivos positivos para *P. aeruginosa* multidrogo resistente que hayan fallecido a causa de dicha infección.

Definición de control: Pacientes con infección documentada con cultivos positivos para *P. aeruginosa* multidrogo resistente que no hayan fallecido.

### **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión:

- Paciente de 1 día a 18 años de edad
- Infección documentada por cultivo por Pa-MDR

Criterios de exclusión:

- Presencia de otro microorganismo en cultivo durante el evento de infección por Pa-MDR
- Urocultivo recolectado por “chorro medio”

Criterios de eliminación:

- Información incompleta en el expediente del paciente

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

Se revisarán las carpetas del laboratorio clínico de bacteriología para identificar a los pacientes con aislamiento de Pa-MDR. Posteriormente se recopilará del expediente clínico los datos de interés de los pacientes y se evaluará la evolución y desenlace del proceso infeccioso. Se analizará solo el primer episodio para aquellos pacientes con más de un episodio de bacteremia. La información se guardará en una hoja de recolección de datos.

Se generará una base de datos en el programa excel, para posteriormente realizar los análisis correspondientes.

### DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

| VARIABLE                      | TIPO DE VARIABLE                                    | DEFINICION CONCEPTUAL   | UNIDAD DE MEDICIÓN   |
|-------------------------------|---|---|--|
| Edad                          | Cuantitativa, Independiente<br>Discreta<br>Continua | Tiempo que ha vivido una persona  | Tiempo de vida que tiene el paciente al momento de la infección por Pa-MDR. Expresada en meses o años.   |
| Sexo                          | Cualitativa, Independiente,<br>Nominal.             | Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.   | División de género en dos grupos:<br>Masculino/Femenino  |
| Mortalidad                    | Cualitativa, Dependiente<br>Nominal                 | Cese de las funciones vitales.  | Cese de las funciones vitales en pacientes infectados por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-drogo resistentes en un periodo de 30 días, posterior al inicio de infección |
| Catéter venoso central        | Cualitativa, independiente<br>Nominal               | Dispositivo endovenoso que se sitúa en el extremo distal en la vena cava superior ó inferior, justo antes de la entrada en la aurícula derecha. Los catéteres venosos centrales (CVC) también se denominan dispositivos de acceso venoso central o líneas centrales | Presencia de catéter venoso central al momento de la documentación o 15 días previos a la infección por Pa-MDR. Si/No  |
| Intubación orotraqueal        | Cualitativa independiente<br>Nominal                | Dispositivo invasivo en la vía aérea para asistir la ventilación mecánica pulmonar espontánea.  | Presencia de intubación orotraqueal al momento de la documentación o 15 días previos a la infección por Pa-MDR. Si/No  |
| Sonda urinaria                | Cualitativa independiente<br>Nominal                | Dispositivo invasivo en la vía urinaria, a través de la uretra al interior de la vejiga con fines diagnósticos y/o terapéuticos.  | Presencia de sonda urinaria al momento de la documentación o 15 días previos a la infección por Pa-MDR. Si/No  |
| Estancia en terapia intensiva | Cuantitativa, dependiente<br>Continua               | Periodo determinado en el cual un paciente se mantiene en unidades de cuidados intensivos.  | Numero de días en hospitalización en terapia intensiva. Expresado en días.   |
| Choque séptico                | Cualitativa, dependiente<br>Nominal                 | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha de infección o  | Choque séptico evidenciado por clínica y por estudios  |



