



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE BACTERIEMIA POR  
*PSEUDOMONAS AERUGINOSA* MULTI-DROGO RESISTENTE EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DRA. GABRIELA MARIEL GUZMÁN GUTIÉRREZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARTHA AVILÉS ROBLES



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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico  
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Martha J. Avilés Robles  
Jefe de Servicio, Departamento de Infectología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

## DEDICATORIA

*A mi familia.*

*Jamás existirá una forma de agradecerles una vida de lucha, sacrificios y esfuerzos constantes. Porque a pesar de todo siempre han confiado en mí. Su amor y apoyo incondicional son lo único que me ha permitido salir adelante, le dedicó este logro como una de mis metas. Con admiración y respeto. Gracias Conrado, Elsa, Michelle y Brenda.*

*Quiero agradecer a Axel González, mi novio, por siempre apoyarme, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por su paciencia, comprensión y amor.*

*Los amo.*

*A mis amigas.*

*Por acompañarme en el camino, por convertirse en mi familia por elección, por darme ánimos y escucharme cuando lo necesitaba, siempre estarán en mi corazón; Alexandra Martínez, Débora Domingo, Cindy Martínez y Talía Vázquez.*

*A mi tutora, la Dra. Martha Avilés Robles, por ser una excelente médico, investigadora y persona, siempre estuvo al pendiente de nuestro proyecto, es una persona a la cual admiro y respeto, con cariño.*

*A Octavio Sanabria, archivista, por ayudarme tanto en la recolección de datos, gracias.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Q.F.B. María del Carmen Castellanos Cruz. Ya que colaboró con la disposición de la información necesaria para poder llevar a cabo este proyecto de tesis.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN .....	8
ANTECEDENTES .....	9
MARCO TEÓRICO .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
JUSTIFICACIÓN .....	22
OBJETIVOS .....	23
HIPÓTESIS .....	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES .....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	27
CONSIDERACIONES ETICAS.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN .....	34
CONCLUSIÓN .....	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	37
BIBLIOGRAFÍA .....	38
LIMITACIONES.....	40
ANEXO 1.....	41

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es uno de los patógenos oportunistas humanos más importantes y uno de los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales <sup>(1)</sup> La incidencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenem (CRPA) ha aumentado en los últimos años, y las infecciones causadas por CRPA resultan en una mortalidad más alta que las causadas por cepas susceptibles. Las tasas de mortalidad varían entre 18% y 62%. <sup>(2)</sup> Las *P. aeruginosa* multi-drogo resistentes (MDR) es una cuestión importante en el campo de las infecciones nosocomiales, y ya se ha establecido una asociación entre la resistencia a los antimicrobianos y el aumento de la mortalidad. La prevalencia creciente de infecciones debidas a PAMDR constituye una grave amenaza para la salud pública mundial debido a las limitadas opciones de tratamiento disponibles y al históricamente lento desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos. Las infecciones debidas a cepas de PAMDR se asocian con un aumento de la morbilidad, mortalidad y una hospitalización prolongada, lo que se traduce en una carga significativa para los sistemas de salud.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** La incidencia de bacteriemia por PAMDR va en ascenso <sup>(3)</sup>, Existe necesidad de conocer los factores de riesgo para la adquisición de la misma en nuestra institución, con la finalidad de conocer si existen factores prevenibles para disminuir esta infección en nuestra población en particular.

**OBJETIVOS:** Identificar los factores de riesgo asociados a la adquisición de bacteriemia por *P. aeruginosa* multi-drogo resistentes, en paciente pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, analítico, retrospectivo, casos y controles en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de 2012 a 2018. Los casos serán representados por los pacientes en los que se evidencie bacteremia con cultivos positivos para *P. aeruginosa* multidrogo resistentes. Los controles serán representados por los pacientes con cultivos positivos para *P. aeruginosa* susceptibles a carbapenemicos (CS-PA). Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Para la búsqueda de factores de riesgo se realizarán tablas de 2x2 y cálculo de razón de momios con intervalos de confianza. Con las variables que hayan resultado, estadísticamente significativas en el análisis con tablas 2x2 ( $p > 0.05$ ), se realizara una regresión logística múltiple.

## **RESULTADOS:**

Se analizaron 130 pacientes, 46 casos y 84 controles, que cumplieron con los criterios de inclusión. El diagnóstico más común fue oncológico 42.3% (55), el diagnóstico infeccioso más frecuente fue choque séptico 53% (69). El antibiótico más utilizado hasta 4 semanas antes del evento de bacteriemia por PAMDR, fue cefalosporinas 56% (73) y el antibiótico más utilizado como tratamiento dirigido para bacteriemia por PAMDR fue meropenem 58.4% (76).

Los factores asociados a bacteriemia por PAMDR fueron el uso previo de antibióticos de amplio espectro (OR 8.2, IC 95% 1.86 – 36.65,  $p<0.01$ ), la estancia en UTIP (OR 4.9, IC 95% 1.21- 20.39,  $p<0.01$ ) y uso de sonda urinaria (OR 2.9, IC 0.96-8.81,  $p<0.01$ ). Dentro de las complicaciones, se observó una mayor frecuencia de choque séptico (97.8%,  $P<0.01$ ), e ingreso a UTIP (63.3%  $<P=0.01$ ) en los casos de bacteriemia por PAMDR.

La mortalidad en las bacteriemias por PAMDR fue del 51.8% ( $P<0.01$ ), y la muerte directamente relacionada con la bacteriemia fue de 58.3% comparada ( $P<0.01$ ). La mortalidad global a los 30 días no reportó diferencias entre los grupos.

## **CONCLUSIONES:**

En nuestra población, la bacteriemia por PAMDR, resulto más frecuente en pacientes con patología oncológica de base. Los factores de riesgo documentados para adquisición de bacteriemia por PAMDR fueron el uso previo de antibióticos, la estancia en UTIP y uso de sonda urinaria que aumentaban el riesgo 8.2, 4.9 y 2.9 veces respectivamente. La mortalidad en las bacteriemias por PAMDR fue del 51.8% ( $P<0.01$ ), y la muerte directamente relacionada con la bacteriemia fue de 58.3% comparada ( $P<0.01$ ). La estancia en UTIP incrementó el riesgo de mortalidad en 3.1 veces ( $p<0.01$ ).



## INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo Gram negativo no fermentador, ampliamente relacionado con infección nosocomial. Este tipo de infecciones se presentan en pacientes severamente comprometidos, hospitalizados especialmente en unidades de cuidados intensivos. Estas infecciones nosocomiales tienen implicaciones en el pronóstico del paciente, los costos del tratamiento, la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad. Es importante que en cada institución hospitalaria se mantenga una estrecha vigilancia de los perfiles de esta bacteria, con el fin de reconocer sus mecanismos de resistencia, su evolución, la forma de transferencia y factores de riesgo.<sup>(4)</sup>

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* a menudo son de gravedad y difíciles de tratar debido a su limitada susceptibilidad a agentes antimicrobianos y a la aparición frecuente de resistencia a los antibióticos durante el tratamiento.<sup>(3)</sup> Sus mínimos requerimientos nutricionales, su tolerancia a una amplia variedad de condiciones físicas y su resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos, explican su papel ecológico como un importante y eficaz patógeno intrahospitalario<sup>(4)</sup>. Existe una creciente prevalencia de infecciones nosocomiales producidas por cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* que compromete gravemente la selección de tratamientos apropiados y, por lo tanto, está asociada con una significativa morbilidad y mortalidad.<sup>(5)</sup>

Su elevado nivel de resistencia intrínseca a los antibióticos, unido a su extraordinaria capacidad para desarrollar resistencias adicionales por mutaciones cromosómicas, hacen de este patógeno uno de los más difíciles de tratar<sup>(6)</sup>

Algunos factores de riesgo de bacteriemia por *Pseudomonas* han sido descritos; edad avanzada, hemodiálisis, trasplante de órganos sólidos, neoplasias, cardiopatía, diabetes mellitus y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias<sup>(7)</sup>. Sin embargo, estos factores son inalterables y los esfuerzos deben centrarse en factores prevenibles y la terapia apropiada con antibióticos.

