



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas
aeruginosa* extremadamente drogo-resistente (XDR) y
pandrogo-resistente (PDR)**

T E S I S

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A :

Iván Eduardo Alcántara Arreola

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018



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.

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
ARTURO WOLF LISKER HALPERT
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL
MEDICO INFECTOLOGO ADSCRITA AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
OBJETIVOS	17
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
ASPECTOS ÉTICOS	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIÓN	32
REFERENCIAS	33

RESUMEN

ANTECEDENTES: *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno nosocomial importante con habilidad de propagarse en dispositivos médicos, ambiente hospitalario e incluso desinfectantes; tal es su importancia que fue el patógeno más reportado en neumonía nosocomial de 1987 a 2003 en Estados Unidos. Su virulencia es multifactorial y ha sido asociada a factores asociados a las células como alginato, lipopolisacáridos, flagelos, adhesinas de pilli, así como exoenzimas o factores de virulencia secretados como proteasa, elastasa, fosfolipasa, piocianina, exotoxina A, exoenzima S, hemolisinas y sideróforos; producen biopelículas y son capaces de adaptarse al medio ambiente. *P. aeruginosa* posee diversos mecanismos de resistencia tanto intrínsecos como adquiridos. La bacteria es sensible a quinolonas, aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, piperacilina/tazobactam, carbapenémicos y polimixinas. Si los aislamientos son resistentes a dos clases de antibióticos, la bacteria se cataloga como multidrogo-resistente (MDR); cuando la resistencia solamente permite el uso de 1 ó 2 clases de antibióticos, se le llama extremadamente drogo-resistente (XDR); si el aislamiento muestra resistencia a todas las clases de antibióticos útiles para esa bacteria, se le llama pandrogo-resistente (PDR). Existen muchos estudios que buscan la relación entre factores hospitalarios y la probabilidad de infección por este microorganismo, ya que su hallazgo predice mal pronóstico para el paciente. Los factores de riesgo que se han asociado para presentar infección por *P. aeruginosa* multidrogo-resistente en la mayoría de las series son edad, uso previo de antibióticos, estancia en UCI y uso de dispositivos invasivos.

OBJETIVO: Conocer los factores de riesgo en los pacientes que presentan infección por *P. aeruginosa* MDR, XDR y PDR en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizará revisión de los reportes de cultivos del sistema VITEK 2 del Laboratorio de Microbiología de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI de los años 2016 y 2017 identificando los aislamientos de *P. aeruginosa* MDR, XDR y PDR. Se revisarán los expedientes de los pacientes con los aislamientos identificados a través del archivo clínico del hospital y se identificarán los factores de riesgo previamente descritos.

Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 2.0 para analizar las variables.

RESULTADOS: Entre 2016 y 2017 se aislaron 91 *P. aeruginosa* de diversos cultivos, de los cuales 54 fueron sensibles a más de 2 familias de antibióticos y 37 fueron resistentes (26 XDR y 11 PDR). encontramos riesgo elevado con: inmunosupresión (OR 2.96, IC 95% 1.52-3.2), uso de catéter venosos central (OR 3.69, IC 95% 2.13-4.52), estancia en UCI (OR 2.12, IC 95% 1.46-2.95), uso de antibióticos (OR 15.15, IC 95% 12.2-16.24) siendo el mayor riesgo para las quinolonas (OR 5.27, IC 95% 4.56-5.85) seguido de carbapenémicos y aminoglucósidos (OR 5.18, IC 95% 4.36-6.12 y OR 3.29, IC 95% 2.75-4.03, respectivamente). No se encontró relación entre otras comorbilidades, el uso de sonda urinaria o la ventilación mecánica.

CONCLUSIÓN: Este estudio reitera lo ya mencionado en la literatura mundial como factores de riesgo para adquirir infecciones por *P. aeruginosa* XDR y PDR, mostrando

como principal factor de riesgo el uso de antibióticos. De igual manera nos plantea la gran importancia que tiene utilizar de forma adecuada los antibióticos para evitar la generación de microorganismos resistentes a ellos.

