



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

"Factores de riesgo asociados a
mortalidad en bacteriemias por
P. aeruginosa"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Lester Geovanny Benedith
Quintanilla

TUTOR:

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020





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



DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DIRECTOR DE TESIS
DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A Dios por permitirme lograr cumplir todas las metas, guiarme por el buen camino y siempre cuidar mis pasos.

A mis padres quienes con su buena educación, consejos y sacrificio han logrado que sea una mejor persona cada día.

A mi esposa e hija que con su apoyo incondicional me han permitido cumplir mis metas profesionales y ser unas de mis grandes inspiraciones.

A mis hermanos que siempre han estado presentes cuando los he necesitado.

A mis tutores, gracias por su tiempo, sus enseñanzas y dedicación, por permitirme sentirme como en casa.

INDICE

DEDICATORIA	3
ÍNDICE	4
I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCION	7
III. ANTECEDENTES	8
IV. MARCO TEÓRICO	9
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
VII. JUSTIFICACIÓN	22
VIII. OBJETIVOS	23
IX. HIPÓTESIS	24
X. MÉTODOS	25
XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	27
XII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
XIV. RESULTADOS	32
XV. DISCUSIÓN	37
XVI. CONCLUSIONES	39
XVII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	40
XVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
XX. ANEXOS	47

I. RESUMEN

Antecedentes.

Pseudomonas aeruginosa es esencialmente un patógeno intrahospitalario, con alta letalidad. La mortalidad asociada a bacteriemias por *P. aeruginosa* varía de 33 a 61%.¹ Siendo el agente etiológico en 21% de las neumonías, 10% en infecciones del tracto urinario, 8% en infecciones postquirúrgicas y 3% en bacteriemias; en UCI es la segunda causa de infección nosocomial, causando 30% de neumonías, 19% de infecciones urinarias y 10% de bacteriemias.² En México se reporta dentro de los cinco primeros lugares en la etiología de infecciones nosocomiales.

Pregunta de Investigación.

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

Objetivos.

Identificar factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Material y métodos.

Estudio unicéntrico, descriptivo, cohorte retrospectiva de todos los casos de pacientes que reportaran cuadros de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Federico Gómez en el periodo de Enero 2015 a Enero 2019.

Análisis Estadístico.

Las variables categóricas descritas se describirán en términos de frecuencia y porcentaje y las variables numéricas en términos de mediana y desviación estándar o mediana y cuantiles. La asociación entre variables categóricas fue evaluada mediante test de Student, χ^2 , considerando como significativa una p menor a 0.05

Resultados.

Se reportaron 107 casos de Bacteriemia, de los cuales reportaron p significativas menores de 0.05: Aislamiento de Agente MDR, Antecedente de Choque, Infección Nosocomial, Infección de Origen Respiratorio. Los pacientes que presentaron agentes MDR y Choque reportaron disminución del tiempo de supervivencia.

Conclusiones.

Los pacientes con cuadro de choque e infección por agentes MDR, reportan una supervivencia menor que aquellos que no presentan estos factores de riesgo.

II. INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es esencialmente un patógeno intrahospitalario, con alta letalidad. La mortalidad asociada a bacteriemias por *P. aeruginosa* varía de 33 a 61%,¹ es una de las bacterias gramnegativas más comúnmente aisladas en infecciones nosocomiales, especialmente en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI); la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* en hospitales de Estados Unidos de Norteamérica (EUA) es de 0.4% de los egresos totales y provoca 10.1% de todas las infecciones nosocomiales. Siendo el agente etiológico en 21% de las neumonías, 10% en infecciones del tracto urinario, 8% en infecciones postquirúrgicas y 3% en bacteriemias; en UCI es la segunda causa de infección nosocomial, causando 30% de neumonías, 19% de infecciones urinarias y 10% de bacteriemias.² En México se reporta dentro de los cinco primeros lugares en la etiología de infecciones nosocomiales.

Los patrones locales de susceptibilidad deben considerarse en la elección empírica del antimicrobiano, mientras que el estudio de la susceptibilidad de la cepa aislada orienta el tratamiento antimicrobiano definitivo. Durante las últimas décadas se han documentado, en hospitales del mundo, altas tasas de resistencia en aislamientos clínicos de *P. aeruginosa*,^{3,4} con una considerable variación geográfica en tasas de resistencia a varias clases de antimicrobianos y a agentes individuales dentro de cada clase.

Por otra parte, en los últimos años, se ha añadido otro problema, el aumento de las resistencias bacterianas frente a todos los antipseudomónicos conocidos, incluidos los carbapenémicos con actividad frente a *Pseudomonas* spp. (imipenem, meropenem y doripenem). En estas resistencias intervienen, a veces de forma simultánea, diversos mecanismos: a) producción de carbapenemasas, b) alteración de las porinas y c) bombas de eflujo.⁵

III. ANTECEDENTES

Los factores de riesgo asociados a mortalidad, ha sido estudiado por algunos autores. Cheol-In y col.⁶ realizaron un análisis retrospectivo de 136 bacteriemias por *P. aeruginosa*, encontrando una tasa de mortalidad de 39%, y los factores de riesgo para mortalidad que tuvieron significancia estadística en el análisis multivariado fueron: sepsis grave, neumonía, retardo en el inicio de terapia antimicrobiana efectiva, e incremento en la puntuación Apache II. Otro estudio⁸ reportó una mortalidad relacionada con bacteriemia por *P. aeruginosa* de 20%, siendo aún mayor en pacientes que recibieron tratamiento empírico inicial inadecuado. Scott y col.⁷ realizaron un análisis retrospectivo de 300 episodios de bacteriemias en donde hallaron que el tratamiento inicial inadecuado se asoció estadísticamente con mayor mortalidad en comparación con un régimen antibiótico inicial, al cual la bacteria fuera susceptible (30.7 vs 17.8%), identificando esto como predictor de mortalidad hospitalaria. En pacientes oncológicos, que desarrollaron bacteriemia por *P. aeruginosa*, una cuenta de neutrófilos menor a 100 se asoció a mayor mortalidad.⁸

Aliaga y col.,¹ realizaron un estudio de 125 bacteriemias por *P. aeruginosa* en España (1996-1998); la tasa de mortalidad fue de 34% y hallaron significancia estadística y mayor asociación a mortalidad con factores como: hospitalización en UCI, choque séptico, coagulopatía y condición clínica de los pacientes. La mayoría de los pacientes (60%) tuvo al momento de la bacteriemia algún grado de inmunocompromiso y la fuente primaria de bacteriemia fue la vía respiratoria (36%), catéteres intravenosos (22%), tracto urinario (18%) y foco intraabdominal (10%).⁹

En el Hospital Infantil de México, se reportó una mortalidad debida a *P aeruginosa* del 19.4% en el año 2006. ¹⁰

IV. MARCO TEÓRICO

El género *Pseudomonas* estaba constituido inicialmente por una gran colección heterogénea de bacterias sin capacidad de fermentación que se agruparon por sus parecidos morfológicos.

Se denominaron pseudomonas porque se suelen disponer en parejas de células que recuerdan a una célula única. En 1992, este género se subdividió en una serie de géneros nuevos (incluidas *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*); sin embargo, *Pseudomonas* sigue incluyendo casi 200 especies. La más importante es *Pseudomonas aeruginosa*.

Se encuentran en el suelo, en los compuestos orgánicos en descomposición, en la vegetación y en el agua. Por desgracia, se encuentran en todo el ambiente hospitalario, en reservorios húmedos como los alimentos, las flores cortadas, los lavabos, los baños, las mopas para fregar suelos, los equipos de diálisis y terapia respiratoria e incluso en las soluciones desinfectantes.