Los mecanismos de resistencia son complejos (principalmente contra beta-lactámicos y aminoglucósidos) como los genómicos (contra fluorquinolonas). Carbapenem ha sido una de las clases más importantes de antibióticos utilizados

en el tratamiento empírico de las infecciones nosocomiales, principalmente en casos graves. Sin embargo, la resistencia de *P. aeruginosa* al imipenem y al meropenem ha alcanzado más del 70% en algunos hospitales. Los principales mecanismos de resistencia al carbapenem son la pérdida de la bomba de eflujo de OprDm y la producción de metalobta-lactamasas. <sup>(8)</sup>

Teniendo en cuenta el escenario actual, considero necesario un estudio de casos y controles para determinar si existe un grupo de riesgo para la adquisición de bacteremia por *P. aeruginosa* multi-drogo resistentes, delimitando los factores de riesgo prevenibles. Utilizando como casos a pacientes con bacteriemia por PAMDR, y como control a los pacientes con bacteriemia por cepas susceptibles a carbapenémicos de *P. aeruginosa* (CS-PA).

## ANTECEDENTES

Se han identificado múltiples factores asociados con las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente (PAMDR), que se podrían agrupar en cuatro:

1. El paciente y sus comorbilidades: Tales como la existencia de una enfermedad crónica de base, inmunodepresión como paciente trasplantados y / neoplasias <sup>(9)</sup>, enfermedades pulmonares como las bronquiectasias, fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
2. Ámbito hospitalario: La realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Tanto de ventilación mecánica invasiva como la no invasiva está relacionada con la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* y neumonía nosocomial por PAMDR, la utilización de sonda nasogástrica y sonda vesical con el consecuente daño urotelial es uno de los factores de riesgo más importantes de adquirir infecciones urinarias por gérmenes resistentes. <sup>(10)</sup>  
La estancia intrahospitalaria prolongada, ya que está en relación con mayor probabilidad de colonización por bacterias resistentes. Ya sea por transmisión cruzada o por la selección de mutantes resistentes secundarias a la presión antibiótica. La transmisión cruzada puede transmitirse de persona a persona o a través del ambiente hospitalario. En la actualidad existen múltiples estudios que evidencia la mono u oligoclonalidad de las cepas. Confirmando en algunos casos la coincidencia en el tiempo de pacientes colonizados de PAMDR y en muestras ambientales con la misma. <sup>(11)</sup>
3. Tratamiento antibiótico previo, es un importante factor de riesgo independiente en la adquisición de microorganismos multirresistentes, en especial el uso previo de quinolonas, carbapenémicos y betalactámicos. <sup>(12)</sup>

4. Agente infeccioso: Mecanismo de resistencia, susceptibilidad antibiótica no solo de un área geográfica a otra sino también en diferentes sectores del mismo hospital.

En México se evaluaron los principales agentes nosocomiales, ya que las infecciones por estas bacterias son las de mayor impacto socioeconómico en el sector salud. Se estudiaron todos los resultados positivos de los cultivos de las infecciones nosocomiales reportadas por el sistema de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el año 2013. Se reportaron los microorganismos más frecuentes y los de mayor relevancia epidemiológica. Se estudiaron 48 377 resultados de cultivos de infecciones nosocomiales; de estos, 13 207 (27.3 %) correspondieron a las 25 unidades médicas de alta especialidad y 35 170 (72.6 %) a las 197 unidades médicas de segundo nivel. El microorganismo más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* con 8192 (16.9 %), seguido del grupo de los *Staphylococcus* coagulasa-negativos con 6771 (14 %) y la *Pseudomonas aeruginosa* 5275 (19.9 %) <sup>(13)</sup>.

En el último reporte del 2010 de la The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS- NET), de 28 países que notificaron 8,203 aislamientos de, 1322 (16.1%) fueron resistentes a piperacilina tazobactam. Las proporciones de cepas consideradas resistentes varió del 1.1% Suecia a 62.5% en Rumania. Un 13.6% fueron resistentes a ceftazidima con proporciones de cepas resistentes a las fluoroquinolonas, aminoglucosidos un 17.8% y un 17.9% para carbapenémicos. La resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos suele ser bastante alta en toda Europa. En Dinamarca, Países Bajos, Suecia y Finlandia la resistencia a carbapenémicos se encuentra debajo del 10%, mientras que en Croacia, Turquía, Alemania, Italia, Republica Checa y Grecia por encima del 25%.<sup>(7)</sup>

En 2011 se realizó en Taiwan un estudio retrospectivo en el que se analizaron los factores de riesgo para la adquisición e bacteriemia por PAMDR en pacientes hospitalizados en un periodo de Enero de 2006 a Diciembre 2011. Sus resultados arrojaron una muestra de 78 pacientes (46 hombres y 32 mujeres de edad entre 72 y 14 años. De esta muestra 46 pacientes tuvieron uso de ventilador y 45 paciente en estancia en UCI. Todos los episodios de bacteriemia fueron asociados a cuidados de la salud y un 55% de los hemocultivos positivos fueron para PAMDR. El origen de la bacteriemia se logró identificar en 42 pacientes, siendo la neumonía la principal causa. Encontraron que el inicio de antibióticos adecuados dentro de las primeras 72 hrs en pacientes con cultivos positivos para PAMDR tuvieron una mayor supervivencia (30 días) comparado con quienes no los recibieron. <sup>(14)</sup>

En Grecia 2012 se realizó un estudio de casos y controles para identificar factores de riesgo en la adquisición de PAMDR en pacientes dentro de una UCI durante un periodo de 2 años. Definieron PADMAR como una *P. aeruginosa* con disminución de la susceptibilidad a piperacilina ceftazidima, imipenem y ciprofloxacino. Reunieron una muestra de 34 pacientes colonizados por PAMDR contra 34 pacientes con

cultivos negativos. Los criterios para parear resultados fueron la severidad de la enfermedad, tiempo de estancia en la UCI y la adquisición de PADMR. Las características demográficas, clínicas y el uso de procedimientos invasivos fueron similares en cada paciente ya fuera caso o control. Se realizó un análisis multivariado donde encontraron el uso de ciprofloxacino como un factor de riesgo independiente para la adquisición de PADMR. Estos resultados dan soporte al hecho de identificar el uso de antibiótico de amplio espectro antipseudomonico como factor de riesgo importante de adquisición PADMR, principalmente ciprofloxacino. (15)

Brasil 2012, se realizó un estudio de 72 casos de paciente con bacteriemia asociada a *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PA-RC). De los 72 casos, 24 fueron causados por PA-RC de esto se asociaron como factores de riesgo clínicos y de laboratorio; la estancia en UCI, cifra elevada de leucocitos y el uso previo de carbapenémicos. En un análisis multivariado, únicamente el uso previo de carbapenémicos resulto estadísticamente significativo para adquisición de PA-RC. De igual manera se encontró un incremento en la mortalidad de pacientes infectados con falla renal crónica, estancia en UCI prolongada, uso de ventilación mecánica y catéteres venosos centrales. (16)

En 2017 se publicó la tesis de la Dra. Davinia García Álvarez titulada “Factores de riesgo para infección por PAMDR en el HIMFG”, de la cual se obtuvieron los siguientes datos:

Se realizo análisis multivariado de este estudio, el uso previo de antibióticos de amplio espectro se asoció fuertemente a un incremento de 7.4 veces el riesgo de adquirir una infección por PAMDR ( $p < 0.01$ ). La edad (promedio  $>9.5$  años) mostro un modesto aumento de 8% el riesgo de infección por PAMD ( $p=0.04$ ), mientras que el antecedente de cirugía previa, aunque sugería un incremento del riesgo 2.11 veces mayor riesgo, no logro demostrar una significancia estadística ( $p=0.11$ ). De los 120 aislamientos de infección por PA que se evaluaron, 38 corresponde a PAMD. Del total de cultivos la mayoría correspondió a urocultivos por sonda urinaria, de igual manera el diagnostico de infección que predomino fue la infección de vías urinarias coincidiendo con lo descrito en la literatura donde encontraron que el uso de catéter urinario representa un factor de riesgo para infección por PAMDR.