ANTECEDENTES

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno nosocomial importante con habilidad de propagarse en dispositivos médicos, ambiente hospitalario e incluso desinfectantes¹; tal es su importancia que fue el patógeno más reportado en neumonía nosocomial de 1987 a 2003 en Estados Unidos.² Es una causa importante de morbimortalidad en la mayoría de los servicios hospitalarios; las infecciones debidas a este patógeno son graves, difíciles de tratar y controlar debido a resistencias intrínsecas y adquiridas a diversos antimicrobianos.^{3, 4, 5} El uso indiscriminado de antibióticos y la diseminación de los mecanismos de resistencia entre las bacterias ha dado lugar al surgimiento de variantes resistentes a antibióticos a los que comúnmente muestran susceptibilidad, como quinolonas, cefalosporinas, aminoglucósidos, carbapenémicos y polimixinas. La resistencia se define como: multidrogo-resistente (MDR) cuando muestra resistencia a dos familias diferentes de antibióticos, extremadamente drogo-resistente (XDR) cuando existe resistencia a 3 o 4 familias de antibióticos y pandrogo-resistente (PDR) cuando existe resistencia a todos los antibióticos útiles. El hallazgo de estas cepas representa un reto y, a su vez, una alarma de salud, pues existen pocas opciones terapéuticas y la mortalidad asociada a estas variantes es elevada.^{1, 6} En pacientes hospitalizados en UCI existen factores asociados con su adquisición como tiempo de estancia, gravedad de la enfermedad subyacente y procedimientos invasivos; ha sido sugerido que el hecho de que el paciente previo en la misma habitación haya estado colonizado, aumenta el riesgo de adquirirla.⁷

FACTORES DE VIRULENCIA DE *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa es uno de los patógenos más comunes asociado con infecciones adquiridas en el hospital. Su virulencia es multifactorial y ha sido asociada a factores asociados a las células como alginato, lipopolisacáridos, flagelos, adhesinas de pilli, así como exoenzimas o factores de virulencia secretados como proteasa, elastasa, fosfolipasa, piocianina, exotoxina A, exoenzima S, hemolisinas y sideróforos. La aparición de estos factores además ha sido demostrada en la patogenia de otras infecciones como infecciones de heridas, infecciones de tracto respiratorio y queratitis; el nivel de participación de cada uno de estos factores depende del sitio infectado (más exotoxinas A en heridas, más exoenzima S en ITU, etc). Las cepas uropatogénicas producen al menos un tipo de sideróforo: pioquelina y/o pioverdina que permite una alta tasa de multiplicación y de daño tisular.⁸

Otro factor a considerar es la producción de biopelículas en la superficie de los dispositivos invasivos; su crecimiento inicia como microcolonias que rápidamente se unen para formar biopelículas, siendo el alginato el componente más importante de éstas sin dejar de mencionar el psl y pel (componentes importantes en las biopelículas de *P. aeruginosa* no productoras de alginato). La importancia de estas biopelículas es su resistencia a antimicrobianos y a mecanismos de defensa del huésped, con su consiguiente dificultad de erradicación, llevando a infecciones persistentes y recurrentes.⁸

La capacidad de replicación y de producción de factores de virulencia de los microorganismos depende de señales químicas conocidas como señales de

autoinducción (quorum-sensing signals, en inglés). En *P. aeruginosa* existen dos: *las* y *rhl*, cuyos productos finales son *N*-(3-oxododecanoil)-homoserina lactona (OdDHL) y *N*-butanoilhomoserina lactona (BHL), ambas implicadas en la diferenciación de células planctónicas a su modo productor de biopelículas.⁸

P. aeruginosa ha demostrado estar en continua alerta y responder a estímulos ambientales. La orina, por ejemplo, la expone a condiciones como el pH, osmolaridad y la proteína de Tamm-Horsfall, así como variabilidad de iones como el hierro que pueden llevar a cambios en las proteínas de membrana externa (Omp), tamaño de porinas y habilidad de adhesión a través de lectinas, decidiendo el desenlace de la infección.⁸

En el caso del hierro se ha demostrado su valor para la virulencia de la bacteria; el hierro es captado por medio de dos sideróforos (pioquelina y pioverdina) y permite la regulación de los factores de virulencia más importantes (descritos en párrafos anteriores). Existen estudios en los que se ha demostrado que las cepas que crecen en medios depletados de hierro son más virulentas que las que crecen en medios ricos en él.⁸