La especie suele incluir bacilos gramnegativos rectos o ligeramente curvados en general móviles (0,5-1,0 por 1,5-5,0 mm), que se disponen típicamente en parejas. Los microorganismos emplean los carbohidratos mediante la respiración aerobia de forma que el oxígeno es el aceptor terminal de los electrones. Aunque se describen como aerobios obligados, pueden crecer de forma anaerobia utilizando nitratos o arginina como aceptor alternativo para los electrones.¹¹

Las infecciones pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo como son el tracto respiratorio, bacteriemia, endocarditis, sistema nervioso central, oído, ojos, huesos y articulaciones, tracto gastrointestinal, vías urinarias, incluso piel.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en febrero del 2017 una lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos.¹²

Pseudomonas aeruginosa constituye uno de los microorganismos más importantes y problemáticos en las bacteriemias por gramnegativos, causante del 10% a 20% de ellas. Se presenta con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos con largos periodos de hospitalización, sometidos a diversas manipulaciones, con antecedentes de infecciones graves y uso previo de antibióticos de amplio espectro. En la actualidad, ante el número creciente de pacientes inmunodeprimidos sometidos a tratamiento inmunosupresor o con citostáticos, receptores de órganos y que sufren un mayor número de exploraciones cruentas, las posibilidades de desarrollar infecciones bacteriémicas. De acuerdo con datos publicados por el National Healthcare Safety Network en EEUU entre el 2011 y 2014 representó la 6ª causa de infecciones intrahospitalarias en general (7.3%).^{12, 13}

Bacteriemia

Se define como episodio de escalofríos y temblor asociado a la presencia de fiebre, así como la presencia de criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con hemocultivo positivo. Criterios de SIRS: 2 o más de los siguientes: Temperatura mayor de 38 grados o menor de 36, frecuencia cardiaca mayor de 90, frecuencia respiratoria mayor de 20, leucocitos mayor de 12,000 o menor de 4000, o mayor de 10% de bandas.¹²

Microbiología

Las *Pseudomonas* son bastones gramnegativos, móviles, aerobia obligada, que mide 0,5 - 1 mm de anchura y 1 - 3 mm de longitud, es oxidasa positiva y crece a 37-42 °C. Se encuentran con mucha frecuencia en la tierra, el agua, las plantas y los animales y desempeñan numerosos papeles ecológicos importantes. Crece en muchos tipos de medios de cultivo en los que forma colonias redondeadas, lisas, con un olor característico a uva y color verde - azulado. El color se debe a la producción de piocianina (azul) y pioverdina (verde), Algunas otras cepas producen otros pigmentos, como piorrubina (rojo oscuro) y piomelanina (negro).

Otra característica microbiológica es su capacidad de producir un polisacárido extracelular, conocido como alginato. La producción excesiva de esta sustancia da lugar a la formación de una colonia de fenotipo mucoide, que suele observarse en los aislados obtenidos de pacientes con fibrosis quística y otras infecciones crónicas.

Adicionalmente su crecimiento a 42 °C permite la diferenciación de otras especies de *Pseudomonas*, como *P. fluorescens* y *P. putida*. De esta manera se puede inferir que la identificación de *P. aeruginosa* se basa en la morfología y el color de la colonia, el carácter oxidasa positivo y el crecimiento a 42 °C.

El botánico alemán Walter Migula empleó por primera vez el término “*Pseudomonas*”, que deriva del griego pseudo (falsa) y monas (unidad). Por otro lado, su color habitual en las colonias explica el nombre “*aeruginosa*” de la especie, un término que en latín significa “moho”

Históricamente las primeras descripciones de infecciones por *P. aeruginosa* en la literatura datan de la década de 1800, cuando los médicos comenzaron a informar acerca de una “condición” que causaba coloración azul-verdosa de los vendajes y se asociaba con un olor “peculiar”. La coloración fue caracterizada inicialmente por Fordos en 1869, quien extrajo el pigmento azul cristalino denominado piocianina.

FACTORES DE VIRULENCIA

En la actualidad se han identificado distintos factores de virulencias a nivel de líneas celulares o modelos animales, datos que limitan el conocimiento en cuanto al rol de este patógeno en el desarrollo de enfermedades humanas.¹³ Sin embargo a la luz del conocimiento se ha descubierto que la *Pseudomona aeruginosa* tiene la capacidad de modular su potencial de virulencia en medios hostiles, por medio de transferencia horizontal de grupos de genes conocidos como islas de patogenicidad.¹⁴

- **Pili y el flagelo.**

Son unas de las principales adhesinas que están involucrada en la unión a las células del huésped. El Pili es una estructura que le proporciona motilidad, adherencia a superficies celulares y formación de biopelícula. Otra adhesina es el flagelo el cual contribuye a la colonización y formación de biopelícula.⁹

- **Sistema de Moléculas de secreción (T1SS, T2SS, T3SS)**

Otro factor de virulencia desarrollado es la capacidad de liberar sustancias al medio que le permite la diseminarse y colonizar al huésped. Este mecanismo lo lleva a cabo a través de sistemas de secreción como el sistema de Moléculas de secreción tipo I (T1SS) encargado de liberar toxinas tipo proteasa alcalina en los espacios extracelulares la cual inhibe la formación de fibrina; el sistema de moléculas de secreción tipo II (T2SS) encargado de secretar proteínas precursoras con efecto citotóxicos y mediador de la inflamación como la fosfolipasa C, exotoxina A, elastasa, proteasa tipo IV, y el sistemas de secreción tipo 3 (T3SS) el cual, es un mecanismo que introduce directamente al citoplasma celular del huésped una exotoxina. Estos sistemas de proteínas efectoras no se encuentran en todas las cepas. La presencia de estas en infecciones humanas son marcadores de mal pronóstico.⁹

- **Moléculas de detección de Quorum.**

Las Moléculas de detección de Quorum es un mecanismo de virulencia que le permite activar la expresión de genes cuando se ha alcanzado una densidad de población (es

decir, Quorum) al interior del huésped. Esto le confiere control colectivo de los comportamientos de grupos. Este sistema controla la expresión de otros factores de virulencia (como la elastasa, proteasas, exotoxinas y formación de biopelícula) en respuesta a diferentes estímulos externos concibiéndole capacidad de adaptación a diferentes nichos.^{15, 16, 17}

- Otros factores de virulencia.

Existen otros factores de virulencia desarrollados, como las endotoxinas o lipopolisacáridos a nivel de la membrana externa que le confieren resistencia a las defensas del huésped; la Píoverdina un pigmento fluorescente, sideróforo que compiten con los sistemas proteicos del huésped en la quelación del hierro, este último es materia prima para su respiración y para la formación de biopelículas. Produce compuestos fenazina redox-activo para convertir el hierro férrico (Fe^{3+}) insoluble a su forma soluble o ferrosa (Fe^{2+}). La Píocianina es otro pigmento secretado, este en presencia de oxígeno actúa como radicales libres provocando daño a nivel tisular. Finalmente, el Alginato de exopolisacárido, dándole la característica fenotípica mucóide, ejerciendo una función inhibitoria de la fagocitosis, quimiotaxis de los neutrófilos y promoviendo resistencia a la opsonización, así como a la activación del complemento.^{9, 12, 13}

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Pseudomonas aeruginosa ha demostrado su gran capacidad de adaptación para sobrevivir a medios hostiles, mediante diferentes mecanismos genéticos, ensambla la maquinaria necesaria para tal fin, como ocurre con la presión selectiva por múltiples antimicrobianos, los cuales han inducido el desarrollo de diferentes mecanismos a nivel genético que van desde mutaciones puntuales expresadas en modificación de sitios específicos de sustratos enzimáticos hasta transformaciones en fragmentos extensos del ADN bacteriano, este último mediado por la intervención de elementos genéticos como los integrones o transposones, elementos capaces de reordenar el genoma bacteriano. Otro mecanismo ocurre a través de la adquisición de material genético foráneo denominados elementos de integración y conjugación.^{9, 10} Estas modificaciones se ven

expresadas en diferentes fenotipos de resistencia como son: la alteración en la permeabilidad (por medio de cierre de porinas o producción de bombas de expulsión), alteración en el sitio diana (mutaciones en las topoisomerasas o en el ARN ribosomal) y producción de enzimas modificadoras de antimicrobianos (betalactamasas, enzimas modificadoras de Aminoglucosidos), patrones que pueden expresarse de manera individual o de forma simultánea confiriéndole resistencia combinada que limitan el arsenal terapéutico disponible.^{18, 19}

- **Alteración de la permeabilidad de la membrana.**

- **Pérdida de porinas.**

Este mecanismo de resistencia se da principalmente contra los betalactámicos, sin embargo, puede presentarse también contra los aminoglucosidos.^{20, 21} En relación a la resistencia contra los betalactámicos esta se caracteriza por modificaciones cuantitativas o cualitativas de la porina OprD, la cual, es un canal que permite el ingreso de ciertos aminoácidos y carbapenémicos hidrófilicos como imipenem y en cierta medida meropenem.²² Al modificar este canal, se limita el ingreso de Imipenem, esto se ve reflejado en un aumento en los rangos de la concentración inhibitoria mínima de rangos de 8-32mg/l y en el caso de meropenem de 2-4mg/l.^{23, 24, 25} En cuanto a los aminoglucosidos, aun no está totalmente esclarecido el modo de acción de este mecanismo, sin embargo, constituye un mecanismo de resistencia de grupo, donde se observa una disminución de la absorción, debido a una reducción en la permeabilidad de la membrana exterior.^{22, 26}

- **Producción de bombas de expulsión.**

Este es un mecanismo dependiente de energía que confiere la capacidad de expulsar diversos sustancias (disolventes orgánicos, detergentes, colorantes, antimicrobianos) desde el interior de la célula hacia exterior.²⁷ Está constituida por cuatro sistemas de bombas de tres componente genéticamente distintos: MexA-MexB-OprM (MexAB-

OprM), MexC–MexD–OprJ (MexCD-OprJ), MexE–MexF–OprN (MexEF-OprN) y MexX–MexY–OprM (MexXY-OprM).^{28, 29}

- MexAB-OprM.