|   |                                    |  |  |
|---|------------------------------------|--|--|
|   |                                    | documentada, asociado con disfunción orgánica, anormalidades de la perfusión, y que no responde a la reanimación con líquidos.   | paraclínicos. Si/No  |
| Bacteriemia por Pa-MDR                        | Cualitativo, dependiente           | Presencia de Pa-MDR en cultivos de sangre.   | Hemocultivo positivo para Pa-MDR.  |
| Urocultivo positivo                           | Cualitativo, dependiente           | Presencia de microorganismo patógeno en las vías urinarias; se considera positivo cuando el recuento de colonias es: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo en muestra obtenida por punción vesical (1 o más ufc/ml).</li> <li>• Igual o superior a 1.000 ufc/ml si fue obtenida por cateterismo vesical.</li> <li>• Igual o superior a 100.000 ufc/ml en muestra de bolsa recolectora o por segundo chorro.</li> </ul> | Urocultivo positivo para Pa-MDR.   |
| Uso previo de antibióticos de amplio espectro | Cuantitativo, dependiente          | Administración previa al paciente de cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenémicos o quinolonas al evento infeccioso.  | Administración al paciente de cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenémicos o quinolonas en los 14 días previos al evento de infección por Pa-MDR. Si/No |
| Infección por Pa-MDR                          | Cualitativa Nominal Dependiente    | Presencia de datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un cultivo positivo para Pa-MDR   | Infección documentada por Pa-MDR. Si/No  |
| Pa-MDR  | Cualitativa Nominal Dependiente    | Resistencia adquirida por <i>Pseudomona aeruginosa</i> en al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas  | <i>Pseudomona aeruginosa</i> con patrón de resistencia adquirida a una gente en tres o más categorías antimicrobianas. Si/No   |
| Días de estancia intra-hospitalaria           | Cuantitativa, dependiente Continua | Días transcurridos desde el inicio ingreso hospitalaria hasta el egreso del paciente   | Días transcurridos desde el inicio del tratamiento antibiótico para la infección por Pa-MDR hasta el egreso del paciente.  |

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Con base en el título segundo, capítulo primero, artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica sin riesgo, dado que se emplean técnicas y métodos de investigación documental y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. No requiere consentimiento informado pero se asegurará mantener la confidencialidad de la información de los pacientes.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central, media, moda, mediana y medidas de dispersión.

Para la estadística inferencial y la identificación de los factores de riesgo se realizarán tablas de 2x2 y se calculará la razón de momios con intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis de mortalidad se realizarán curvas de Kaplan y Meier con prueba de Log-Rank.

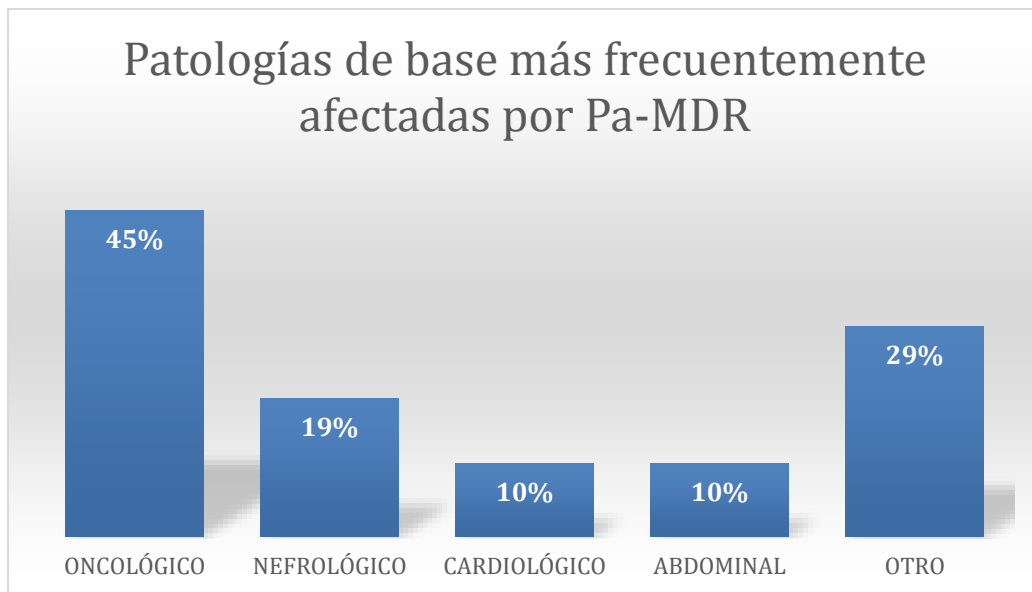
El análisis estadístico se realizará en el programa STATA Versión 14.2

## RESULTADOS

Se evidenciaron 285 aislamientos de Pa-MDR registrados en el laboratorio de bacteriología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2017, de los cuales 113 cumplieron con los criterios de inclusión, por lo que se analizaron 24 casos y 89 controles.