La osmolaridad es otro factor a considerar pues se ha visto que en osmolaridades entre 200 y 300 mOsm/L, la virulencia aumenta (evasión de la fagocitosis) para después disminuir con mayor osmolaridad.⁸

La proteína de Tamm-Horsfall es una glicoproteína polimérica producida en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle que regula a la alta la producción de factores de virulencia, sin embargo como en el caso de la osmolaridad, permite su regulación a la baja cuando el incremento de ella es muy alto.⁸

Dentro de los mecanismos de defensa del huésped están los productos secretados por macrófagos (MSP) que se ha demostrado son utilizados por *P. aeruginosa* para su crecimiento y producción de factores de virulencia, sugiriendo que podrían asociarse a infecciones recurrentes.⁸

P. aeruginosa posee diversos mecanismos de resistencia tanto intrínsecos como adquiridos. Entre los mecanismos intrínsecos se encuentran: a) la reducción de la permeabilidad de la membrana plasmática, b) bombas de eflujo (*MexAB-OprM*), c) beta-lactamasa tipo *AmpC*, d) carbapenemasas tipo metalo-beta-lactamasa y nucleotidil- y acetil-transferasas (aminoglucósidos), e) mutación de sitio de acción de fármacos (*gyrA* para quinolonas) y f) pérdida de porinas (*OprD* para imipenem).⁹ La prevalencia de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente se han elevado de forma importante y se asocia con mayor morbimortalidad (asociado a un tratamiento empírico incorrecto) y mayor uso de recursos y costos.⁴

En algunos artículos se ha asociado el uso de catéteres urinarios y venosos centrales, y el uso de antimicrobianos en los últimos 30 días con el desarrollo de bacteriemias por *P. aeruginosa*,⁶ mientras que en otros se ha asociado a otros factores como: pacientes colonizados en la misma sala hospitalaria y la relación del número de pacientes-enfermeras, a menor número de enfermeras mayor incidencia de infecciones.³

Existen estudios donde se han evaluado los factores de riesgo para adquirir estas infecciones:

1. Estudio de factores de riesgo de infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* resistente a imipenem; estudio prospectivo observacional de casos y controles en Turquía en donde la administración de antibióticos con actividad anti-pseudomónica están controlados por infectólogos. 170 pacientes (edad promedio 48 años) tuvieron infección por *P. aeruginosa* de los cuales el 44.1% fue resistente a imipenem; la estancia hospitalaria fue mayor en el grupo con *Pseudomonas* resistente, y la mayoría fue cultivada en UCI. Los factores de riesgo asociados fueron: servicio quirúrgico, unidad de quemados, transferencia de otro servicio, duración de hospitalización previo a la infección, traqueostomía, línea arterial, APACHE alto, uso previo de amikacina-vancomicina-piperacilina/tazobactam-imipenem.¹
2. Estudio de casos y controles en Corea, en donde también se hizo detección/secuenciación de metalo-beta lactamasas (MBL). 33 aislados, mayoría de hombres (edad promedio de 65 años); se encontraron a la ventilación mecánica y el APACHE como factores independientes para la adquisición de *Pseudomonas* XDR. Se encontraron 11 aislados positivos para la prueba de Hodge (detección de carbapenemasas), de los cuales 8 producían MBL (4 VIM-2 y 4 IMP-6). No se documentó el uso de antibióticos como factor de riesgo.²
3. Estudio de 70 casos y controles en Colombia, en donde los factores que se relacionaron fueron uso previo de carbapenémicos y aminoglucósidos, y tiempo de estancia prolongado previo al aislamiento (3% por cada día de estancia hospitalaria).⁹
4. Estudio de relación del uso de antibióticos con la adquisición de *P. aeruginosa* XDR. Se encontró que el uso previo de antibióticos (quinolonas y