El segundo diagnostico infeccioso en frecuencia fue sepsis nosocomial, en el cual, en la mayoría de los pacientes de este grupo, el aislamiento fue positivo en hemocultivo. Todos los pacientes con este diagnóstico se encontraban hospitalizados al momento del aislamiento y había recibido terapia con antibiótico de amplio espectro.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se reportó una mortalidad a *P. aeruginosa* del 19.4% en el año 2006, y actualmente se ha reportado una mortalidad

del 31%. En la actualidad se desconoce la incidencia de infección y en específico de bacteriemia causada por *P. aeruginosa multidrogoresistente*.

## MARCO TEÓRICO

### CARACTERISTICAS

La *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) es un bacilo Gram negativo, no fermentador<sup>(1)</sup>. Dentro de su género, *P. aeruginosa* es uno de los patógenos oportunistas humanos más importantes y uno de los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales<sup>(6)</sup>.

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo altamente versátil, capaz de tolerar condiciones bajas de oxígeno. Puede sobrevivir con bajos niveles de nutrientes y crecer en rangos de temperatura de 4 a 42°C. *P. aeruginosa* se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, se puede aislar de muestras de suelo, aguas prístinas y contaminadas, así como de plantas y animales. Todas las cepas son potencialmente patógenas para el hombre y algunas pueden infectar también a plantas como *Arabidopsis thaliana* y a invertebrados como *Caenorhabditis elegans*. Esta bacteria es capaz de utilizar una enorme variedad de compuestos orgánicos como sustrato para crecer, capacidad que le permite colonizar nichos en los que son escasos los nutrientes que otros organismos pueden asimilar. Se ha reportado el aislamiento de *P. aeruginosa* de ambientes tan inhóspitos como son el combustible de avión, soluciones de clorhexidina y el jabón. <sup>(17)</sup>

*P. aeruginosa* es responsable de una amplia gama de infecciones, principalmente nosocomiales. Particularmente los pacientes con inmunosupresión, así como aquellos que han sufrido quemaduras severas, neutropenia inducida por quimioterapia, pacientes de terapia intensiva o aquellos que presentan enfermedades pulmonares subyacentes, principalmente fibrosis quística, están propensos a desarrollar infecciones por esta bacteria. Sin embargo, se han obtenido aislamientos de esta bacteria entre el 2 y el 8% de las heces de personas sanas, lo que nos muestra que nuestro contacto con esta bacteria es cotidiano y sólo representa una amenaza para nuestra salud en condiciones especiales, como las ya mencionadas. <sup>(17)</sup>

En la mayoría de los casos, la infección por esta bacteria comienza con alguna alteración de los mecanismos de defensa del huésped; esto puede involucrar la disrupción en la integridad de barreras físicas como catéteres urinarios, catéteres intravenosos, quemaduras extensas de piel o tubos endotraqueales que facilitan la colonización bacteriana.

Por otro lado, hay otras situaciones específicas del huésped que comprometen los mecanismos de defensa específicos, tales como la neutropenia, la inmunosupresión

iatrogénica o adquirida y las patologías que cursan con deterioro del sistema inmunológico, que también son factores de riesgo para la infección. Definitivamente, la estancia hospitalaria prolongada, especialmente en unidades de cuidado intensivo y la presión de selección de los antibióticos son los factores que favorecen la aparición de cepas multirresistentes. Este hecho, convierte a la infección por *P.aeruginosa* en un verdadero problema de salud pública que afecta no sólo el curso de la evolución del paciente sino que aumenta la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos y los costos de los servicios de salud.<sup>(4)</sup>

Las infecciones del torrente sanguíneo debido a *P. aeruginosa* son especialmente perjudiciales y están asociadas con tasas de mortalidad que varían entre 18% y 62%. La *P. aeruginosa multidrogorresistentes* (PA-MDR) es una cuestión importante en el campo de las infecciones nosocomiales, y ya se ha establecido una asociación entre la resistencia a los antimicrobianos y el aumento de la mortalidad.<sup>(2)</sup>

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

## **MICROBIOLOGIA P. AERUGINOSA**

La *P. aeruginosa* es el principal patógeno de la familia Pseudomonadaceae y se identifica por ser un bacilo gramnegativo ligeramente curvado que crece mejor en aerobiosis, es muy versátil nutritivamente y no fermenta hidratos de carbono, pero produce ácido a partir de azúcares como glucosa, fructosa, y lactosa o sacarosa. Fue aislado por primera vez de pus verde por Gessard en 1882.<sup>(18)</sup>

Etimológicamente “Pseudomonas” significa “falsa unidad” del griego “psuedo”, que significa falso y “monas” que significa “unidad simple”. El nombre fue usado inicialmente en la historia de la microbiología como sinónimo de gérmenes; *aeruginosa* que significa “el color del cobre oxidado”, reflejando el característico color azul verdoso que representan las colonias en los cultivos de *P. aeruginosa*.

Este típico color verdoso observado en muchas cepas proviene de la producción de pigmentos fluorescentes como la pioverdina, piocianina, piorrubina o piomelanina. La mayoría de las cepas tiene un olor característico similar a la uva o a una fruta madura y es oxidasa positiva.<sup>(19)</sup>

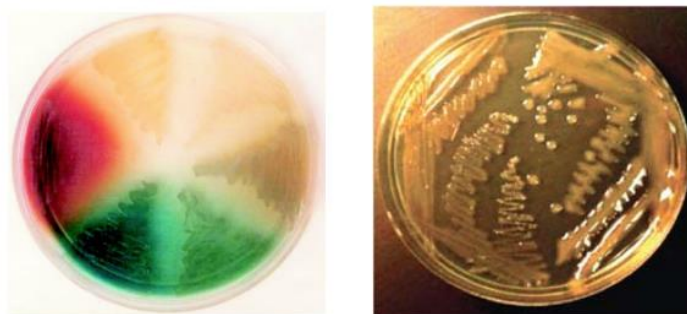


Figura 1 A Agregado in vitro en paciente con fibrosis quística . B Agregado in vitro. Mandell G.L. Benett J E. Dolin R. (2010). Enfermedades infecciosas, principios y practica 7ma edición, editorial Elsevier.

*P. aeruginosa* es a menudo identificada, de modo preliminar, por su apariencia perlada y olor a uvas in vitro. La identificación clínica definitiva de *P. aeruginosa* frecuentemente incluye, tanto identificar la producción de piocianina y fluoresceína como determinar su habilidad de crecer a 42 °C y es oxidasa positiva.

Ocasionalmente, la identificación por parte del personal de laboratorio puede retrasarse debido a que algunos aislamientos carecen de pigmentos o producen características inusuales como un olor a "papa podrida" <sup>(7)</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas* se atribuyen principalmente a la adquisición del microorganismo en pacientes sometidos a ventilación mecánica, tratamiento antibiótico prolongado, quimioterapia o cirugía. Sin embargo, una pequeña proporción de individuos alberga *P. aeruginosa* desde la comunidad y puede servir como agente de infección grave. Hasta un 7% de individuos sanos pueden ser portadores de *P. aeruginosa* en la garganta, mucosa nasal, piel y hasta un 24% en las heces. A nivel nosocomial puede ser causa de infecciones en casi todas las partes del cuerpo o coloniza a casi cualquier sitio que este expuesto. Es la sexta causa más común de infecciones intrahospitalarias en general (7.3%). <sup>(7)</sup>

Es causante de diferentes cuadros clínicos, entre los que destacan, la infección del tracto respiratorio, en forma de neumonía relacionada con ventilación mecánica ó en pacientes con enfermedades como fibrosis quística o EPOC. Las vías respiratorias siguen siendo la localización más frecuente. Considerando, ser la segunda causa más frecuente de neumonía asociada al ventilador (16.4%). <sup>(7)</sup>

La bacteriemia, en un 80% de origen nosocomial, la *Pseudomonas aeruginosa* sigue uno de los microorganismos más temidos. En antiguos estudios de mortalidad

superaba el 50% inclusive una mortalidad cruda del 70% en paciente neutropénicos, en una época en donde solo se disponía de aminoglucósidos para el tratamiento.