### Características clínicas y demográficas

La edad media de los pacientes fue de 7.6 años [Desviación estándar (DE) 5.95, mínimo (min) 0.1, máximo (max) 18] de los cuales el 50.4% (57) fue del sexo masculino. Los pacientes más afectados fueron aquellos con patología de base oncológica hasta en un 39.8% (45) seguido de aquellos pacientes con nefropatía en el 16.8% (19) (Gráfica 1)



**Grafica 1. Patologías de base más frecuentes afectadas por infección por Pa-MDR**

### Factores de riesgo asociados

Entre los factores de riesgo analizados se evidenció que el 35.4% (40) se encontraban hospitalizados en unidad de cuidados intensivos, requiriendo apoyo aminérgico solo el

23.8% (27). El 34.5% (39) fueron sometidos a ventilación mecánica y el 70.8% (80) a una intervención quirúrgica mayor.

En cuanto a los dispositivos invasivos, el 57.2% (65) eran portadores de catéter venoso central, con sonda urinaria fueron 47.7% (54) y 36.2% (41) tuvieron otro tipo de dispositivos, los dispositivos que más se encontraban al momento del diagnóstico de infección por Pa-MDR fueron sello pleural y línea arterial en el 9.7%(11) y 5.3%(6) respectivamente.

**Tabla 1.** Posibles factores de riesgo estudiados para Pa-MDR

|  | <b>Muertos por infección por Pa-MDR (n=24)</b> | <b>Sobrevivientes a infección por Pa-MDR (n=89)</b> | <b>p*</b>       |
|--|--|---|-----------------|
| <b>Sexo</b>  |  |   | 0.96            |
| Masculino  | 12 (21%)                                       | 45 (79%)  |                 |
| Femenino   | 12 (21.4%)                                     | 44 (78.6%)  |                 |
| <b>Uso previo de antibióticos de amplio espectro</b> |  |   | <b>0.03</b>     |
| Si   | 24 (24.5%)                                     | 74 (75.5%)  |                 |
| No   | 0  | 15 (100%)   |                 |
| <b>Uso de apoyo aminérgico</b>                       |  |   | <b>&lt;0.01</b> |
| Si   | 19 (70.3%)                                     | 8 (29.7%)   |                 |
| No   | 5 (5.8%)                                       | 81 (94.2%)  |                 |
| <b>UTIP</b>  |  |   | <b>&lt;0.01</b> |
| Si   | 18 (45%)                                       | 22 (55%)  |                 |
| No   | 6 (8.3%)                                       | 67 (91.7%)  |                 |
| <b>CVC</b>   |  |   | <b>&lt;0.01</b> |
| Si   | 21 (32.3%)                                     | 44 (67.7%)  |                 |
| No   | 3 (6.2%)                                       | 45 (93.8%)  |                 |
| <b>IOT</b>   |  |   | <b>&lt;0.01</b> |
| Si   | 20 (51.2%)                                     | 19 (48.8%)  |                 |
| No   | 4 (5.4%)                                       | 70 (94.6%)  |                 |
| <b>Cirugía previa</b>                                |  |   | <b>0.012</b>    |
| Si   | 12 (15%)                                       | 68 (85%)  |                 |
| No   | 12 (36.3%)                                     | 21 (63.7%)  |                 |
| <b>Sonda urinaria</b>                                |  |   | <b>0.011</b>    |
| Si   | 17 (31.4%)                                     | 37 (68.6%)  |                 |
| No   | 7 (11.8%)                                      | 52 (88.2%)  |                 |

Pa-MDR: *Pseudomonas aeruginosa* 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 numéricas)

Se documentó que el 86.7% (98) de los casos con aislamientos de Pa-MDR habían recibido 1 o más antibióticos de amplio espectro en las últimas 2 semanas, de los cuales fueron cefalosporinas en el 51.3%(58), carbapenémicos en el 40.7% (46), quinolonas en el 9.7%(11), betalactámico con inhibidor de betalactamasa en el 1.7% (2) y polimixina en el 1.7% (2).

Realizamos un análisis univariado con base en el grupo de antibiótico utilizado previo al evento infeccioso por Pa-MDR y el riesgo de mortalidad por infección por Pa-MDR. El uso previo de carbapenémico se encontró como un factor de riesgo ( $p=0.04$ ); a diferencia de las cefalosporinas ( $p=0.88$ ) y quinolonas ( $p=0.60$ ) pero, en el análisis multivariado, esta asociación no se confirmó.