- carbapenémicos), género masculino, 3 hospitalizaciones previas, EPOC y la gravedad de la enfermedad se asoció al aislamiento de bacterias XDR.¹⁰
5. Estudio retrospectivo de 44 aislados en Colorado. Se asoció el uso de sonda urinaria (y de quinolonas) pero no la duración de la hospitalización para el aislamiento de *Pseudomonas* XDR; el 73% utilizó algún antibiótico antes del aislamiento.⁶
 6. Estudio multicéntrico de casos y controles en NY. 1161 aislados de los que el 23.3% correspondió a *P. aeruginosa* MDR; se asoció infección respiratoria/abdominal (OR 2.78 y 5.4), aislamiento previo de PA (OR 2.29), carbapenémico en 30 días previos (OR 3.71) y estancia en UCI (OR 1.23) con MDR.¹¹
 7. Estudio de casos y controles. Se asoció: exposición a beta-lactámicos (OR 2.5) o quinolonas (OR 4.1), edad, transferencia de otra unidad, inmovilidad, sonda urinaria/alimentación nasogástrica.¹²
 8. Estudio prospectivo observacional en 2009 en 10 UCI de Francia. Se cultivo al paciente a su ingreso y el agua de la unidad; encontraron que la edad avanzada, historia de infección o colonización por *P. aeruginosa* (HR 3.78), duración prolongada de ventilación mecánica (HR 2.56), uso de antibióticos no activos contra *P. aeruginosa* (HR 1.85) fueron factores de riesgo independientes para adquirir infección por este patógeno. Así mismo se observó que el hecho de que el agua estuviera contaminada y que las enfermeras tuvieran elevada carga laboral (disminuyendo así el proceso de desinfección adecuada entre pacientes) aumentaban el riesgo de infección, proponiendo así fuentes externas modificables y prevenibles.⁷

9. Estudio en Israel donde se estudiaron los factores de riesgo para adquirir infección por *P. aeruginosa* MDR y examinar los resultados clínicos. Encontraron que la admisión desde un sitio de larga estancia (OR 11.1), estancia en UCI (OR 17), uso de sonda urinaria (OR 6.5), ventilación mecánica (OR 27) y el uso de catéter venosos central (OR 3.8) fueron factores de riesgo importantes para adquirir infección por *P. aeruginosa*. Su aislamiento se asoció con mayor mortalidad (OR 4.4), mayor estancia hospitalaria (HR 2), mayor necesidad de cirugía (OR 9) para erradicar el foco infeccioso y mayor egreso a sitios de cuidado crónico e incapacidad (sólo 34% egresaron totalmente funcionales).³
10. Estudio prospectivo para analizar FR para adquirir *P. aeruginosa* en el hospital. Encontraron que el uso previo de catéter urinario y la inmunosupresión eran factores independientes para adquirir la infección.¹³

Este riesgo de infección y su adquisición también repercute en el pronóstico de los pacientes: en un estudio retrospectivo sobre mortalidad en pacientes con ITU por *P. aeruginosa*, se encontraron alta tasa de resistencia a antibióticos (especialmente piperacilina/tazobactam con 69%) y tratamiento empírico inadecuado en 24% de los pacientes estudiados, de los que el 7% murió antes de tener antibiograma y el 40% fue dado de alta sin antibiótico correcto. La mortalidad fue de 17.7% a los 30 días y de 33.9% a los 90 días; se identificaron como factores de riesgo: hipertensión portal, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y tratamiento inadecuado, pero no hubo diferencia si los aislados eran resistentes o sensibles.¹⁴

Como se mencionó antes, estas infecciones no solo causan daño a los pacientes sino que tienen una traducción en los sistemas de salud: se realizó un meta-análisis para evaluar el costo de adquirir infección por *P. aeruginosa* MDR comparado con pacientes infectados por cepas sensibles y con pacientes sin infección. Además de encontrar mayor mortalidad hospitalaria en el grupo de infectados por cepas MDR, el estudio encontró mayor estancia hospitalaria en los pacientes infectados por *P. aeruginosa* (sensibles y MDR) y mayor costo de los mismos (aproximadamente 75,000 USD de diferencia), demostrando así que no solo los pacientes infectados se ven afectados por esta bacteria sino que repercute en el presupuesto para la atención de más pacientes.⁴

Incluso se ha intentado asociar los cambios ambientales con el riesgo de adquirir las infecciones: un estudio retrospectivo para analizar la influencia de los cambios ambientales en la aparición de infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa*, identificó cierto aumento de infecciones debido al aumento de humedad en el ambiente pero en el análisis final no se encontró evidencia real de este factor como riesgo.¹⁵