Desde la introducción de *beta-lactámicos* con eficacia para *P. aeruginosa*, la mortalidad en los dos grupos de pacientes, inmunocomprometidos e inmunocompetentes, no es tan alta. En la actualidad hay diferentes publicaciones con una mortalidad que va desde el 28 al 44% y en pacientes no neutropénicos del 15%. Se desconoce si estos porcentajes tan bajos son debido a una elección temprana del tratamiento antibiótico o a diferentes poblaciones. <sup>(20)</sup>

A pesar de las mejoras recientes en el tratamiento, la bacteriemia por *P. aeruginosa* sigue siendo mortal en más del 20 % de los casos. En un reciente gran estudio multicéntrico de todos los grupos de edad, la infección de torrente sanguíneo se asoció a tasas brutas de mortalidad más alta que las cepas susceptibles, hasta del 39% en todos los pacientes y del 48% en los pacientes de unidades de cuidado intensivo. <sup>(21)</sup>

## DEFINICIONES

En la literatura médica se utilizan muchas definiciones diferentes para bacterias multi-drogo resistentes (MDR), extensamente resistentes (XDR) y pandrogo resistentes (PDR) para caracterizar los diferentes patrones de resistencia encontrados en bacterias resistentes a los antimicrobianos. Un grupo de expertos internacionales se reunió a través de una iniciativa conjunta del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (CEPCD) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para crear una terminología internacional normalizada con la que describir los perfiles de resistencia <sup>(22)</sup>.

1. **MDR** Se definió como la resistencia adquirida a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas.

2. **XDR** Se definió como la resistencia a al menos un agente en todas menos dos o menos categorías antimicrobianas (es decir, siguen siendo susceptibles a sólo uno o dos categorías).

3. **PDR** Se definió como la resistencia a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos.



**Tabla 1.** Categorías antimicrobianas y los agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR <sup>(22)</sup>

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

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

La *Pseudomonas aeruginosa* presenta un alto nivel de resistencia, por un lado, resistencia intrínseca o natural a los antibióticos y por otro lado una extraordinaria capacidad para adquirir mecanismo de resistencia, generalmente mediante mutaciones.

La resistencia intrínseca, se define como la falta de casi la totalidad de los aislados de una especie bacteriana al efecto de un antimicrobiano, sería la presencia natural en un microorganismo de un mecanismo de resistencia que afecta a un antibiótico de la misma o de diferente familia. <sup>(23)</sup>

En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa*, sus mecanismos de resistencia están dados en gran medida por su membrana externa, probablemente el factor más importante sea la presencia de bombas de expulsión sobre todo MexAB – OprM con la capacidad para expulsar antibióticos; betalactámicos, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas, sulfomanidas y trimetoprim.<sup>(24)</sup>

Los principales mecanismos de resistencia de PA son:

### 1. **Perdida de las porinas:**

Las porinas son canales embebidos en la membrana externa de las bacterias, Gram negativas, que trabajan con filtros en una membrana permeable. Estas porinas son utilizadas por diferentes antibióticos, hidrofílicos, como los *beta-lactámicos*, aminoglucósidos, tetraciclinas y algunas fluoroquinolonas y de esta manera poder acceder a la célula. <sup>(25)</sup>

Tanto la pérdida como la alteración de las porinas pueden limitar drásticamente el acceso de los antibióticos a sus dianas intracelulares. De las diferentes porinas que se encuentra en la membrana externa de PA, la más abundante de la porina OprF. Probablemente es utilizada por la mayoría de beta-lactámicos para acceder al interior de la bacteria. Las porinas OprC y OprE son canales inespecíficos, aunque son empleados por algunos antibióticos. Los carbapenems, como el imipenem y el meropenem utilizan una porina específica llamada OprD. Si se produce una pérdida de la porina OprD, aparece resistencia a imipenem y una disminución de la sensibilidad al meropenem. <sup>(25)</sup>

## 2. Bomba de expulsión activa:

La PA posee en su envoltura celular, un sistema que acoplado al gradiente electroquímico de protones o con gasto de ATP, permite la expulsión al exterior de la célula de ciertos metabolitos y sustancias tóxicas. Las bombas de flujo se clasifican en 5 superfamilias, de acuerdo con su secuencia de aminoácidos, la fuente de energía y especificidad de sustrato. En el caso de PA el mayor número de bombas se incluyen dentro de la familia RND (resistance-nodulation-division), los sistemas RND están compuestos por tres proteínas; una proteína con estructura de porina que se encuentra insertada en la membrana externa y actúa como canal de expulsión, la bomba propiamente dicha constituida por un transportador situado en la membrana plasmática y una lipoproteína periplasmática que acopla ambos componentes. En el caso de la PA se ha descrito 10 sistemas de RND como bombas de expulsión activa (Mex-AB-OprM, Mex CD-OprJ, Mex EF-OprN, Mex XY-OprM, Mex JK-Opr/OprH, Mex GHI-OpmD, Mex VW-OprM, Mex PQ-OpmE, Mex MN-OprM y Tri ABC-OpmH). En el caso de la PA solo la Mex AB-OprM se expresa constitutivamente y su sobreexpresión se asocia a resistencia a los carbapenémicos, especialmente meropenem, así como beta-lactámicos, solos o combinados a inhibidores de betalactamasas (IBL) fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, trimetoprim y sulfonamidas. <sup>(26)</sup>

## 3. Betalactamasas AmpC cromosómica

La PA produce una beta-lactamasa cromosómica inducible, tipo AmpC, similar a la descrita en varios medios de la familia Enterobacteriaceae. En ausencia de inductores de AmpC, la PA produce niveles de esta enzima, no suficientes para neutralizar la acción de la mayoría de las penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas. La presencia de niveles adecuados de inductor produce la sobreexpresión del gen AmpC y el consiguiente aumento de la producción de la betalactamasa cromosómica.

Las uroidopenicilinas, cefalosporinas antipseudomonas y carbapenémicos se mantienen frente a las cepas con producción basal, de AmpC. La desrepresión parcial o total de la enzima por mutación (ampD) conlleva a un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CIM), hasta valores de resistencia de ticarcilina, piperacilina, aztronam, ceftazidima y cefepime (en menor medida sin ser una mutante parcial). <sup>(27)</sup>

#### 4. Betalactamasas plasmídicas

La presencia de betalactamasas plasmídicas en PA es menos frecuente que en enterobacterias. En los últimos años han parecido nuevos tipos de betalactamasas transferibles con un espectro mucho más amplio. De las carbapenemasas de la clase A se han descrito en la *P. aeruginosa* la KPC Y GES /IBC , ambas plasmídicas. Dentro de las KPC (KPC-10), en la PA se han descrito la KPC-2 y la KPC-5 , con un espectro sobre todos los betalactámicos , aunque el espectro de hidrolisis para carbapenémicos y monobactams es diez veces menor que las penicilinas y cefalosporinas. Dentro de las GES (GES-12) solo se identificaron en la PA la actividad sobre los monobactams.<sup>(27)</sup>

Las carbapenemasas clase D son las betalactamasas de tipo OXA , hasta la fecha se han descrito hasta 1000 variantes de las cuales solo la OXA-40 se identificó en la *Pseudomonas aeruginosa*. Esta enzima presenta actividad hidrolítica sobre carbapenemicos con actividad prácticamente nula frente a cefalosporinas de espectro extendido y monobactams. <sup>(27)</sup>

Se han descrito carbapemasas tipo metalo-beta-lactamasas (MBL) . Se han identificado 8 grupos, de los cuales las más extendidas son las IMP y las VIM. La VIM-2 es la carbapenemasas más prevalente en el género *Pseudomonas*. Dentro de las IMP, existen 21 variantes de las que todas excepto 3,5,17,23 y 24 se identificaron en *P. aeruginosa*.