Este sistema es el principal mecanismo de resistencia antimicrobiana de forma intrínseca y su sobreexpresión es responsable de la resistencia a múltiples antibióticos.³⁰ Se caracteriza por un incremento en las concentraciones inhibitorias mínima y resistencia clínica a la mayoría de betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, meropenem, pero no Imipenem), quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y trimetoprim.^{22, 30}

- MexXY- OprM.

Esta bomba se expresa de forma constitutiva debido a mutaciones fuera o dentro del gen represor mexZ, el cual se encuentra contiguo al transcrito operon mexXY. La inactivación de este gen represor conlleva la sobreexpresión de la bomba mexXY, de esta forma participa al igual que la bomba MexAB –OprM, en la resistencia intrínseca a antimicrobianos como los aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y eritromicina.³⁰

- MexCD-OprJ.

Este sistema no se expresa de forma constitutiva en la *Pseudomonas aeruginosa*, se expresa como una mutación en el gen nfxB.³⁵ Los mutantes de este gen tienen predilección para expulsar cefalosporina de espectro extendido como cefepim y ceftazidima, así como ha macrólidos, cloranfenicol, quinolonas y tetraciclinas.³⁰

- MexEF-OprN.

Esta se expresa en mutantes de *Pseudomonas aeruginosa* nfxC, estas presentan una mutación en el locus mexT, que les confiere resistencia a quinolonas, cloranfenicol y trimetoprim. También presentan resistencia cruzada a Carbapenémicos (Imipenem principalmente), debido a que presentan reducción en la expresión de proteínas OprD de

la membrana externa. Esta bomba está sujeta a la regulación positiva por la proteína mexT, que pertenece a la familia de activadores de transcripción LysR.³⁰

Enzimas inactivadoras de antimicrobianos.

- Producción de betalactamasas.

Este es el principal mecanismo de resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* contra los antibióticos betalactámicos, es de carácter adquirido. Se caracteriza por la inactivación del antimicrobiano por medio de la ruptura del enlace amida del anillo betalactámico, proceso ejecutado por la enzima transferasa penicilinoil serina (betalactamasa).³⁰

- Betalactamasa AmpC.

Esta enzima pertenece a la clase molecular C según Ambler, se encuentra de forma natural en ciertas enterobacterias, (*Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*) del mismo modo que en bacilos gramnegativos no fermentadores como es el caso de la *Pseudomona aeruginosa* en la que se encuentra de forma constitutiva inducible, su producción a baja concentración le confiere resistencia natural a aminopenicilinas con o sin inhibidores (amoxicilina, ampicilina, ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), cefalosporinas de primera generación, cefamicina (cefotixin, cefotetan) sin afectar las cefalosporinas de cuarta generación o carbapenémicos. Sin embargo, la hiperproducción de esta cefalosporinasa en la *Pseudomona aeruginosa* puede aumentar de 100 a 1.000 veces en presencia de un inductor (principalmente Imipenem, clavulanato, sulbactam, cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacina).³⁰

- Penicilinasas de amplio espectro.

Estas enzimas pertenecen a la clase A molecular y 2c del grupo funcional, de este grupo, cuatro betalactamasas están presentes en *Pseudomonas aeruginosa*: la PSE-1 (CARB-2), la PSE-4 (CARB-1), la CARB-3 y la CARB-4. El perfil de resistencia hacia carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y cefsulodine, mientras que muestran

susceptibilidad variable para cefepime, cefpiroma, aztreonam y es del 100% hacia la ceftazidima y carbapenemicos.^{30, 31}

- Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE).

A diferencia de las penicilinasas, las BLEE muestran resistencia no sólo a carboxipenicilina y ureidopenicilinas, si no también, incluyen las cefalosporinas de espectro extendido (ceftazidima, cefepima) y aztreonam.³⁰ In vitro tienen afinidad baja a los carbapenemicos, al ácido clavulánico y son inhibidas por tazobactam.³⁰ Hacia la década de los noventa surgieron los primeros aislamiento clínicos de BLEE en *Pseudomona aeruginosa*, además de los tipos en común con otras bacterias gramnegativas (TEM y SHV), fueron identificadas otras betalactamasas de espectro extendido como la tipo PER (Turquía), la tipo VEB (en el sudeste de Asia, Francia y Bulgaria) y la tipo GES/IBC (en Francia, Grecia y Sudáfrica). Estos seis tipos de BLEE son genéticamente diferente, sin embargo, sus perfiles de hidrolisis son muy similares.

- Metalobetalactamasas (MLB).

Estas BLEE pertenecen al grupo molecular B, se caracteriza por contener en su centro activo Zn^{2+} lo que le confiere actividad hidrolítica frente a todos los betalactamicos en especial los Carbapenemicos. Sólo aztreonam no es hidrolizado por esta enzima. La actividad de las metalobetalactamasas no es inhibida por el clavulanato y tazobactam, pero es suprimida por los quelantes iónicos bivalentes, como el EDTA.

- Oxacilinasas (OXA).

Pertenecen a la clase molecular D, están constituida por las enzimas OXA (OXA-1, OXA-2, OXA-10) estas tienen actividad contra carboxipenicilina y ureidopenicilinas pero no contra ceftazidima. La resistencia presente frente a ticarcilina y piperacilina por OXA-2 es menor frente a la generada por OXA-10 y OXA-1. Las oxacilinasas de espectro extendido hidrolizan ceftazidima cefotaxima, cefepima, cefpiroma, aztreonam y moxalactama, A excepción de la OXA-18, la actividad hidrolítica no se ve suprimida por inhibidores de betalactamasa (ácido clavulánico y tazobactam), este hecho dificulta su

identificación por las prácticas de laboratorio de rutina. Las oxacilinasas OXA-11, OXA-14 y OXA-19 en su mayoría afectan la actividad de ceftazidime, mientras que OXA-17 hidroliza principalmente Cefotaxima.

Las propiedades hidrolíticas de la OXA-18 son similares a la de las BLEE clase molecular A, que afecta a la amoxicilina, ticarcilina, cefalotina, Imipenem, ceftazidima, cefotaxima y aztreonam. Sin embargo, en termino generales la actividad carbapenemasa de las betalactamas tipo OXA es bastante moderado.

- Enzimas modificadoras de Aminoglucósidos.

El principal mecanismo de resistencia a Aminoglucósidos en cepas clínicas son las enzimas modificadoras de Aminoglucósidos, la cuales son proteínas codificadas por plásmidos, que se caracterizan por fijar un grupo fosfato, adenil o un radical acetil a la molécula de antibióticos, esta modificación disminuye la afinidad de unión del antibiótico a la diana bacteriana (la subunidad 30S) (96). Cada familia de enzimas se divide en clases, de acuerdo con el sitio de modificación, que se indica entre paréntesis, ellas a su vez se subdividen en tipos de enzimas (descrito en números romanos) que especifican los fenotipos de resistencia.

Alteraciones de la diana.

-Mutación en la topoisomerasa.

Es uno de los principales mecanismos de resistencia de la *Pseudomona* para las fluoroquinolonas además de las bombas de expulsión, se caracteriza por la modificación de la diana principal (ADN girasa, también conocido como la topoisomerasa II) al generarse mutaciones puntuales en los genes *gyrA* / *gyrB* dentro de la región determinante de resistencia a quinolonas (QRDR), considerándose el sitio activo de la enzima. Como resultado de estas mutaciones, la secuencia de aminoácidos de las subunidades A y B se altera, lo que conduce a la producción la topoisomerasa II con baja afinidad de unión a las quinolonas.^{31, 32} Existen mutaciones puntuales a nivel de los genes

parC y parE que codifican las subunidades de la topoisomerasa IV un objetivo secundario. Este tipo de mutaciones elevan la concentración inhibitoria mínima de ciprofloxacino de estos organismos de 4 a 16 veces, produciendo un nivel de resistencia por encima de las concentraciones máximas del fármaco en suero, proporcionando una oportunidad para que las cepas mutantes puedan sobrevivir o aparecer espontáneamente cuando un paciente está expuesto a las fluoroquinolonas.^{32, 33}

- Metilación ribosomal.

Este mecanismo de resistencia fue observado por primera vez en los actinomicetos de forma intrínseca como mecanismo protector ribosomal a través de la metilación de nucleótidos específicos en el ARNr 16s, debido a que son productoras de Aminoglucosidos. Estas metilasas de 16S rRNA recientemente identificados en bacilos gram-negativos le confieren resistencia a gentamicina, tobramicina y amikacina, pero no para neomicina, paromomicina, o estreptomicina.³⁴

FACTORES DE RIESGO EN LA INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO POR *Pseudomona aeruginosa*.