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes hospitalizados que adquieren una infección por *P. aeruginosa* MDR, XDR o PDR tienen mayor riesgo de mortalidad y mayor estancia hospitalaria que el resto de los pacientes, incluso de los infectados por cepas sensibles a antimicrobianos. El identificar los factores de riesgo modificables en los pacientes cobra relevancia ya que al prevenir la exposición del paciente a ellos, podemos disminuir la tasa de infecciones nosocomiales por cepas resistentes, disminuir la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos de amplio espectro, toxicidad de las combinaciones de antibióticos y, por ende, mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones nosocomiales son una causa importante de morbimortalidad en los pacientes. Los agentes causales de estas infecciones son predominantemente bacilos Gram negativos del grupo de las Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros), aunque dentro de los primeros lugares se encuentra también *Pseudomonas aeruginosa*, dejando como causas menos frecuentes los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*). En el tratamiento de estas infecciones es importante la elección correcta del antimicrobiano ya que de lo contrario el pronóstico de los pacientes empeora.

El uso desmedido de antimicrobianos ha cambiado los perfiles de susceptibilidad de los microorganismos, haciendo que la elección adecuada de tratamiento se vuelva menos acertada y, por lo tanto, empeore el pronóstico de los pacientes.

Ante esta situación, es importante conocer los factores que pueden poner en riesgo a los pacientes de adquirir infecciones nosocomiales por cepas resistentes.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Conocer los factores de riesgo que predisponen a los pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI a adquirir infección por *P. aeruginosa* XDR y PDR.

Objetivo secundario:

- Describir las combinaciones de antibióticos utilizadas para tratar las infecciones encontradas por las cepas resistentes.

HIPÓTESIS

La administración de antibióticos de amplio espectro a los pacientes es el factor de riesgo de mayor impacto para contraer infección por *P. aeruginosa* XDR o PDR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Retrospectivo.

Población y muestra: Pacientes mayores de 18 años ingresados en la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con un aislamiento positivo para *P. aeruginosa* XDR y PDR en orina, sangre, aspirado traqueal u otro tipo de secreción durante el periodo comprendido de 2016 y 2017.

Criterios de selección: pacientes mayores de 18 años, pacientes con aislamiento en los sitios ya mencionados de *P. aeruginosa* XDR o PDR en cultivo mediante sistema VITEK 2.

Inclusión:

- Pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* XDR o PDR.
- Que cuenten con un expediente clínico

Exclusión:

- Pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* sensible a 3 o más familias de antibióticos
- Pacientes con falta de información en los expedientes.

Procedimiento

Se realizará revisión de los reportes de cultivos del sistema VITEK 2 del Laboratorio de Microbiología de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI de los años 2016 y 2017 identificando los aislamientos de *P. aeruginosa* MDR o XDR en orina, sangre, secreciones diversas (como abscesos), aspirado traqueal u otro tipo de muestra respiratoria. De los pacientes seleccionados se solicitará al Archivo Clínico su expediente y se analizarán los factores de riesgo mencionados.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se empleará prueba t para la comparación de variables

continuas entre los 2 grupos, prueba de Chi cuadrada para la comparación de proporciones, se determinará la Razón de Momios por medio de tabla de 2 por 2 para las variables estudiadas tomando como significativa una $p < 0.05$ con IC 95%.

Presentación de la información

Se realizará estadística descriptiva de los datos obtenidos, presentados en tablas. Para el análisis de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS® Versión: 11.0.

Variables

Comorbilidades.

Definición conceptual: Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.

Definición operativa: Coexistencia de enfermedades en el paciente que se han relacionado con infecciones (diabetes mellitus tipo 2, uso de esteroides, inmunosupresión).

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica asimétrica.

Unidad de medición: Si o No.

Servicio tratante.

Definición conceptual:

Organización y personal destinados a cuidar intereses o satisfacer necesidades del público o de alguna entidad oficial o privada.

Definición operativa: Sitio dentro del hospital que se encarga de la atención del paciente (Medicina Interna, Nefrología, Hematología, Gastrocirugía, Neurocirugía, Urología,

Otros).