La diseminación de MBL está en aumento en los últimos años, lo que genera un problema emergente. Los genes responsables de la producción de MBL suelen formar parte de integrones que contiene además genes de resistencia a otros antibióticos como los aminoglucósidos. Estos integrones pueden localizarse en el cromosoma, pero también en plásmidos transferibles de una bacteria a otra lo que facilita su diseminación.<sup>(28)</sup>

Los mecanismos más importantes implicados en la resistencia a los aminoglucósidos en PA son: inactivación por enzimas modificantes, alteraciones en la permeabilidad y eliminación por bombas de expulsión. Las enzimas más frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa* son una nucleotidiltransferasa (ANT (2")) que confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, kanamicina. Y una acetiltransferasa [AAC(6)-II] cuyo sustrato es gentamicina, tobramicina y netilmicina (29). Además de las otras dos enzimas como la [ANT(3-II)]y la [APH (3-IV)], la presencia de otras enzimas es rara y detección depende de la zona geográfica. En cambio, es más frecuente que se produzca una combinación de diferentes enzimas.

Las alteraciones en la permeabilidad comporten resistencia a todos los aminoglucósidos y junto con las enzimas modificantes, constituyen los mecanismos de resistencia más habituales. Sin embargo, las bases moleculares de la resistencia a aminoglucósidos son poco conocidas. La sobreexpresión de la bomba de expulsión MexXY-OprM también confiere resistencia a los aminoglucósidos. (30)

Como ocurre con las enterobacterias, la resistencia a fluroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa* puede producirse por alteraciones en las proteínas diana (mutaciones en la ADN girasa y en la topoisomerasa IV), alteraciones en la permeabilidad o sobreexpresión de bombas de expulsión.

En lo que respecta a nuestro hospital no se ha estudiado que tipos de mecanismos de resistencia utilizan las cepas de *P. aeruginosa* que colonizan a nuestros pacientes.

La relación entre la aparición de mecanismo de resistencia y la virulencia es un tema no esclarecido ya que existen estudios recientes que explica una reducción de los factores de virulencia en la PA multirresistente: Como si la adquisición de genes que determinan la resistencia a los antibióticos generaría un coste biológico de la fisiología bacteriana normal, lo que explicaría de alguna manera como no siempre la presencia de resistencia se asocia con mayor mortalidad (31).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (CRPA) ha aumentado en los últimos años, y las infecciones causadas por CRPA resultan en una mortalidad más alta que las causadas por cepas susceptibles. Las tasas de mortalidad varían entre 18% y 62%. (2) Las *P. aeruginosa* multi-drogo resistentes (MDR) es una cuestión importante en el campo de las infecciones nosocomiales, y ya se ha establecido una asociación entre la resistencia a los antimicrobianos y el aumento de la mortalidad

Conocer los factores riesgo asociados al desarrollo de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente, puede ayudar a identificar situaciones prevenibles, para modificarlas y así disminuir la incidencia de bacteriemia y mortalidad por esta bacteria.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogo resistente (PA-MDR) en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## JUSTIFICACIÓN

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), se ha reportado una mortalidad significativa del 31% en infecciones por PA-MDR. (32)

La incidencia de bacteriemia por PAMDR va en ascenso. En un estudio que se publicó en Corea en 2011, se reporta que la bacteriemia por *P. aeruginosa* sigue siendo mortal en más del 20 % de los casos. En un reciente estudio multicéntrico de todos los grupos de edad, la infección del torrente sanguíneo de *P. aeruginosa* se asoció a tasas brutas de mortalidad del 39% en todos los pacientes y del 48% en pacientes de UCI. (21)

A pesar de la existencia de estudios sobre la incidencia y los factores de riesgo asociados a las infecciones por PAMDR, se han notificado relativamente pocos estudios sobre bacteriemia por PAMDR específicamente en pacientes pediátricos.

Es necesario desarrollar un estudio que nos permita conocer los factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia por PAMDR en nuestra institución, con la finalidad de conocer si existen factores prevenibles para disminuir la incidencia y por tanto mortalidad e impacto económico por infecciones de este tipo.

Con lo anterior se tendrá un panorama más claro del perfil clínico de pacientes susceptibles a adquirir este tipo de infecciones, pudiendo hacer énfasis en modificar los factores prevenibles.

## OBJETIVOS

Objetivo general:

- Identificar factores de riesgo asociados a desarrollo de bacteriemia por PA-MDR en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Objetivos específicos:

- Reportar de incidencia de bacteriemia por PA-MDR en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir el patrón de susceptibilidad de las PA-MDR en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Describir la mortalidad por bacteriemia por PA-MDR.

## HIPÓTESIS

La estancia en terapia intensiva, la presencia de catéter venoso central y el uso previo de antibióticos de amplio espectro, serán factores de riesgo asociados a la adquisición de bacteriemia causada por PA-MDR.



## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño de estudio:** Observacional, Retrospectivo, transversal, analítico, de casos y controles.

**Periodo de estudio:** enero 2012 a diciembre 2018.

**Lugar de estudio:** HIMFG

**Tamaño de la muestra:** Se realizará un muestreo por conveniencia de casos consecutivos. Se planea analizar 46 casos y 84 controles. (Relación caso: controles 2:1)

**Definición de caso:** Pacientes con bacteriemia documentada con hemocultivos positivos para PA-MDR según antibiograma.

**Definición de control:** Pacientes con bacteriemia documentada con hemocultivos positivos para *P. aeruginosa* drogo sensible según antibiograma.

### **Criterios de selección:**

✓ Criterios de inclusión:

- Paciente de 1 día a 18 años de edad.
- Ambos sexos.
- Bacteriemia documentada por cultivo por PAMDR y PA no MDR

✓ Criterios de exclusión:

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

✓ Criterios de eliminación:

- Información incompleta en el expediente del paciente.
- Pacientes con cultivos positivos para más de un microorganismo además de *P. aeruginosa* durante el mismo periodo de tiempo.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se generará una hoja de recolección de datos.
- Se revisaran los registro de cultivos de microbiología del HIMFG para identificar a los pacientes con cultivos positivos para *P. aeruginosa* y con base a su perfil de susceptibilidades se clasificaran como casos (cultivo con PMDR) o control (cultivo con *P. aeruginosa* drogosensible).
- Se revisará sistemáticamente el expediente, buscando datos demográficos y los posibles factores de riesgo (procedimientos, dispositivos invasivos, uso de antimicrobianos, estancia en UCI) en un periodo de 15 días previos al aislamiento de *P. aeruginosa* en hemocultivos. Así mismo se recabará información de evolución y desenlace del proceso infeccioso.
- Se recopilarán todos los datos en Excel para después poder realizar el análisis estadístico.

## DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa, Independiente Discreta Continua	- Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Años de vida que tiene el paciente al momento de la infección por PAMDR
Sexo	Cualitativa, Independiente, Nominal.	- Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Masculino Femenino
Bacteriemia	Cualitativa	-	
Catéter venoso central	Cualitativa, independiente Nominal	- Dispositivo endovenoso que se sitúa en el extremo distal en la vena cava superior ó inferior, justo antes de la entrada en la aurícula derecha. Los catéteres venosos centrales (CVC) también se denominan dispositivos de acceso venoso central o líneas centrales	Presencia de catéter venoso central al momento de la documentación o 15 días previos a la infección por PAMDR.