La *Pseudomona aeruginosa* es una de las bacterias nosocomiales más frecuentes, ocupando la quinta y séptima posición en aislamiento sanguíneo en el servicio de UCI y otros servicios, respectivamente. Tiene una incidencia de 2,1 casos por cada 10.000 ingresos en los hospitales de USA. Los datos muestran que su participación en la infección del torrente sanguíneo es muy letal alcanzado tasas de mortalidad hasta de 60%. Existen factores que empobrecen el pronóstico como es la edad avanzada, una puntuación APACHE II alta, deterioro funcional general, la bacteriemia polimicrobiana y tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado y en particular para *Pseudomona aeruginosa*, la resistencia a múltiples fármacos incrementa hasta 3 veces el riesgo de fallecer.^{35, 36}

Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo son afines a todos los microorganismos como es el caso para *Pseudomonas aeruginosa*:

- Edades Extremas
- Inmunodeficiencia
- Hospitalización previa
- Antibioticoterapia reciente
- Cirugía reciente
- Dispositivos intravasculares

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las bacteriemias que presentan los pacientes durante su estancia intrahospitalaria se asocian a diferente mortalidad dependiendo del microorganismo aislado, uno de los microorganismos asociado a mayor mortalidad en la *Pseudomona aeruginosa*. Por lo tanto, es importante determinar los factores de riesgos asociados a mortalidad en pacientes con bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

VII. JUSTIFICACIÓN

Pseudomonas aeruginosa se considera uno de los principales agentes causantes de infecciones nosocomiales, de igual modo, se asocia con un índice de morbilidad y mortalidad considerable, elevando los costos de atención médica y afectando la calidad de vida del individuo.

Nuestro estudio tiene como finalidad identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad en aquellos pacientes que reportaran cuadro de bacteriemia en aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa*; con el fin de ubicar a aquellos pacientes que reporten dichas características y poder actuar de manera terapéutica y preventiva.

De igual modo, este estudio servirá como entrega de tesis de titulación para la obtención del título de Infectólogo Pediatra.

VIII. OBJETIVOS

- OBJETIVO GENERAL:

Identificar factores de riesgo asociados a mortalidad por infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

- OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir la Frecuencia y proporción de bacteriemias por *P aeruginosa* reportadas del periodo de Enero 2015 a Enero 2019
2. Comparar las características demográficas, comorbilidades, condiciones clínicas de los pacientes que presentan infección bacteriemias por *P aeruginosa*.
3. Reportar la mortalidad de bacteriemias por *P aeruginosa*
4. Describir el perfil de susceptibilidad de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, aisladas en hemocultivos tomados en el Hospital infantil de México Federico Gómez.

IX. HIPÓTESIS

Los factores de riesgo para muerte en bacteriemia por *P. aeruginosa* serán presencia de choque séptico, infección por una cepa MDR y haber recibido una terapia antibiótica inapropiada.

X. MÉTODOS

Área de Estudio:

El estudio se realizará en el Hospital Infantil Federico Gómez de la Ciudad de México.

Tipo de Estudio:

Se utilizará un estudio unicéntrico, descriptivo, cohorte retrospectiva.

Unidad de Análisis:

Todos los casos de pacientes que reportaran cuadros de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Federico Gómez en el periodo de Enero 2015 a Enero 2019.

Criterios de Selección:

El diagnóstico de bacteriemia se estableció por la obtención de hemocultivo positivo, pudiendo ser primarias o secundarias a otro foco de infección.

Criterios de Inclusión:

- Menores de 18 años
- Infección documentada de bacteriemia con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

Criterios de Exclusión:

- Presencia de otro microorganismo en cultivo durante el evento de infección.
- Expedientes incompletos

Recolección de Datos:

La recolección de los datos se realizará de fuente secundaria, se obtendrán a través del expediente clínico. Se revisaron los registros de los pacientes del servicio involucrado: Cardiocirugía del Hospital Infantil Federico Gómez.

Instrumento de Recolección:

A la ficha de recolección de datos se integrarán las variables con las que se cumplan los objetivos planteados en el estudio, con su instructivo de llenado y la hoja de codificación.

Se realizará previamente una prueba de verificación de la captura de datos (prueba piloto) y la recolección de los datos se realizará por el investigador.

XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa, independiente, discreta	De Nacimiento a 18 años	Valor de n años
Sexo	Cualitativa, independiente, nominal.	Género	1= Masculino 2= Femenino
Diagnóstico de Base	Cualitativa, independiente, nominal	Enfermedad patológica de base en la cual existió aislamiento por <i>P. aeruginosa</i>	1 = Abdomen Agudo 2 = Anemia 3 = Acidosis Tubular Renal 4 = Atresia esofágica 5 = Atresia intestinal 6 = Cardiopatías no especificadas 7 = Celulitis 8 = Choque Mixto 9 = Choque séptico 10 = Comunicación Inter Ventricular 11 = Coccidiomicosis cerebral 12 = Desnutrición crónica 13 = Ependimoma 14 = Epilepsia 15 = Fiebre y Neutropenia 16 = Granulomatosis de Wegener 17 = Hipertensión Arterial Pulmonar 18 = Infección de Vías Urinarias 19 = Infección por VIH 20 = Infección por Hepatitis 21 = Invaginación Intestinal 22 = Infección de Vías Urinarias Complicada 23 = Laringomalacia 24 = Lupus Eritematoso Sistémico 25 = Leucemia Linfoblástica Aguda 26 = Leucemia Mieloblástica Aguda 27 = Meduloblastoma 28 = Neumonía Adquirida en la Comunidad 29 = Neutropenia Congénita 30 = Previo Sano 31 = Neuroinfección 32 = Rabdomiosarcoma 33 = Sarcoma 34 = Sepsis 35 = Síndrome Cerebeloso 36 = Síndrome de Down 37 = Síndrome de Hipoventilación Pulmonar 38 = Síndrome de Lennox Gastaut 39 = Síndrome Infiltrativo

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Comorbilidades	Cualitativa, dicotómica	Presencia de patologías agregadas al diagnóstico de base	0 = No 1 = Si
Tipo de Comorbilidades	Cualitativa, independiente, nominal	Tipo de patologías agregadas al diagnóstico de base	1 = Cardiopatía 2 = Respiratoria 3 = Sistema Nervioso Central 4 = Renal 5 = Hemato inmnlógica 6 = Malformaciones Congénitas 7 = Gastrointestinal 8 = Metabólica 9 = Cancer 10 = Reumatológicas 11 = Endocrinológicas 12 = Perinatal 13 = Otras 14 = Ninguna
Antibióticos Previos	Cualitativa, dicotómica	Antecedente de antibióticos previas por patologías agregadas	0 = No 1 = Si
Tipo de Antibiótico	Cualitativa, dependiente, nominal	Tipo de antibiótico usado previo a tratamiento y como esquema de tratamiento posterior a espectro de sensibilidad y resistencia	1 = Cefepime 2 = Ceftazidima 3 = Ciprofloxacino 4 = Ertapenem 5 = Amikacina / Gentamicina 6 = Imipenem 7 = Piperazilina - Tazobactam 8 = Meropenem 9 = Colistina 10 = Otros (Nitrofurantoina, TMP/SMX, Cefalosporinas 2ª generación) 11 = Cefalosporinas de 3ª generación 12 = Penicilina 13 = Ninguno 14 = Vancomicina
Espectro de Sensibilidad y Resistencia	Cualitativa, nominal	Afectación del germen por concentraciones terapéuticas del antibiótico	1 = Sensible 2 = Resistente 3 = Sin reporte
Ventilación Mecánica	Cualitativa, dicotómica	Historia de ventilación mecánica intrahospitalario	0 = No 1 = Si
Catéter Venoso Central	Cualitativa, dicotómica	Uso de Catéter Venoso Central intrahospitalario	0 = No 1 = Si
Intubación Orotraqueal	Cualitativa, dicotómica	Uso de Intubación orotraqueal intrahospitalario	0 = No 1 = Si

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Sonda Pleural	Cualitativa, dicotómica	Uso de Sonda pleural intrahospitalario	0 = No 1 = Si
Sonda Urinaria	Cualitativa, dicotómica	Uso de Sonda Urinaria intrahospitalario	0 = No 1 = Si
Nutrición Parenteral	Cualitativa, dicotómica	Uso de Nutrición Parenteral intrahospitalario	0 = No 1 = Si
Estancia en UTIP	Cualitativa, dicotómica	Historia clínica de estancia en UTIP	0 = No 1 = Si
Choque	Cualitativa, dicotómica	Cuadro de hipotensión con hipoperfusión tisular	0 = No 1 = Si
Sepsis	Cualitativa, dicotómica	Respuesta inmunitaria secundaria a un proceso infeccioso	0 = No 1 = Si
Falla orgánica Múltiple	Cualitativa, dicotómica	Alteraciones en la función de dos o más órganos	0 = No 1 = Si
Curación	Cualitativa, dicotómica	Ausencia de signos y síntomas	0 = No 1 = Si
Tiempo de curación	Cualitativa, nominal	Tiempo de reporte de curación	1 = Día 7 2 = Día 14 3 = Día 30
Bacteriemia por Pa-MDR	Cualitativo, dicotómico	Reporte de resistencia de 3 o más familias de antibióticos	0 = No 1 = Si
Muerte	Cualitativa, dicotómica	Reporte de presentar defunción o no	0 = No 1 = Si

XII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de Datos:

Las variables categóricas descritas se describirán en términos de frecuencia y porcentaje y las variables numéricas en términos de mediana y desviación estándar o mediana y cuantiles.