En las tablas de contingencia encontramos varios factores con significancia estadística para mortalidad por infección por Pa-MDR. (Ver tabla 1), pero en el análisis multivariado sólo el apoyo aminérgico se asoció fuertemente a un incremento de 16.5 veces el riesgo de mortalidad por infección asociada a Pa-MDR. (Tabla 2).

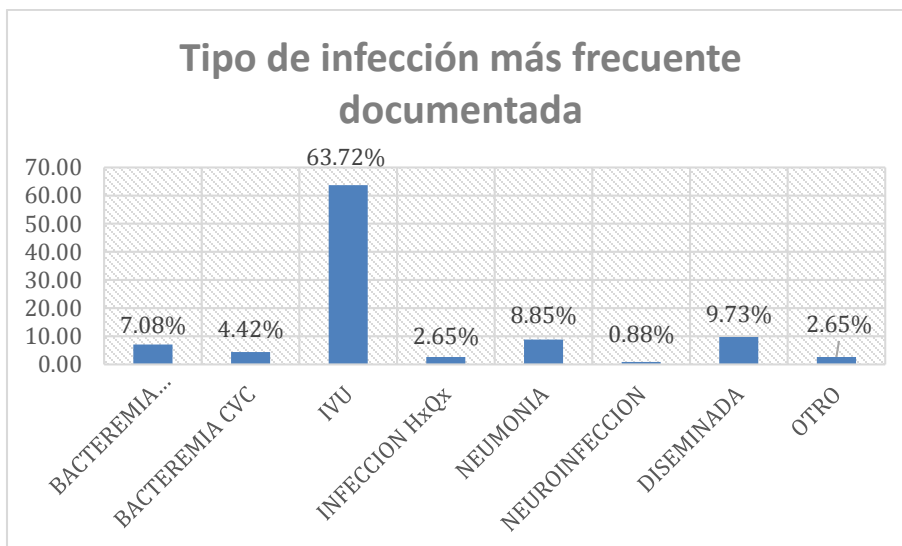
**Tabla 2. Análisis multivariado.**

|                             | <b>OR</b> | <b>IC (95%)</b> | <b>p</b>     |
|-----------------------------|-----------|-----------------|--------------|
| <b>UTIP</b>                 | 2.01      | 0.45-8.99       | 0.35         |
| <b>IOT</b>                  | 2.21      | 0.35-13.6       | 0.39         |
| <b>CVC</b>                  | 1.66      | 0.25-10.9       | 0.59         |
| <b>Cirugía previa</b>       | 0.31      | 0.08-1.25       | 0.10         |
| <b>Apoyo aminérgico</b>     | 16.5      | 3.28-83.63      | <b>0.001</b> |
| <b>Uso de carbapenémico</b> | 1.03      | 0.26-3.96       | 0.96         |

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

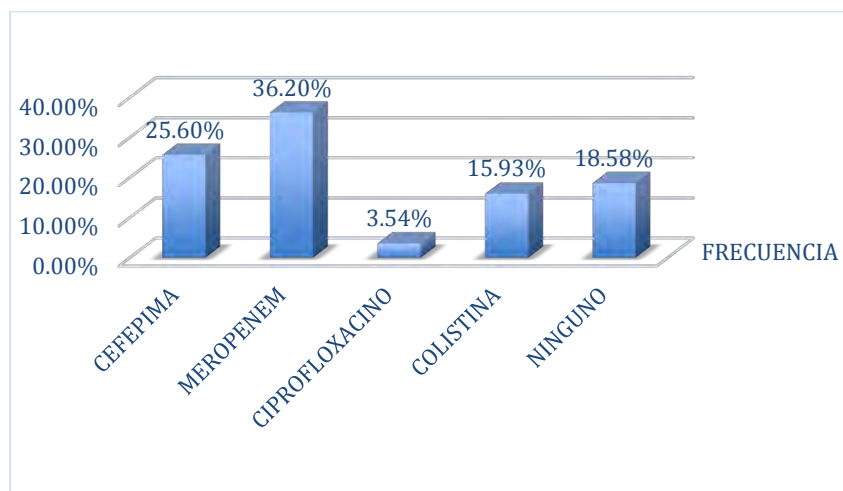
### **Datos microbiológicos**

El sitio de infección más frecuente documentado fue en vías urinarias en un 63.72% (72) seguido por infección diseminada en un 9.73% (11) (Gráfica 2).