Intubación orotraqueal	Cualitativa independiente Dicotómica	- Dispositivo invasivo en la vía aérea para asistir la ventilación mecánica pulmonar espontánea.	Presencia de intubación orotraqueal al momento de la documentación o 15 días previos a la infección por PAMDR.
Sonda urinaria	Cualitativa independiente Nominal	- Dispositivo invasivo en la vía urinaria, a través de la uretra al interior de la vejiga con fines diagnósticos y/o terapéuticos.	Presencia de sonda urinaria al momento de la documentación o 15 días previos a la infección por PAMDR.
Estancia en terapia intensiva	Cuantitativa, dependiente Continua	- Período determinado en el cual un paciente se mantiene en unidades de cuidados intensivos.	Número de días en hospitalización en terapia intensiva
Choque séptico	Cualitativa, dependiente Nominal	- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha de infección o documentada, asociado con disfunción orgánica, anomalías de la perfusión, y que no responde a la reanimación con líquidos.	Choque séptico evidenciado por clínica y por estudios paraclínicos
Bacteriemia por PA-MDR	Cualitativa, dependiente	- Presencia de PA-MDR en cultivos de sangre.	Hemocultivo positivo para PA-MDR
Urocultivo positivo	Cualitativa, dependiente	- Presencia de microorganismo patógeno en las vías urinarias; se considera positivo cuando el recuento de colonias es: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo en muestra obtenida por punción vesical (1 o más UFC/ml).</li> <li>• Igual o superior a 1.000 UFC/ml si fue obtenida por cateterismo vesical.</li> <li>• Igual o superior a 100.000 UFC/ml en muestra de bolsa recolectora o por segundo chorro.</li> </ul>	Urocultivo positivo para PA-MDR
Uso previo de antibióticos de amplio espectro	Cuantitativa, dependiente Dicotómica	- Administración previa al evento infeccioso de cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenémicos o quinolonas.	Administración al paciente de cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenémicos o quinolonas en los 15 días previos al evento de infección por PA-MDR
Infección por PA-MDR	Cualitativa Nominal Dependiente	- Presencia de datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más un cultivo positivo para PA-MDR	Infección documentada por PA-MDR
PA-MDR	Cualitativa Nominal Dependiente	- Resistencia adquirida por <i>Pseudomona aeruginosa</i> en al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas	<i>Pseudomona aeruginosa</i> con patrón de resistencia adquirida a una gente en tres o más categorías antimicrobianas

Días de estancia intrahospitalaria	Cuantitativa, dependiente Continua	- Días transcurridos desde el inicio ingreso hospitalaria hasta el egreso del paciente	Días transcurridos desde el inicio del tratamiento antibiótico para la infección por PA-MDR hasta el egreso del paciente
Cirugía previa	Cualitativa Dicotomica Nominal	- Procedimiento quirúrgico a cualquier nivel, realizado recientemente.	Antecedente de procedimiento previo reciente (1 mes).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y para la búsqueda de factores de riesgo se realizará estadística analítica con tablas de 2x2 y cálculo de razón de momios con intervalos de confianza. Con las variables que hayan resultado, estadísticamente significativas en el análisis con tablas 2x2 ( $p > 0.05$ ), se realizara una regresión logística múltiple.

El análisis estadístico se realizará en el programa STATA Versión 14.0

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, titulo segundo, capitulo primero, articulo 17; el estudio se considera como investigación sin riesgo dado que no se realizará ninguna intervención o modificación en la variables fisiológicas, psicológicas o sociales en individuos, Pero se mantendrá en la confidencialidad la información de los pacientes.

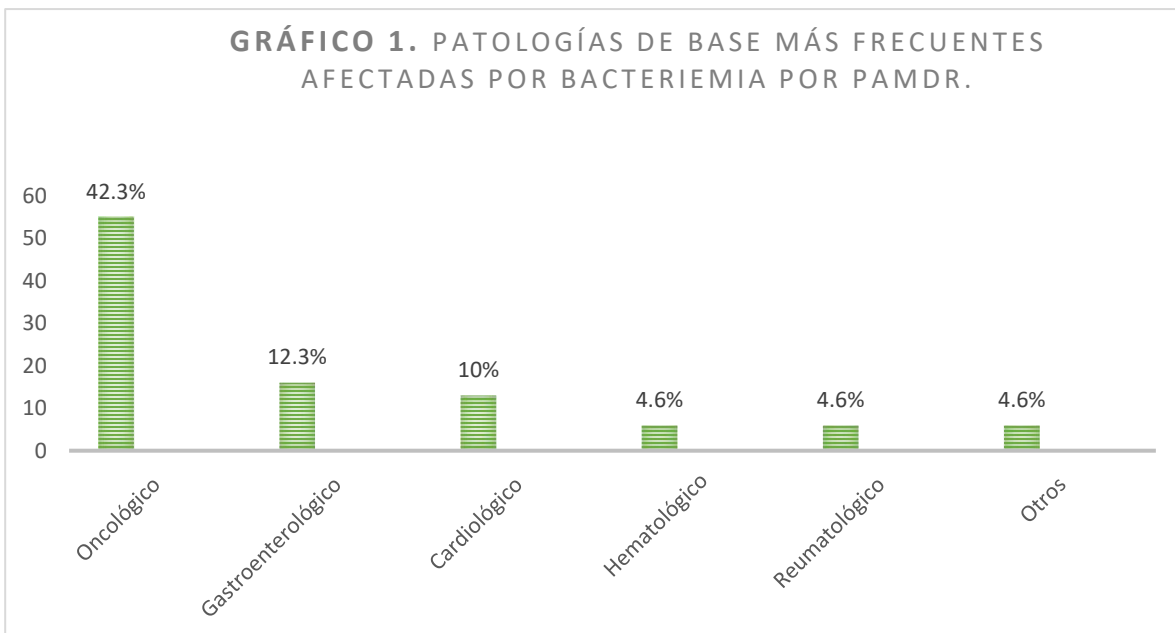
## RESULTADOS

Se incluyeron todos los pacientes con hemocultivo positivo para *Pseudomona aeruginosa* susceptibles a carbapenémicos (CS-PA) como controles y hemocultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* multi-drogorresistente (PAMDR) como casos, obtenidos de medio estéril en niños de 0 a 18 años de edad, registrados en el laboratorio del Hospital infantil de México Federico Gómez. Se excluyeron 5 pacientes que contaban con hemocultivo positivo con aislamiento de más de dos gérmenes. Analizándose un total de 130 pacientes con bacteriemia por PA, identificándose 46 casos y 84 controles en un periodo desde enero de 2012 a diciembre de 2018.