La asociación entre variables categóricas fue evaluada mediante test de Student, χ^2 , considerando como significativa una p menor a 0.05.

Para el análisis de factores de riesgo asociados se aplicará el análisis multivariado por medio de regresión logística, con la estimación de Odds Ratio (OR) para cada variable independiente asociada a la variable dependiente como factor de riesgo. A los OR resultantes se les aplicara las pruebas de significancia y confiabilidad: test de χ^2 e Intervalos de Confianza al 95%.

XIII. 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 como “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 el mantenimiento de la confidencialidad de la información de los pacientes.

XIV. RESULTADOS

Se realizó revisión de expedientes de pacientes quienes hayan presentado cuadro de bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*, reportando 107 casos presentes en nuestro estudio desde el periodo de Enero 2015 hasta Enero 2019.

Demográficamente nuestra principal población estudiada fueron pacientes masculinos en el 53.27% de los casos y femeninos en el 46.73%. Por grupo de edad se reporto una media de edad de 6.27 años, con desviación estándar (DE) de ± 0.56 , el principal grupo etario reportado en nuestro estudio fueron pacientes adolescentes de 12 a 17 años. Reportamos de los 107 casos estudiados una incidencia de mortalidad en el 28.30% (30 pacientes), de los cuales se buscaron las principales variables correlacionadas.

En la tabla 1 se describen las principales variables generales de nuestra población estudiada, reportando el valor de cada uno y porcentaje, de igual modo reportamos los valores de estas en aquellos pacientes en los cuales se reportó mortalidad, con el fin de obtener p menores de 0.05 para reportar una significancia estadística para factores de riesgo.

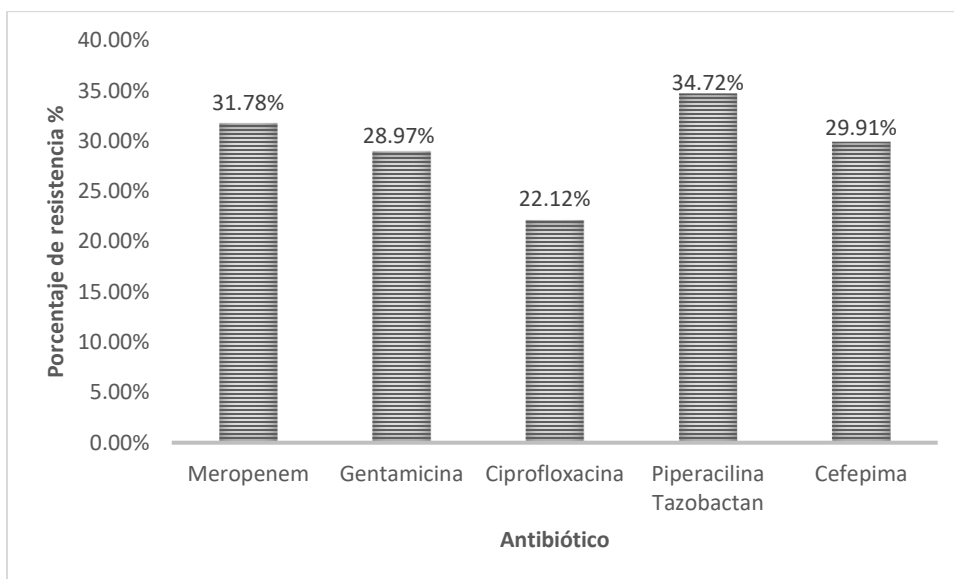
Tabla 1. Características Generales de la Población de Estudio

VARIABLE	TOTAL n (%)	SENSIBLE n (%)	MDR n (%)	P
Edad, media (DE)	6.27 $\pm$ 0.56	7.59 $\pm$ 1.24	5.34 $\pm$ 1.09	0.146
Hombre, n (%)	57 (53.27)	31 (51.67)	26 (55.32)	0.568
Comorbilidades	99 (97.52)	55 (91.67)	44 (93.62)	0.434
Catéter Venoso Central	68 (63.55)	31 (51.67)	37 (78.72)	0.004
Sonda Urinaria	68 (63.55)	7 (11.67)	9 (19.15)	0.281
Sello Pleural	2 (1.87)	1 (1.67)	1 (2.13)	0.861
Intubación Orotraqueal	38 (35.51)	17 (28.33)	21 (44.68)	0.079
Nutrición Parenteral	20 (18.69)	9 (15)	11 (23.40)	0.335
Antibiótico Previo	59 (55.14)	30 (50)	29 (61.70)	0.227
Unidad De Cuidados Intensivos	28 (28.87)	11 (18.33)	17 (36.17)	0.113
Ventilación Mecánica	41 (38.32)	15 (25)	26 (55.32)	0.002
Choque	41 (38.32)	12 (20)	29 (61.7)	0.0001
Sepsis	100 (98.04)	54 (90)	46 (97.87)	0.234
Muerte	30 (28.30)	4 (6.67)	26 (55.32)	0.0001

La media de días de hospitalización del estudio fue de 59.16 días, mientras que la media de presentación de síntomas fue de 23.74 días posterior a su ingreso.

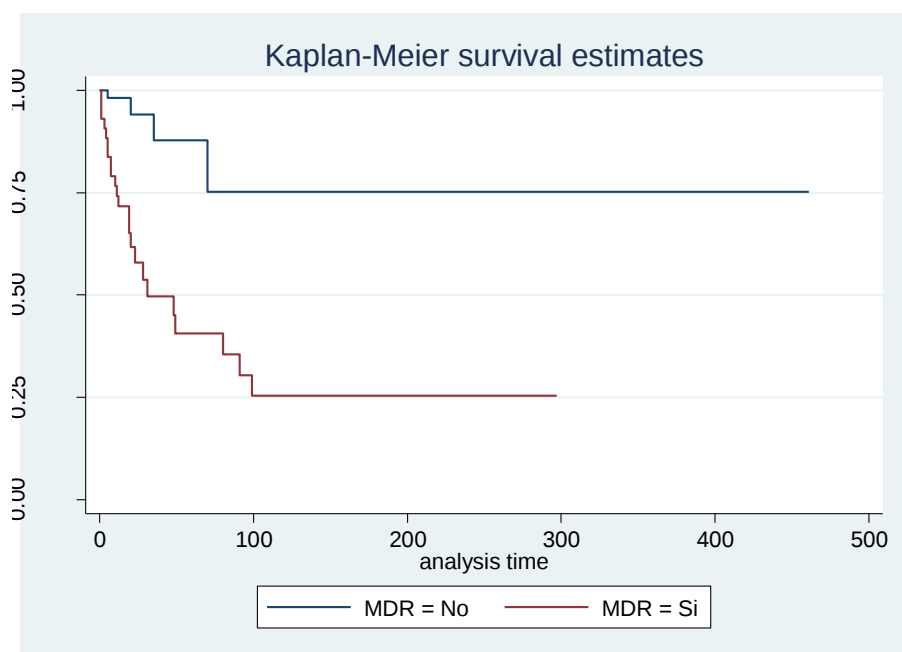
Se realizó revisión de los espectros de sensibilidad y resistencia in vitro; encontrando en muestra serie estudiada, por grupo de antibiótico, resistencia a Meropenem en el 31.78% de nuestros casos; Gentamicina en el 28.97%; Ciprofloxacina 22.12%; Piperacilina Tazobactan 34.72% y Cefepima 29.91%. Se representa de manera de gráfica de pastel el espectro de resistencia de los antibióticos reportados en el laboratorio de Microbiología del Hospital Infantil de México. No se reporta el espectro de sensibilidad de Colistina ya que no se reportó en la mayoría de la serie de casos. (Gráfica 1).