**Gráfica 2. Tipo de infección más frecuentemente documentada.**

En cuanto al tratamiento del evento de infección por Pa-MDR, en la Gráfica 3 se muestran los antimicrobianos más empleados como tratamiento dirigido posterior al aislamiento de Pa-MDR.



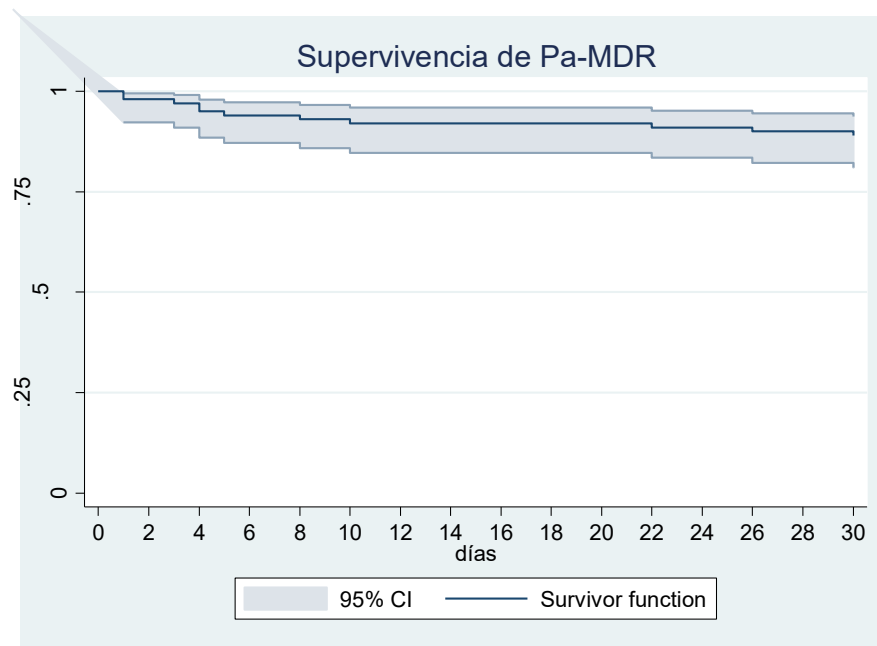
**Gráfica 3. Antibiótico empleado como tratamiento dirigido al aislamiento de Pa-MDR.**

### Complicaciones y mortalidad

El 75.2% (85) de los casos presentaron resolución de la infección. No obstante el 27.4% (31) condicionó choque séptico ocasionando la muerte en el 26.5% (30) de los casos

dentro de los 30 días posteriores al aislamiento infeccioso. La infección se consideró directamente relacionada a la infección por Pa-MDR en el 21.4% (24).

En la gráfica 4 se observa, una sobrevivida del 88.5% al momento inmediato de la detección del aislamiento por Pa-MDR, con un intervalo de confianza del 95% de 0.81 a 0.93; la cual disminuyó solo al 77.9% (IC 95% 0.86 – 0.84) a los 30 días posteriores al aislamiento por Pa-MDR. (Cuadro 1).



**Gráfica 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia para infección por Pa-MDR**



## DISCUSIÓN

La infección hospitalaria causada por microorganismos multirresistentes, ha sido descrita como un importante problema de salud, que aumenta los costos hospitalarios y hace difícil establecer un marco terapéutico adecuado lo que resulta en un peor pronóstico

Ha habido un incremento reciente de aislamientos microbiológicos de Pa-MDR, con un gran impacto sobre su mortalidad en los pacientes afectados; debido a la falta de publicaciones en la población pediátrica se consideró de gran importancia analizar los posibles factores de riesgo asociados a mortalidad por Pa-MDR en el HIMFG.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, al igual que en otras instituciones de tercer nivel, se atienden pacientes principalmente oncológicos, además de otras enfermedades que vuelven susceptible al paciente; en la serie de pacientes que se presenta predominó este grupo, y la mayoría tuvo enfermedad subyacente de base, predominando la enfermedad oncológica. En los pacientes oncológicos, *P. aeruginosa* cobra relevancia a partir de 1960, tras la introducción de la quimioterapia para el tratamiento de las neoplasias, con una mortalidad que oscilaba en ese momento entre 80 a 100%.<sup>(18-20)</sup>