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica asimétrica.

Unidad de medición: Si o No.

Uso de antibióticos.

Definición conceptual:

Dicho de una sustancia química: Capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida.

Definición operativa: Exposición a fármacos específicos para inhibir el crecimiento o causar la muerte de *P. aeruginosa* (Piperacilina/tazobactam, cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos, polimixinas, carbapenémicos).

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica asimétrica.

Unidad de medición: Si o no.

Días de estancia hospitalaria.

Definición conceptual:

Permanencia durante cierto tiempo en un lugar determinado (hospital).

Definición operativa: Duración de estancia dentro del hospital.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Días.

Días de catéter venoso central.

Definición conceptual: Días de uso de sonda que se introduce por trayecto venoso

proximal al corazón.

Definición operativa: Días de uso de dispositivo introducido por acceso venoso proximal.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Días

Días de sonda urinaria.

Definición conceptual: Días de uso de sonda que se introduce por la uretra a fin de obtener orina.

Definición operativa: Días de uso de dispositivo introducido por la uretra para obtener orina.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Días.

Días de estancia en UCI.

Definición conceptual: Días de permanencia durante cierto tiempo en la unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Definición operativa: Días de hospitalización en la Unidad de Cuidados intensivos (UCI).

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Días.

Días de ventilación mecánica.

Definición conceptual: Días de uso de dispositivo externo de apoyo para la ventilación de los pacientes.

Definición operativa: Días de uso de ventilador automatizado para la correcta

ventilación de los pacientes.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Días.

Tratamiento.

Definición conceptual:

Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.

Definición operativa: Uso de antimicrobianos para lograr la erradicación de *P. aeruginosa* del paciente (piperacilina/tazobactam, meropenem, imipenem, cefatzidima, cefepime, ceftolozano/tazobactam, amikacina, ciprofloxacino, levofloxacino, colistina).

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica simétrica.

Unidad de medición: Si o No.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Estudio sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y no se realizará en poblaciones vulnerables.
- Al ser un estudio retrospectivo que requiere sólo de recolección de datos del expediente, no se realizará ningún procedimiento.
- El presente estudio ayudará a: 1) reconocer los factores de riesgo de los pacientes para adquirir infecciones por *P. aeruginosa* multidrogo-resistente durante su hospitalización, 2) describir el perfil de resistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* en los pacientes hospitalizados, 3) analizar el uso indebido de antibióticos y 4) evaluar la necesidad de nuevos tratamientos para este tipo de infecciones.
- No existe riesgo alguno en el estudio y expone un beneficio alto para la sociedad y para el Instituto que consta en conocer los factores de riesgo relacionados a la infección por *P. aeruginosa* para poder detectar a los pacientes en riesgo y, de ser posible, modificarlos.
- Para garantizar la confidencialidad de la información, la recolección de datos será con números seriados que no tendrán relación con cualquier tipo de identificador de la muestra.

-Se seleccionarán los aislamientos de *P. aeruginosa* MDR en todas las muestras de los pacientes hospitalizados en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI durante 2016 y 2017.

RESULTADOS

Entre 2016 y 2017 se aislaron 91 *P. aeruginosa* de diversos cultivos, de los cuales 54 fueron sensibles a más de 2 familias de antibióticos y 37 fueron resistentes (26 XDR y 11 PDR). Las características de los pacientes con cultivo positivo para *P. aeruginosa* XDR y PDR se muestran en la **Tabla 1**.

La mayoría de los pacientes pertenece al sexo masculino (54%) con un promedio de edad de 52 años. El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 20 días y la mayoría de los pacientes tenían alguna comorbilidad (33 pacientes). El uso de sonda urinaria y de catéter venosos central fue algo común, sin embargo no fue así para la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o para la necesidad de ventilación mecánica.

Es importante señalar que todos los pacientes que tuvieron aislamiento de *P. aeruginosa* XDR o PDR estuvieron expuestos a por lo menos una familia de antibióticos, siendo los carbapenémicos los más prescritos seguidos de quinolonas y cefalosporinas (23, 19 y 14 pacientes, respectivamente). El sitio más común de aislamiento de *P. aeruginosa* fue secreción respiratoria (14 aislamientos), seguido de orina (9 aislamientos) y heridas (7 aislamientos). 26 pacientes tuvieron aislamiento de *P. aeruginosa* XDR y 11 fueron PDR.