Gráfica 1. Porcentaje de Resistencia a Antibióticos



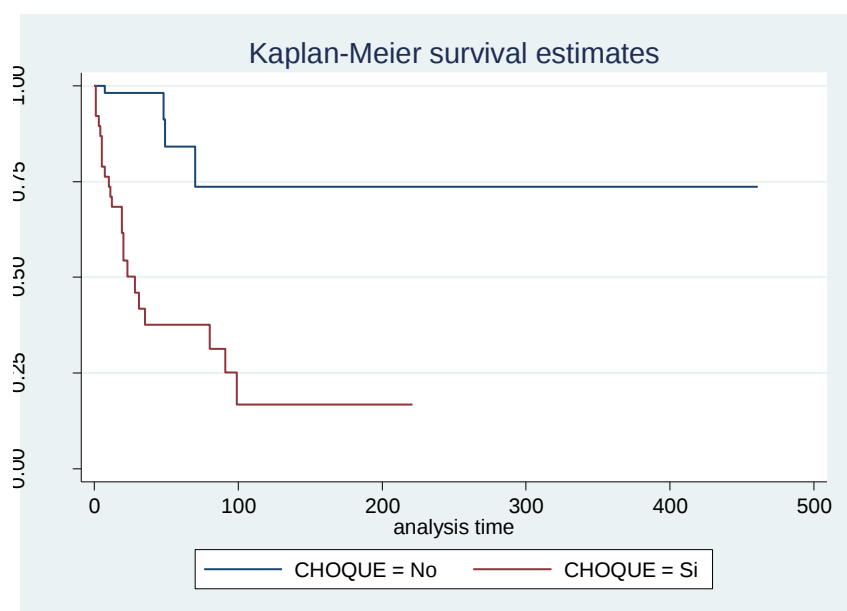
Posterior al estudio de nuestras variables. Se realizó análisis de estimación de supervivencia por Kaplan – Meier, tomando de manera comparativa la presencia de agentes MDR. En la Gráfica 2, observamos que el aislamiento de agentes MDR reduce el valor de supervivencia.

Gráfica 2. Kaplan – Meier MDR



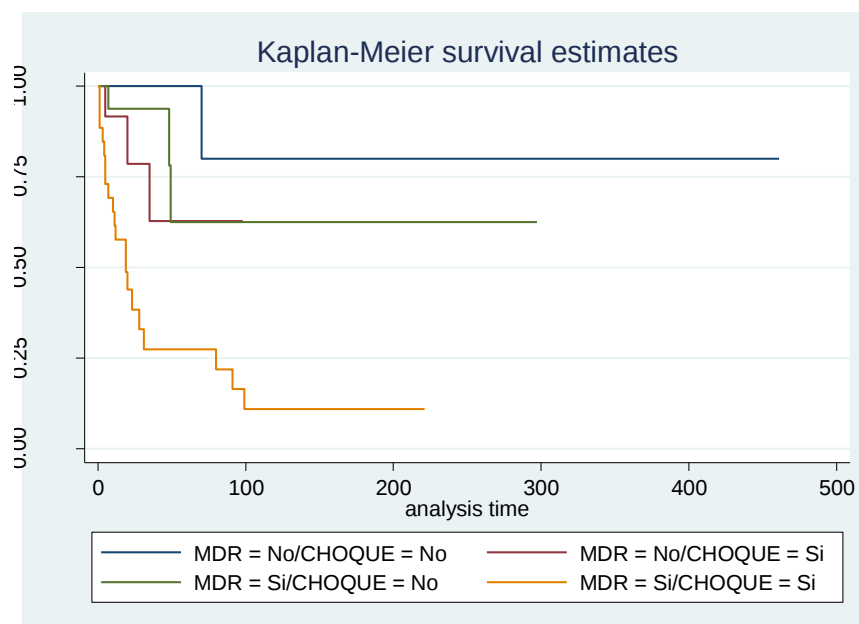
Se realizó gráfica de Kaplan – Meier en aquellos casos que reportaran cuadro de choque, de igual manera se corrobora que la presencia de Choque disminuye la supervivencia de nuestros casos. (Gráfica 3).

Gráfica 3. Kaplan – Meier Historia clínica de Choque



Considerando las dos variables previamente reportadas, se realizó gráfica de Kaplan – Meier (Gráfica 4), en combinación de pacientes que reportaran agentes MDR y aquellos que reportaran cuadro de Choque; demostrando que aquellos pacientes en los cuales se sumaran los dos valores de riesgo reportan una menor tasa de supervivencia.

Gráfica 4. Kaplan Meier MDR y Choque



Las variables que reportaron un OR de 1, fueron omitidos en la regresión logística por no mostrar variaciones estadísticas. En la tabla 2, se reporta la regresión logística de las variables significativas para Mortalidad. De los cuales, los que presentaron p menores 0.05 se consideraron con significancia estadística; entre ellos encontramos que el aislamiento de agentes MDR, historia natural de Choque, Infección Asociada a Cuidados de la Salud e infecciones de origen Respiratorio; son las que mostraron valores más significativos.

Tabla 2. Factores de Riesgo de Mortalidad en Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*

TABLA 2. DESENLACE	OR	p	[95% Conf. Interval]
Cepa MDR	24.93136	0.002	3.362182 - 184.8718
Choque	9.426516	0.005	1.945057 - 45.68461
Edad	1.092357	0.196	0.9555219 - 1.248788
Sexo	0.7099819	0.657	0.1564989 - 3.220945
Número de Comorbilidades	1.67416	0.473	0.4094298 - 6.845645
Infección Nosocomial	6.53611	0.038	1.110794 - 38.45963
Origen de Bacteriemia			
Respiratoria	18.69534	0.051	0.9860087 - 354.4754
Gastrointestinal	9.742974	0.458	0.0237596 - 3995.247
Urogenital	1		
Piel y Tejidos Blandos	5.821675	0.751	0.0001118 - 303205.2
Bacteriemia Primaria	2.467666	0.434	0.2564553 - 23.74439
Falla de Esquema	2.532152	0.218	0.5770538 - 11.11126
Ingreso UTIP	1.722535	0.555	0.2830599 - 10.48233

Nuestro estudio corroboró como la presencia de ciertas variables incrementan el riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaran Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Solo se consideraron las variables asociadas al cuadro infeccioso; las causas de mortalidad varían en cada uno los casos, por motivos de estudio no se consideraron dichas causas ajenas a cuadros de infección.

XV. DISCUSIÓN

En la literatura se han descrito múltiples factores de riesgo asociados a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*; el uso excesivo de antimicrobianos, así como los antecedentes de múltiples hospitalizaciones, incrementan la presencia de aislamientos por PAMDR. Debido al riesgo y al impacto sobre la mortalidad de los pacientes, se considero de gran relevancia analizar los posibles factores de riesgo asociados en nuestra población.

La determinación de los factores de riesgo que inciden en la mortalidad es fundamental para poder identificar a la población diana a beneficiar con la implementación de posibles medidas de prevención y soporte.

No se encontró relevancia en las edades de nuestro estudio o en el género de los pacientes, de igual modo, no tuvo significancia de mortalidad los días de estancia intrahospitalaria.

A diferencia de lo reportado en otros estudios, la estancia en Terapia Intensiva, la presencia de dispositivos invasivos no reportó significancia estadística para mortalidad; el único que reportó una significancia estadística fue el empleo de Catéter Venoso Central, mismo que se correlaciona con el estudio de Ting – Yi et al. en la cual correlaciona la presencia de dispositivos invasivos con un riesgo relativo de mortalidad 1.2:1.

El estudio de factores de riesgo asociados a mortalidad ha sido estudiado por algunos autores. Cheol-In y col.⁷ realizaron un análisis retrospectivo de 136 bacteriemias por *P. aeruginosa*, encontrando una tasa de mortalidad de 39%, y los factores de riesgo para mortalidad que tuvieron significancia estadística en el análisis multivariado fueron: sepsis grave, neumonía, retardo en el inicio de terapia antimicrobiana efectiva, e incremento en la puntuación Apache II. En nuestro estudio solo pudimos encontrar que los factores de riesgo significativos fueron aislamiento de agentes MDR, antecedente de Choque e Infecciones de Origen Respiratorio.

En esta serie, en 39% de los pacientes no se encontró sitio primario de bacteriemia. Esta proporción coincide con las observaciones de Pittet y Wenswe,¹⁹ los cuales muestran un alto porcentaje de pacientes en los que la puerta de entrada de infección es desconocida. Las más frecuentes de las bacteriemias con sitio primario identificado fueron neumonías e infecciones relacionadas a catéter, lo que se encontró también en otros estudios.^{20, 22}

Nuestra población estudiada correlaciona con lo descrito en la literatura con respecto al espectro de sensibilidad y resistencia descrita en nuestra población intrahospitalaria. Sin demostrar como el uso previo de antimicrobianos de amplio espectro tengan una asociación a incrementar el riesgo de mortalidad, mismo descrito por Defez et al.