En un estudio multicéntrico de origen español en el que se analizaron 632 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* ha demostrado que la mortalidad de los pacientes con cepas resistentes es de 35% especialmente a carbapenémicos, en comparación con nuestro estudio la mortalidad capturada en cinco años fue de 21.4%.<sup>(5)</sup>

La prevalencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente triplica mortalidad en pacientes críticos. En otro estudio elaborado por Salinas Martínez, et al. se reportó una mortalidad a *P. aeruginosa multidrogo resistente* del 27%. Muy similar a lo reportado en los años evaluados en nuestro estudio<sup>(17)</sup>

La mortalidad fue mayor en pacientes con enfermedades neoplásicas en comparación con la observada en la totalidad de los pacientes, un 12.3% vs 8.8% similar a las tasas reportadas por Jackson y cols.<sup>21</sup> y Fergie y cols.<sup>22</sup>

Se evaluaron 113 aislamientos por Pa-MDR de los cuales la mayoría de ellos correspondió a urocultivos por sonda urinaria, de igual manera el diagnóstico infeccioso predominante fue la infección de vías urinarias similar a lo descrito por Defez y col.<sup>23</sup> donde se encontró que el uso de catéter urinario representa un factor de riesgo para Pa-MDR.

Los antimicrobianos más utilizados previamente al aislamiento de Pa-MDR fueron del grupo de las cefalosporina, seguido en frecuencia el grupo de los carbapenémicos, aunque en la estadística analítica con tablas de contingencia se sospechó como posible factor de riesgo a mortalidad, en el análisis multivariado se observó que solo el apoyo aminérgico tenía relevancia estadística; similar a lo reportado por Vidal y col<sup>25</sup> donde no se encontró asociación entre el inicio adecuado de terapia antibacteriana empírica y mortalidad difiriendo con Cheol-In y col,<sup>26</sup> en el cual el inicio de terapia antibiótica inadecuada se asoció con mayor mortalidad.

Aunque algunos estudios han reportado que el uso previo de antimicrobianos de amplio espectro, ejerciendo presión antibiótica sobre Gram negativos tienen una alta asociación a incrementar el riesgo de infección por Pa-MDR como lo descrito por Defez et al y Tuon et al; no existe suficiente evidencia para evidenciar su impacto sobre la mortalidad.<sup>23, 24</sup>

Consideramos que es posible que no hayamos encontrado la asociación de otros posibles factores de riesgo por el tamaño de la muestra obtenido, particularmente de los casos de muerte por infección por Pa-MDR. Así mismo, es posible que el impacto de la presencia de dispositivos invasivos se asociado a la infección por Pa-MDR pero no necesariamente a la mortalidad por este microorganismo.

## **CONCLUSIÓN**

*P. aeruginosa multidrogo resistente (Pa-MDR)* se presenta como una bacteria excepcional, por la gran amplitud de infecciones que ocasiona. Además, por sus múltiples mecanismos de resistencia a los antibióticos destaca entre los principales microorganismos patógenos.

En nuestra población los eventos infecciosos por Pa-MDR resultaron más frecuentes en la población oncológica, siendo la infección de vías urinarias el tipo de infección más frecuente.

El uso de apoyo aminérgico se asoció fuertemente a mortalidad por Pa-MDR, incrementando esta hasta 16.5 veces más.

La mortalidad por infección por Pa-MDR a los 30 días del aislamiento fue 21.4%.

La supervivencia al momento inmediato del aislamiento e infección por Pa-MDR fue de 88.5% con un discreto descenso a los 30 días de 77.9%

## LIMITACIONES

Como limitaciones en este estudio se considera los datos incompletos documentados en el expediente clínico, así como los expedientes no localizados en la misma área de archivo de expedientes.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDAD                         | Tercer Trimestre 2016 | Primer Trimestre 2017 | Segundo Trimestre 2017 | Tercer Trimestre 2017 | Cuarto Trimestre 2017 | Primer Trimestre 2018 | Segundo Trimestre 2018 | Tercer Trimestre 2018 |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| Elaboracion del protocolo         | X                     | X                     |                        |                       |                       |                       |                        |                       |
| Coleccion de infromacion          |                       |                       | X                      |                       |                       |                       |                        |                       |
| Captura de datos                  |                       |                       | X                      | X                     | X                     |                       |                        |                       |
| Analisis de datos                 |                       |                       |                        |                       | X                     | X                     |                        |                       |
| Interpretacion de resultados      |                       |                       |                        |                       | X                     | X                     |                        |                       |
| Redaccion de tesis                |                       |                       |                        |                       |                       | x                     | x                      |                       |
| Redaccion del articulo cientifico |                       |                       |                        |                       |                       |                       | x                      | x                     |