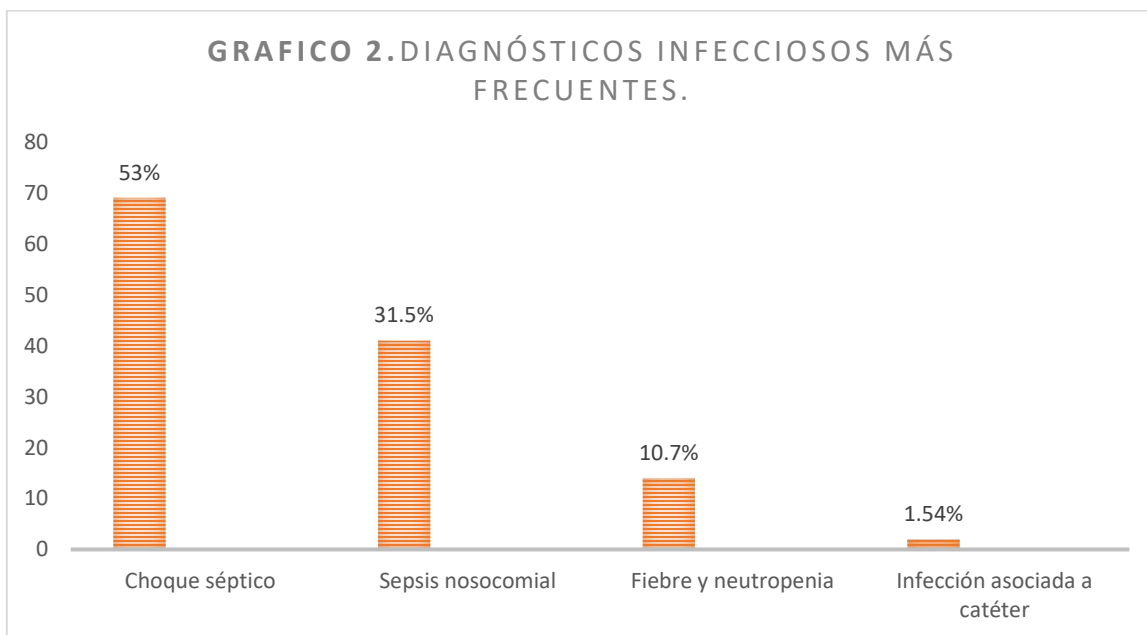
### Características clínicas y demográficas

En la población estudiada el 47.6% (62) pertenecieron al sexo femenino, mientras que el 52.3% (68) fueron del sexo masculino. La edad promedio fue de 6.6 años [Desviación estándar (DE) 6.2 mínimo (min) 1 mes y máximo (máx.) 18 años].

Los 5 tipos de diagnóstico de base más frecuentes fueron; oncológico 42.3% (55), gastroenterológico 12.3% (16), cardiológico 10% (13), hematológico 4.6% (6), reumatológico 4.6% (6) y otros 4.6% (6). Representados en la **Gráfico 1**.

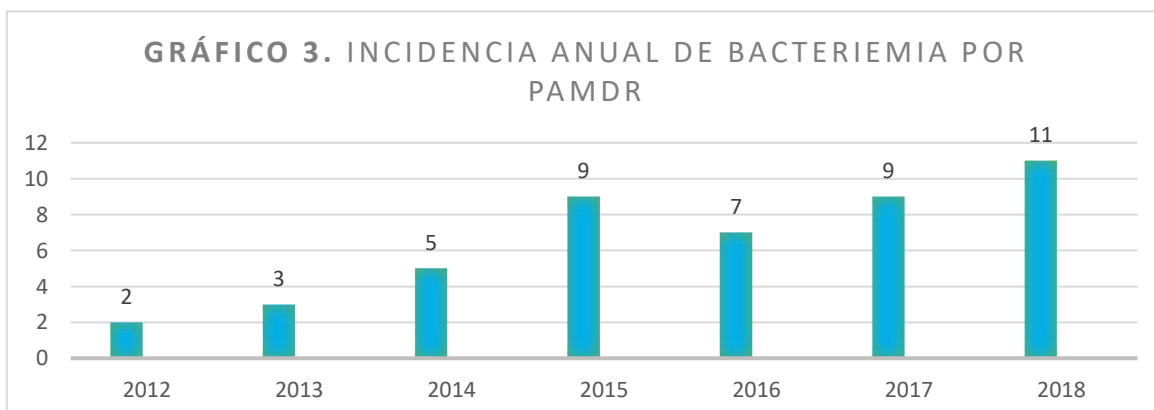


Los diagnósticos infecciosos más frecuentes fueron: choque séptico 53% (69), sepsis nosocomial 31.5% (41), fiebre y neutropenia 10.7% (14) e infección asociada a catéter 1.54% (2). **Gráfico 2.**



El promedio de días de hospitalización fue de 53 días (DE 72.9, min 3, máx. 545). Los días de hospitalización previos al aislamiento en hemocultivos por PA fueron de 19 (DE 37.8), con min 0 y máx. 255 días. El promedio de días con fiebre fue de 4 días (DE 1.9, min 1, máx. 12 días).

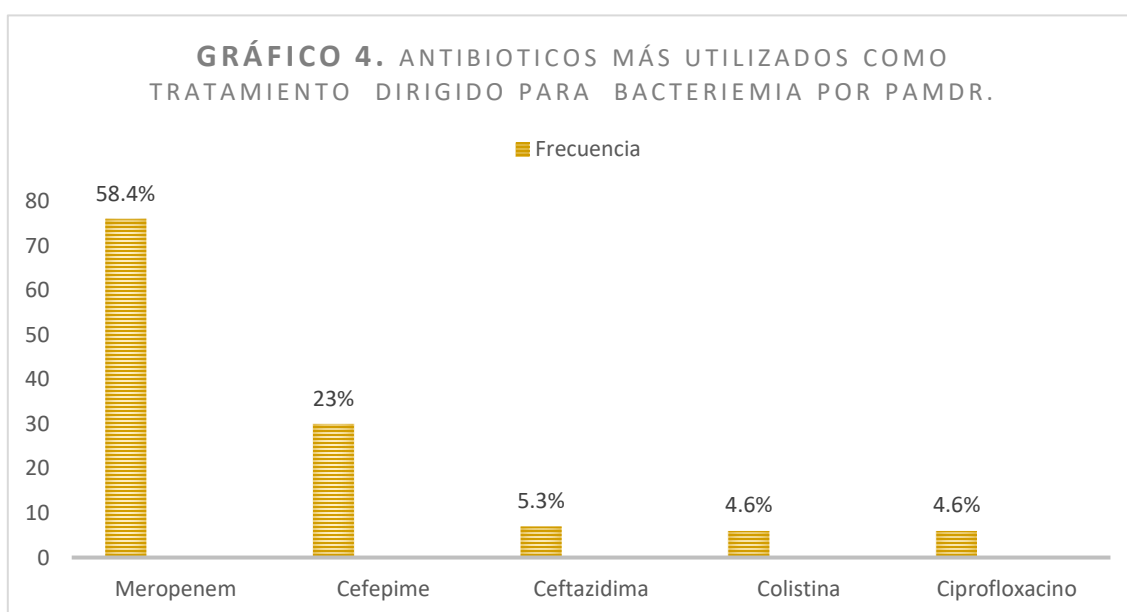
Conforme fueron pasando los años, las bacteriemias por PAMDR, incrementaron en frecuencia, siendo el año con el menor registro de casos, 2012 (2) y el año en el que más casos se registraron 2018 (11), lo anterior se representa en el **Gráfico 3.**



En nuestro estudio, los antibióticos más utilizados hasta 4 semanas antes del evento de bacteriemia por PAMDR, fueron: cefalosporinas 56% (73), aminoglucósidos 52% (67), carbapenémico 13.6% (18), cualquier beta-lactámicos 6.9% (9), piperacilina/tazobactam 3.8% (5) y quinolonas 0.7% (1) en orden de frecuencia.

Los cinco tipos de cirugías a los que los pacientes con hemocultivo positivo para PA, fueron sometidos son; cirugía abdominal 10% (13), cirugía cardíaca 3% (4), cirugía de tórax 2.3% (3), urológico 1.5% (2) y gastroquirúrgico 1.5%(2).

El antibiótico utilizado con mayor frecuencia como tratamiento para bacteriemia por PAMDR fue meropenem 58.4% (76). **Gráfico 4.**



### **Factores de riesgo para bacteriemia por *Pseudomonas* MDR**

Del total de la población, el 60.7% (79) era inmunocomprometido, el 15.3% (20) se encontraba en tratamiento con esteroides, el 44.6% (58) se manejó con aminos y el 75.3% (98) recibió antibiótico previo al evento de bacteriemia.

En cuanto a los dispositivos invasivos, el 66.9% (87) de los pacientes, tenía colocado un catéter venoso central, el 33.8% (44) tenía línea arterial, el 36.9% (48) tenía colocada sonda urinaria y el 66% (50.7%) fueron sometidos a ventilación mecánica, al momento del diagnóstico de bacteriemia por PAMDR.