XVI. CONCLUSIONES

Pseudomonas aeruginosa se consideran uno como los principales agentes de Infecciones Asociadas a los cuidados de la Salud, incrementando los costos de atención médica, así como afectando al estado de calidad de nuestros pacientes. Al tratarse de una infección de alto riesgo en el medio intrahospitalario, identificar los factores de riesgo para mortalidad, son indispensables para una mejor atención médica.

En nuestra población se observó un incremento de la incidencia de agentes resistentes a múltiples antibióticos, corroborándose a lo descrito a la literatura. De igual modo se corroboró que la presencia de aislamiento de agentes MDR, influye en la mortalidad de los pacientes.

Pudimos corroborar nuestra hipótesis al encontrar que los pacientes con cuadro de choque e infección por agentes MDR, reportan una supervivencia menor que aquellos que no presentan estos factores de riesgo; de igual modo la historia de infecciones de origen respiratorio, así como la presencia de dispositivos invasivos como Catéter Venoso Central incrementan el riesgo de infección.

XVII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se reportaron limitaciones al momento de realizar el estudio, con acceso a la información otorgada por parte de la institución.

Los investigadores que llevaron a cabo esta investigación declaran no presentar conflictos de intereses al momento de su realización.

XVIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses/ Semanas	Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Actividades																												
Declaración del tema																												
Desarrollo de anteproyecto																												
Aprobación de anteproyecto																												
Recolección de datos																												
Ingreso de la información																												
Análisis de datos																												
Desarrollo de Tesis																												
Sustentación de Tesis																												
Tabulación de datos																												
Entrega de los datos de la tesis																												

XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aliaga L, Mediavilla D, Cobo F.; *A clinical index predicting mortality with P. aeruginosa bacteriemia*; Clin Med Microbiol;. 2002; 51: 615-9.
2. Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick; CC. *P. aeruginosa bacteriemia in immunocompromised children: analysis of factors associated with poor outcome*; Clin Infect Dis. 1994; 18: 390-4.
3. Jones R, Kirby J, Beach M. *Geographic variations in activity of broad-spectrum β -lactams against P. aeruginosa: summary of the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000)*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 43: 239-43.
4. Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RC. *Nosocomial outbreaks of carbapenem-resistant P. aeruginosa with a new bla-IMP allele, blaIMP-7*. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 255-8.
5. Voor "in t holt" AF, Severin JE, Lessafre EMEH, Vos MC. *A Systematic Review an Meta-Analysis show thgat carbapenem use and Medicasl Devices Are the Leading Risk Factors for Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa.*; Antmicrob Ag Chemother 2014; 58: 2626-2637. PMID:24550343
6. Cheol-In K, Sung-Han K, Hong-Bin K. *Pseudomonas aeruginosa bacteriemia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome*. Clin Infect Dis. 2003; 37: 745-51.
7. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N. *Pseudomonas aeruginosa bacteriemia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors*. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 959-63.
8. Scott T, Ann E, Ritchie D. *Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment*. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1306-11.

9. Aliaga L, Mediavilla D, Cobo F. *A clinical index predicting mortality with P. aeruginosa bacteriemia*. Clin Med Microbiol. 2002; 51: 615-9.
10. Morales J, Andrade J. *Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por Pseudomonas aeruginosa*. BOL Med Hosp Infantil de México, 2006; 63, 291-300.
11. Murray Rosenthal Pfaller. Microbiología Médica. 7ª edición. Elsevier.
12. Friedman ND y cols, *Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definitions of acquired infections*. Ann intern med. 2002; 137.
13. Bennett J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases [Internet]. Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2014. 3463-3480 p.
14. García-Lara B, Saucedo-Mora MÁ, Roldán-Sánchez JA, Pérez-Eretza B, Ramasamy M, Lee J, et al. *Inhibition of quorum-sensing-dependent virulence factors and biofilm formation of clinical and environmental Pseudomonas aeruginosa strains by ZnO nanoparticles*.
15. O'Loughlin CT, Miller LC, Siryaporn A, Drescher K, Semmelhack MF, Bassler BL. *A quorum-sensing inhibitor blocks Pseudomonas aeruginosa virulence and biofilm formation*.
16. Weiner LM y cols. *Antimicrobial resistant pathogens associated with Health care – associated -infection: summary of data reported of the National Healthcare; Safety Network, 2011-2014*.
17. Lamas Ferreiro, José Luis; Álvarez Otero, Judith; González González, Lucía; Novoa Lamazares, Luis; Arca Blanco, Alexandra; Bermúdez Sanjurjo, José Ramón; Rodríguez, Conde, Irene; Fernández Soneira, María; de la Fuente Aguado, Javier; *Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in hospitalized patients: Mortality and prognostic factors*; PLOS ONE; Mayo 26, 2017
18. Zhang, Yu; Chen, Xiao-Li; Huang, Ai-Wei; Liu, Su-Ling; Liu, Wei-Jiang; Zhang, Ni; Lu, Xu-Zai; *Mortality attributable to carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a meta-analysis of cohort studies*; Emerging Microbes and Infections; 2016; 5, e27

19. Coppry, M.; Jeanne-Leroy, C.; Noize, P.; Dumartin, C.; Boyer, A.; Bertrand, X.; Dubois, V.; Rogues, A. M.; *Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in ICUs: a multicentre nested case–case–control study*; J Antimicrob Chemother 2019; 29 Octubre 2018; 74: 503–510
20. Valderrama, Sandra; González, Pedro Felipe; Caro, María Alejandra; Ardila, Natalia; Ariza, Beatriz; Gil, Fabian; Álvarez, Carlos; *Factores de riesgo para bacteriemia por Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos adquirida en un hospital colombiano*; Biomédica; 2016; 36(Supl.1):69-77
21. WHO global strategy for containment of Antimicrobial resistance. Switzerland, 2001. [www. ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 26517477](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517477)
22. Hernández, Alicia; Yagüe, Genoveva; García Vázquez, Elisa; Simón, Marina; Moreno Parrado, Laura; Canteras, Manuel; Gómez, Joaquín; *Infecciones nosocomiales por Pseudomonas aeruginosa multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017*; Rev Esp Quimioter; 2018; 31(2): 123-130
23. Logan, Latania K.; Gandra, Sumanth; Mandal, Siddhartha; Klein, Eili Y.; Levinson, Jordan; Weinstein, Robert A.; Laxminarayan, Ramanan; *Multidrug- and Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa in Children United States, 1999–2012*; Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society; 2017; 6 Diciembre
24. Nathwani, Dilip; Raman, Gowri; Sulham, Katherine; Gavaghan, Meghan; Menon, Vandana; *Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a systematic review and meta-analysis*; Antimicrobial Resistance and Infection Control; 2014; 3:32
25. Palavutitotai, Nattawan; Jitmuang, Anupop; Tongsai, Sasima; Kiratisin, Pattarachai; Angkasekwinai, Nasikarn; *Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections*; PLOS ONE; Febrero 22, 2018
26. Bassetti, Matteo; Vena, Antonio; Croxatto, Antony; Righi, Elda; Guery, Benoit; *How to manage Pseudomonas aeruginosa infections*; Drugs in Context; 2018; 7: 212527; doi:10.7573/dic.212527

27. Driscoll, James A.; Brody, Steven L.; Kollef, Marin H.; *The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections*; Drugs 2007; 67 (3)
28. Raman, Gowri; Avendano, Esther E.; Chan, Jeffrey; Merchant, Sanjay; Puzniak, Laura; *Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a systematic review and meta-analysis*; Antimicrobial Resistance and Infection Control; 2018; 7:79
29. Kale, Ibuola O.; Fitzpatrick, Margaret A.; Suda, Katie J.; Burns, Stephen P.; Poggensee, Linda; Ramanathan, Swetha; Sabzwari, Rabeeya; Evans, Charlesnika T.; *Risk factors for community-associated multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa in Veterans with spinal cord injury and disorder: a retrospective cohort study*; Spinal Cord; 2017 Julio; 55(7): 687–691.
30. Klockgether, Jens; Tümmler, Burkhard; *Recent advances in understanding Pseudomonas aeruginosa as a pathogen [version 1; referees: 3 approved]*; F1000 Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev); 28 Julio 2017:1261
31. German, G. J.; Jamieson, F. B.; Gilmour, M.; Almohri, H.; Bullard, J.; Domingo, M. C.; Fuller, J.; Girouard, G.; Haldane, D.; Hoang, L.; Levett, P. N.; Longtin, J.; Melano, R.; Needle, R.; Patel, S. N.; Rebbapragada, A.; Reyes, R. C.; Mulvey, M. R.; *Interim recommendations for the reporting of extensively drug resistant and pan-drug resistant isolates of Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. and Stenotrophomonas maltophilia*; CCDC; Abril 7, 2016; Volume 42-4
32. Falagas, Matthew E.; Koletsi, Patra K.; Bliziotis, Ioannis A.; *The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa*; Journal of Medical Microbiology; 2006; 55, 1619–1629
33. Magiorakos, A.P.; Srinivasan, A.; Carey, R. B.; Carmeli, Y.; Falagas, M. E.; Giske, C. G.; Harbarth, S.; Hindler, J. F.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; Paterson, D. L.; Rice, L. B.; Stelling, J.; Struelens, M. J.; Vatopoulos, A.; Weber, J. T.; Monnet, D. L.; *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 Infectious Diseases; 2011; CMI, 18, 268–281

- 34.** Voor In't Holt, A. F.; Severin, J. A.; Lesaffre, E. M.; Vos, M. C.; *A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*; Antimicrob Agents Chemother; 2014; 58:2626-37.
- 35.** Stover, C. K.; Pham, X. Q.; Erwin, A. L.; Mizoguchi, S. D.; Warrenner, P.; Hickey M. J.; *Complete genome sequence of Pseudomonas aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen*; Nature; 2000; 406:959-964.