## BIBLIOGRAFIA

1. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell, Douglas, Bennet eds. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Prácticas*. 5ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA 2002;2802-2834
2. Nicolau, Carlos J., and Antonio Oliver. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 28(Supl 1) (2010): 19-28
3. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microb Drug Resist*. 2016 Jul;22(5):412-431
4. Gomez C, et al. Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005;53(1) 27-34.
5. Suarez C, Peña C, et al. Prospective Multicenter Study of the Impact of Carbapenem Resistance on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(3):1265-1272
6. Labarca JA, Pegues DA, Wagar EA, Hindler JA, Bruckner DA. Something's rotten: a nosocomial outbreak of malodorous *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 1998;26(6):1440.
7. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288
8. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(11):1335. Epub 2013 Nov 1
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81
10. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, Lee K. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; Oct;80(2):130-135
11. Juan C, Macia MD, Gutierrez O, Vidal C, Perez JL, Oliver A. Molecular mechanisms of beta-lactam resistance mediated by AmpC hyperproduction in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:4733-8.
12. Moya B, Dötsch A, Juan C, Blazquez J, Zamorano L, Haussler S, et al. Beta-lactam resistance response triggered by inactivation of a non-essential penicillin-binding protein. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000353
13. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34:634-40.
14. Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Roussel-Delvallez M, van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutics options in the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:560-78

15. Cabot G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC. *Clin Microbiol Infect.* 2014;58(6):3091-3099
16. Goncalves, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: association with virulence genes and biofilm formation. *Brazilian journal of microbiology.* 2017;48:211-217
17. Salinas Martínez C et al. Colistin en el tratamiento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2010;24(4):173-177
18. Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan S. *Textbook of pediatrics infectious diseases.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1557–70.
19. Leigh L, Stoll BJ, Rahman M, McGowan J. *Pseudomonas aeruginosa* infection in very low birth weight infants: a case control study. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14: 367–71. [
20. Patrick C. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 111–7, 282–301, 353–79
21. Jackson MA, Wong KY, Lampkin B. *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in childhood cancer patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 1: 239–41.
22. Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC. *P. aeruginosa* bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with poor outcome. *Clin Infect Dis.* 1994; 18: 390–4.
23. 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
24. 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
25. Vidal F, Mensa J, Almela M. Epidemiology and outcome of *P. aeruginosa* bacteremia, with especial emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2121–6.
26. Cheol-In K, Sung-Han K, Hong-Bin K. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 745–51.
27. Morales J, Andrade J. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*. *Bol Med Hosp Infant Mex,* 2006; 63, 291-300.

**FACTORES DE RIESGO PARA IPa-MDR en pacientes del HIMFG**

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo(1=masc,2=fem)\_\_\_ Dx de Base \_\_\_\_\_ Diagnostico infeccioso principal: \_\_\_\_\_ Fecha ingreso al hospital: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha Diagnóstico infeccioso: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha Egreso paciente: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Datos al momento del aislamiento de Pa-MDR**

Numero de días con fiebre \_\_\_\_\_ Numero de días hospitalizado \_\_\_\_\_ Hospitalizado en UTI/UCIN/TXQX (0=no,1=si)\_\_\_ Intubacion orotraqueal(0=no,1=si)\_\_\_ Dias de intubación \_\_\_\_\_ Intervencion quirurgica mayor (0=no,1=si)\_\_\_ Tipo de intervencón quirúrgica \_\_\_\_\_ Cateter venoso central(0=no,1=si)\_\_\_ días de colocación\_\_\_ Tipo de CVC (1=arrow, 2=PICC, 3=Hickman, 4=Niagara) \_\_\_ Sonda urinaria(0=no,1=si)\_\_\_ días de colocación \_\_\_\_\_ Otro dispositivo invasivo (0=no, 1=si)\_\_\_ Tipo dispositivo \_\_\_\_\_ Hipotension que requiere aminas(0=no,1=si)\_\_\_ Uso previo antibióticos amplio espectro 2 semanas antes (0=no,1=si)\_\_\_ Larga estancia hospitalaria (14 días previos a la infección (0=no,1=si)\_\_\_