Tabla 1. Características basales de los pacientes estudiados

Característica	Número de pacientes (n=37)
Sexo masculino (%)	20 (54.05%)
Edad (años)	52.75 (19-80)
Servicio tratante	
Medicina Interna	9
Nefrología	5
Hematología	2
Gastrocirugía	5
Neurocirugía	1
Urología	4
Otros	11
Estancia intrahospitalaria (días)	20.43 (6-120)
Comorbilidades (%)	
Diabetes mellitus	20
Uso de esteroides	3
Inmunosupresión	10
Sonda urinaria	23
Promedio de días	18.47
CVC	24

Promedio de días	18.91
Ventilación mecánica	9
Promedio de días	11.22
Estancia en UCI	10
Promedio de días	9.9
Uso de antibióticos	37
Piperacilina/tazobactam	6
Carbapenémicos	23
Cefalosporinas	14
Quinolonas	19
Aminoglucósidos	6
Polimixinas	0
Sitio de aislamiento	
Secreción respiratoria	14
Orina	9
Sangre	1
Absceso	2
Herida	7
Otros	4
Tipo de <i>P. aeruginosa</i>	
XDR	26
PDR	11

Al realizar el análisis (**Tabla 2**) de las muestras encontramos riesgo elevado con: inmunosupresión (OR 2.96, IC 95% 1.52-3.2), uso de catéter venosos central (OR 3.69, IC 95% 2.13-4.52), estancia en UCI (OR 2.12, IC 95% 1.46-2.95), uso de antibióticos (OR 15.15, IC 95% 12.2-16.24) siendo el mayor riesgo para las quinolonas (OR 5.27, IC 95% 4.56-5.85) seguido de carbapenémicos y aminoglucósidos (OR 5.18, IC 95% 4.36-6.12 y OR 3.29, IC 95% 2.75-4.03, respectivamente).

Tabla 2. Factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* XDR y PDR.

Característica	Resistentes (n=37)	Susceptibles (n=54)	OR (IC 95%)	p
Comorbilidades	33	51	0.48 (0.31-1.12)	0.652
Diabetes mellitus	20	27	1.17 (0.86-1.22)	0.354
Esteroides	3	18	0.17 (0.1-1.02)	0.458
Inmunosupresión	10	6	2.96 (1.52-3.2)	0.048
Sonda urinaria	23	34	0.96 (0.74-1.35)	0.215
Catéter venoso central	24	18	3.69 (2.13-4.52)	0.002
Ventilación mecánica	9	10	1.52 (0.95-2.1)	0.124
Estancia en UCI	10	8	2.12 (1.46-2.95)	0.035
Uso de antibióticos	68	25	15.15 (12.2-16.24)	<0.001
Quinolonas	19	7	5.27 (4.56-5.85)	0.001
Carbapenémicos	23	10	5.18 (4.36-6.12)	0.001
Piperacilina/tazobactam	6	1	2.41 (1.13-3.24)	0.013
Aminoglucósidos	6	2	3.29 (2.75-4.03)	0.005
Cefalosporinas	14	5	3.04 (1.64-3.89)	0.007
Polimixinas	0	0	1 (1)	0.145

No se encontró relación entre otras comorbilidades, el uso de sonda urinaria o la ventilación mecánica.

En cuanto al tratamiento dirigido para estas infecciones, no fue posible recabar la información de todos los expedientes. Sin embargo, de los expedientes que se pudo obtener información, la mayoría de los pacientes recibió tratamiento combinado con piperacilina/tazobactam o meropenem y amikacina. Sólo 4 pacientes recibieron tratamiento con colistina y no hubo pacientes tratados con ceftolozano/tazobactam.