XX. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Iniciales _____	Registro _____	ID _____	Hospital _____
Fecha de nacimiento ____/____/____		Neonato ☐	<2 años ☐
Peso al nacimiento ____gr	Edad gestacional ____SDG	Peso actual ____gr	
Fecha de reclutamiento ____/____/____	Sexo: F ☐ M ☐	Talla: _____	

Fecha de ingreso al hospital ____/____/____	Fecha de egreso del hospital ____/____/____
Hora de ingreso al Hospital _____	
Diagnóstico de ingreso al hospital _____	
Servicio _____ Cama _____	

a. Co-morbilidades Sí ☐ No ☐ Número de co-morbilidades _____

1. a. Cardiopatías ☐ Malformación de corazón y grandes vasos ☐
 Cardiomiopatías ☐ Alteraciones de la conducción Arritmias ☐
2. Respiratorias ☐ Malformaciones Congénitas pulmonares ☐
 Enfermedad pulmonar crónica ☐ Fibrosis quística ☐
3. SNC (Neuromuscular) ☐ Malformaciones del cerebro y de la medula espinal ☐
 Retardo Mental Enfermedad degenerativa del SNC ☐ Parálisis Cerebral Infantil ☐
 Distrofia muscular y miopatías ☐
4. Renal ☐ Malformaciones Congénitas ☐ Insuficiencia renal crónica ☐
5. Hemato-inmunológica ☐ Anemia de células falciformes ☐ Anemia hereditaria ☐
 Inmunodeficiencia hereditaria ☐ Inmunodeficiencia adquirida ☐
6. Malformación congénita ☐ Anomalías cromosómicas ☐ Anomalías de huesos y articulaciones ☐
 Diafragma y pared abdominal ☐ Otras malformaciones congénitas ☐
7. Gastrointestinal ☐ Malformaciones Congénitas ☐
 Enfermedad hepática crónica y cirrosis ☐ Enfermedad Inflamatoria Intestinal ☐
8. Metabólica ☐ Metabolismo de aminoácidos ☐
 Metabolismo de carbohidratos ☐ Metabolismo de lípidos ☐ Alteraciones por atesoramiento ☐
 Otras alteraciones metabólicas ☐ Malnutrición ☐
9. Cáncer ☐ Tumor solido ☐ Tumor hematológico ☐
10. Reumatológicas ☐ Alteraciones sistémicas del tejido conectivo ☐
 Poliartropatías inflamatorias ☐
11. Endocrinológico ☐ Diabetes mellitus ☐ Enfermedades tiroideas ☐ Otras alteraciones de la regulación de la glucosa y de la secreción interna del páncreas ☐
 Enfermedades de otras glándulas endocrinas ☐
12. Perinatal ☐ Alteraciones relacionados a prematuridad o bajo peso al nacimiento ☐

13. Otras enfermedades/condiciones ☐ TCPH ☐ TOS ☐
14. Inmunocompromiso ☐
15. Desnutrición: leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐
16. Historia personal de alergia a fármacos, medicamentos y sustancias biológicas ☐ VIH ☐

b. Factores de riesgo al momento de la infección

Catéter venoso central ☐ Fecha de colocación de CVC

Sonda urinaria ☐ Fecha de colocación de sonda urinaria

Sonda pleural ☐ Fecha colocación sonda pleural

Sonda endotraqueal ☐ Fecha de intubación

Cirugía previa ☐ Fecha

Tipo de cirugía Limpia ☐ Limpia contaminada ☐ Contaminada ☐ Sucia ☐

Nombre De la cirugía

NPT ☐ Fecha Fecha

finalización

Tipo de ventilación: Ventilación invasiva ☐ Ventilación no invasiva ☐

Sin apoyo ventilatorio ☐ Se desconoce ☐

Antimicrobianos previos (últimos 3 meses). Si ☐ No ☐

Antimicrobiano empleado	Fecha de inicio DD MM AAAA	Fecha de termino DD MM AAAA
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----
	--/--/----	--/--/----

INGRESOS A UTIP PREVIOS (últimos 3 meses)

MOTIVO DE INGRESO	Fecha de ingreso DD/ MM/AAAA	Fecha de egreso DD/MM/AAAA

c. Proceso infeccioso

DD MM A A A A

Fecha de inicio de síntomas de infección

--	--	--	--	--	--

Fecha del diagnóstico clínico

--	--	--	--	--	--

Diagnóstico infeccioso inicial _____

Diagnóstico Definitivo _____ Nosocomial: Si No

1. Bacteriemia relacionada a CVC ☐ 2. Tracto respiratorio ☐
3. Tracto gastrointestinal ☐ 4. Tracto urogenital ☐ 5. Musculo-esquelético ☐
6. Piel y tejidos blandos ☐ 7. SNC/Meningitis ☐ 8. Otro ☐ _____
9. Bacteriemia primaria ☐

En caso de que sea una bacteriemia relacionada a CVC:

Se retiró el catéter: SI ☐ NO ☐ fecha de retiro del CVC: _____

Reporte de cultivo:

Sitio de cultivo	Tiempo de positividad	Folio	Fecha de toma	Hora de toma	Bacteria aislada	Fecha de reporte de aislamiento
			--'--'-- --=			
			--'--'-- --=			
			--'--'-- --=			

Concentración mínima inhibitoria

Anexar el resultado de Susceptibilidad in vitro

AM	SAM	BLEE	FEP	CAZ	CRO	CIP	ETP	GM	IMP

MEN	MXF	FT	TZP	TGC	TM	SXT	COLISTINA

Tratamiento utilizado

Fármaco	Dosis ponderal (mg/kg/día)	Dosis diaria (mg/día)	Fecha de inicio dd/mm/aaaa	Hora de inicio	Fecha de termino dd/mm/aaaa	Tratamiento adecuado*	Falla al tratamiento
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		
			- - - - -		- - - - -		

*Si el fármaco prescrito fue adecuado con respecto a la sensibilidad in vitro y la dosis fue correcta

Número de esquemas de tratamiento utilizados _____

d. Soporte ventilatorio

Oxígeno suplementario Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación no invasiva Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación mecánica Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

Ventilación de alta frecuencia Fecha de inicio __/__/____ Fecha de término __/__/____

VARIABLES	pSOFA al Día 0	pSOFA al día 3	pSOFA al día 7	pSOFA al día 14	pSOFA al día 30
Función Respiratorio					
Coagulación/ Hematológica					
Función Hepática					
Función cardiovascular					
Función neurológica					
Función renal					
TOTAL					

e. Desenlaces clínicos

Fecha de mejoría: _____

Fecha de curación: _____

Cirugía para resolver el proceso infeccioso SI NO Número de cirugías _____

Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos SI NO

Fecha de ingreso a UCI __/__/____ Fecha de egreso de UCI __/__/____

Muerte en el hospital: SI ☐ NO ☐ Fecha de la muerte __/__/____

Desenlace clínico al día 7: Egreso ☐ Permanece hospitalizado ☐

Muerte ☐ Desconocido ☐

Desenlace clínico al día 14 Egreso ☐ Permanece hospitalizado ☐

Muerte ☐ Desconocido ☐

Desenlace clínico al día 30 Egreso ☐ Permanece hospitalizado ☐

Muerte ☐ Desconocido ☐

Curación de la infección 1er esquema: SI ☐ NO ☐

Gravedad:

Choque: SI ☐ NO ☐ Sepsis: SI ☐ NO ☐ FOM: SI ☐ NO ☐

Complicaciones: _____