**C.ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO**

| Antibiotico   | Duracion ( días) |
|---------------|------------------|
| Cefalosporina |                  |
| Carbapenemico |                  |
| Quinolona     |                  |
| Pip/taz       |                  |
|               |                  |

**D.CULTIVOS,MICROORGANISMOS Y SUCEPTIBILIDADES**

| #Cultivo | Tipo de muestra | Fecha de toma | AN | CAZ | FEP | TZP | IMP | ME M | CIP | LEV | COL |
|----------|-----------------|---------------|----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
|          |                 | ___/___/___   |    |     |     |     |     |      |     |     |     |
|          |                 | ___/___/___   |    |     |     |     |     |      |     |     |     |
|          |                 | ___/___/___   |    |     |     |     |     |      |     |     |     |
|          |                 | ___/___/___   |    |     |     |     |     |      |     |     |     |

Usar: S-sensible; I- intermedio; R-resistente; NR-no realizado

Diagnóstico de la infeccion por Pae: Bacteriemia primaria (0=no,1=si)\_\_\_ Bacteriemia asociada a catéter (0=no,1=si)\_\_\_ IVU: (0=no,1=si)\_\_\_ Infección de HxQx: (0=no,1=si)\_\_\_

Tratamiento recibido para el evento infeccioso: \_\_\_\_\_

**E. DESENLACE Y COMPLICACIONES**

Resolución de la infeccion\_ (0=no, 1=si)\_\_\_ Choque séptico (0=no,1=si)\_\_\_ Muerte (0=no,1=si)\_\_\_ Fecha de defunción \_\_\_\_\_ Muerte directamente relacionada a la infeccion (0=no,1=si)\_\_\_

**Instrucciones y códigos para el correcto llenado de la hoja:**



**SEXO (1= MASC, 2= FEM)**

**DX BASE (1= NEUMOPATA, 2=CARDIOPATA, 3= NEFROPATIA, 4= UROLOGIA, 5= NEUROLOGIA=6, REUMATOLOGICA=7, ONCOLOGICO=8, ABDOMINAL=9, HEMATOLOGICO=10, PREMATUREZ=11)**

**TERAPIA (0=NO,1=SI) IOT(0=NO,1=SI) CIRUGIA MAYOR(0=NO,1=SI)**

**TIPO DE CIRUGIA (0= NINGUNA, 1=CX ABDOMINAL, 2=CARDIACA, 3=TORAX, 4=ORTOPEDICA, 5=UROLOGICA, 6=NEUROCIRUGIA, 7=TRASPLANTE, 8=OTRO)**

**TIPO DE DISPOSITIVO (0=NINGUNO, 1=SELLO PLEURAL, 2=NEFROSTOMIA, 3=MITROFANOFF, 4=CATETER JJ, 5=CISTOSTOMIA, 6=MARCAPASOS, 7=LINEA ARTERIAL, 8=TENCKHOFF. 9=OSTEOCLISIS, 10= VDVP, 11=DOBLE SISTEMA COLECTOR, 12= OTRO)**

**CEFALOSPORINA PRE (CEFEPIMA=1, CEFTRIAXONA=2, CEFALOTINA=3, CEFIXINA=4, CEFUROXIMA=5)**

**CARBAPENEMICO PRE(MEROPENEM=1, IMIPENEM=2)**

**QUINOLONA PRE (CIPROFLOXACINO=1)**

**POLIMIXINA PRE (COLISTINA=1)**

**TIPO DE INFECCION (BACTERIEMIA PRIMARIA= 1, BACTEREMIA ASOCIADA A CATETER=2, IVU=3, INFECCION DE HXQX=4, NEUMONIA=5, NEUROINFECCION =6, DISEMINADA = 7, OTRO =8)**

**TX RECIBIDO 1 (1=CEFEPIMA, 2=MEROPENEM, 3= CIPROFLOXACINO, 4= COLISTINA)**