DISCUSIÓN

En la muestra de pacientes infectados por *P. aeruginosa* XDR y PDR en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, encontramos como factores de riesgo importantes la inmunosupresión, el uso de catéter venosos central, la estancia en UCI, y el uso de antibióticos (principalmente quinolonas y carbapenémicos). Estos resultados reflejan lo ya reportado en la literatura, con algunas excepciones (e.g. en nuestra muestra no se relacionó el uso de sonda urinaria con el desarrollo de tales infecciones). Es importante resaltar que la inmunosupresión en nuestra muestra se refiere principalmente a pacientes transplantados (aunque hubo algunos con uso de biológicos y pacientes hematológicos) y, en una población prevalentemente diabética, explica por qué este no fue un factor de riesgo. No sorprende que la mayoría de los aislamientos hayan sido en secreciones respiratorias pues la principal causa de infecciones nosocomiales siguen siendo las neumonías, seguidas de las infecciones de vías urinarias y, en un Hospital con gran tasa de cirugías, las infecciones de sitio quirúrgico.

De gran relevancia para este estudio es la relación del uso de antibióticos con el desarrollo de infección por *P. aeruginosa* XDR y PDR. Si bien este hallazgo no es nuevo en la literatura, es de suma importancia mencionarlo ya que el uso irracional de antibióticos en nuestra población es elevado, tanto así que en nuestro hospital el

número de microorganismos con sensibilidad reducida a antibióticos se elevó un 10% en el último año, dejando pocas opciones terapéuticas y empeorando el pronóstico de nuestros pacientes pues el aislamiento de estos microorganismos está relacionado con mayor mortalidad en diversos estudios. Esto puede reflejar el mal uso de antibióticos (especialmente de quinolonas, que son bien conocidas por su alta probabilidad de originar patógenos resistentes) en hospitales que refieren los pacientes a este Hospital pues somos centro de referencia y concentración, por lo algunos de los aislamientos obtenidos pueden explicarse por esto.

CONCLUSIÓN

En conclusión, este estudio reitera lo ya mencionado en la literatura mundial como factores de riesgo para adquirir infecciones por *P. aeruginosa* XDR y PDR, mostrando como principal factor de riesgo el uso de antibióticos. De igual manera nos plantea la gran importancia que tiene utilizar de forma adecuada los antibióticos para evitar la generación de microorganismos resistentes a ellos.

REFERENCIAS

1. Onguru P, Erbay A, Bodur H, *et al.* Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors for Nosocomial Infections. *J Korean Med Sci* 2008;23:982-987.
2. Park YS, Lee H, Chin BS, *et al.* Acquisition of extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms to carbapenems. *J Hosp Infect* 2011;79:54-58.
3. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, *et al.* Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:43-48.
4. Nathwani D, Raman G, Sulham K, *et al.* Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 2014;3:32-47.
5. Ossa-Giraldo AC, Echeverri-Toro LM, Santos ZM, *et al.* Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente en un hospital de alta complejidad. *Rev Chilena Infectol* 2014;31:393-399.
6. Barron MA, Richardson K, Jeffres M, *et al.* Risk factors and influence of carbapenem exposure on the development of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections and infections at sterile sites. *SpringerPlus* 2016;5:755-760.
7. Venier AG, Leroyer C, Slekovec C, *et al.* Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units: a prospective multicentre study. *J Hosp Infect* 2014;1-6.
8. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, *et al.* Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: A minireview. *J Infect Public Health* 2009;2:101-111.

9. Ossa-Giraldo AC, Echeverri-Toro LM, Santos ZM, *et al.* Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente en un hospital de alta complejidad. *Rev Chil Infectol* 2014;31:1-10.
10. Montero M, Sala M, Riu M, *et al.* Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:335-339.
11. Khadem T, Stevens V, Holt K, *et al.* Risk factors for carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: case-control study. *Diag Microbiol Infect Dis* 2017;doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.017
12. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, *et al.* Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect* 2004;57:209-216.
13. Jiménez-Alcaide E, Medina-Polo J, García-González J, *et al.* Healthcare-associated urinary tract infections in patients with a urinary catheter: risk factors, microbiological characteristics and patterns of antibiotic resistance. *Arch Esp Urol* 2015;68:541-550.
14. Lamas Ferreiro JL, Álvarez Otero J, González González L, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors. *PLoS ONE* 12(5): e0178178.
15. Ramos GP, Rocha JL y Tuon FF. Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates. *Int J Infect Dis* 2013;17:e757-e761.