En un análisis bivariado se buscaron los posibles factores de riesgo asociados a bacteriemia por PAMDR, los cuales se encuentran resumidos en la Tabla 1. Los principales factores fueron el uso previo de antibióticos de amplio espectro ( $p < 0.01$ ), en específico el uso de carbapenémicos ( $P < 0.01$ ), la estancia en UTIP ( $P < 0.01$ ) y la invasión con dispositivos; como uso de sonda urinaria ( $P < 0.01$ ).

**Tabla 1.** Análisis bivariado de factores de riesgo asociados a bacteriemia por PAMDR.

	<b>Infección por PAS (n=84)</b>	<b>Infección por PAMDR (n=46)</b>	<b>P*</b>
<b>Sexo</b>			
Femenino	58.0% (36)	41.9% (26)	P= 0.13
Masculino	70.5% (48)	29.4% (20)	
<b>Uso previo antibióticos de amplio espectro</b>			<b>P&lt;0.01</b>
NO	90.6% (29)	9.3% (3)	
SI	56.1% (55)	43.8% (43)	
<b>Cefalosporinas</b>			P=0.24
NO	70.1% (40)	29.8% (17)	
SI	60.2% (44)	39.7% (29)	
<b>Aminoglucósidos</b>			P=0.15
NO	69.8% (44)	30.1% (19)	
SI	57.8% (37)	42.3% (27)	
<b>B-Lactámicos</b>			P=0.19
NO	66.1% (80)	33.8% (41)	
SI	44.4% (4)	55.5% (5)	
<b>Carbapenémicos</b>			<b>P&lt;0.01</b>
NO	70.5% (79)	29.4% (33)	
SI	27.7% (5)	72.2(13)	
<b>Quinolonas</b>			P=0.17
NO	65.1% (84)	34.8% (45)	
SI	0% (0)	100% (1)	
<b>Piperacilina/ tazobactam</b>			P=0.82
NO	64.8% (81)	35.2% (44)	
SI	60% (3)	40% (2)	
<b>UTIP</b>			<b>P&lt;0.01</b>
NO	88.5% (62)	11.4% (8)	
SI	36.6% (22)	63.3% (38)	



<b>CVC</b> NO SI	93% (40) 50.7% (44)	6.9% (3) 49.4% (43)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Sonda urinaria</b> NO SI	81.4% (66) 35.4% (17)	18.5% (15) 64.5% (31)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>OIT</b> NO SI	85.9% (55) 43.9% (29)	14.06% (9) 56.06% (37)	<b>P&lt;0.01</b>
<b>Inmunocomprometido</b> NO SI	72.5% (37) 59.4% (47)	27.4% (14) 40.5% (32)	P= 0.12
<b>Esteroides</b> NO SI	64.5% (71) 65% (13)	35.4% (39) 35% (7)	P= 0.96
<b>Línea arterial</b> NO SI	85.8% (73) 22.7% (10)	14.1% (12) 77.2% (34)	<b>P&lt;0.01</b>

**PAS= Sensible PAMDR= Multidrogosresistente UTIP =Unidad de terapia intensiva  
IOT= Intubación orotraqueal, CVC = Catéter venoso central**

Posteriormente se realizó un modelo de regresión logística en donde los factores asociados a bacteriemia por PAMDR fueron el uso previo de antibióticos con un OR de 8.2 (IC 95% 1.86 – 36.65,  $p<0.01$ ), la estancia en UTIP con un OR de 4.9 (IC 95% 1.21- 20.39,  $p<0.01$ ) y la presencia de sonda urinaria con un OR 2.9 (IC 95% 0.96- 8.81,  $p<0.01$ ). El análisis de todos los posibles factores se encuentra en la **Tabla 2.**

**Tabla 2.** Factores de riesgo para bacteriemia por PAMDR.

	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>P</b>
<b>Uso previo de antibióticos de amplio espectro</b>	8.2	(1.86-36.65)	<b>p&lt;0.01</b>
<b>Carbapenémico previo</b>	1.6	(0.41- 6.21)	P=0.49
<b>UTIP</b>	4.9	(1.21-20.39)	<b>p&lt;0.01</b>
<b>Catéter venoso central</b>	3.2	(0.76-13.88)	P=0.11
<b>Sonda urinaria</b>	2.9	(0.96-8.81)	<b>p&lt;0.01</b>
<b>IOT</b>	1.4	(0.37-5.34)	P=0.61

### Complicaciones, desenlace y mortalidad

El 54% (25) de los casos presentaron resolución de la bacteriemia, comparado con el 86% (66) del grupo control. El promedio de días con fiebre fue mayor en los casos de bacteriemia por PAMDR con un promedio de 5.2 días (DE 2.2 días, IC95% 4.5 – 5.8 días), contra 3.4 días (DE 15 días, IC 95% 3.0 – 3.7 días) del grupo control.

Dentro de las complicaciones, se observó una mayor frecuencia de choque séptico (97.8%,  $P < 0.01$ ), e ingreso a UTIP (63.3%  $< P = 0.01$ ) en los casos de bacteriemia por PAMDR.

La mortalidad en las bacteriemias por PAMDR fue del 51.8% ( $P < 0.01$ ), y la muerte directamente relacionada con la bacteriemia fue de 58.3% comparada ( $P < 0.01$ ). La mortalidad global a los 30 días no reportó diferencias entre los grupos. En la **tabla 3**, se describen todos los resultados de los desenlaces y mortalidad asociadas bacteriemia por PAMDR. La estancia en UTIP incrementó el riesgo de mortalidad en 3.1 veces ( $p < 0.01$ , IC 95% 1.34-7.42)

**Tabla 3.** Complicaciones y mortalidad asociada a bacteriemia por PAMDR.

	Bacteriemia por <i>P. aeruginosa</i> susceptible (n=84)	Bacteriemia por <i>P. aeruginosa</i> MDR (n=46)	P*
<b>Choque séptico</b> NO SI	44% (37) 55.9% (47/84)	2.1% (1) 97.8% (45/46)	<b>(p&lt;0.01)</b>
<b>Ingreso a UTIP</b> NO SI	88.5% (62) 36.6% (22)	11.4% (8) 63.3% (38)	<b>(p&lt;0.01)</b>
<b>Mortalidad</b> NO SI	76.3% (58) 48.1% (26)	23.6% (18) 51.8% (28)	<b>(p&lt;0.01)</b>
<b>Mortalidad relacionada con la infección</b> NO SI	73.4% (69) 41.6% (15)	26.6% (25) 58.3% (21)	<b>(p&lt;0.01)</b>
<b>Muerte a los 30 días por cualquier otra causa</b> NO SI	64.1% (75) 69.2% (9)	35.9% (42) 30.7% (4)	P= 0.714

## DISCUSIÓN

La bacteriemia causada por microorganismos multi-drogo resistentes, ha sido descrita como un importante problema de salud, que aumenta costos hospitalarios y hace difícil establecer un marco terapéutico que resulte adecuado.

En los últimos años, según los registros del laboratorio de HIMFG, han incrementado los aislamientos microbiológicos de PAMDR, ya que en 2012 se registraron 2 casos y en el 2018, 11 casos, con gran impacto en la morbimortalidad de los pacientes afectados. Debido a la falta de publicaciones en la literatura, en población pediátrica con características tan particulares como las de nuestra población de un hospital de tercer nivel de atención y centro de referencia a nivel nacional, consideramos de gran importancia analizar los posibles factores de riesgo prevenibles asociados a adquisición de bacteriemia por PAMDR en el HIMFG.

En la literatura se han descrito múltiples factores de riesgo para la adquisición de infección por PAMDR los cuales varían según la población estudiada. Algunos factores de riesgo no modificables de bacteriemia por *Pseudomonas* han sido descritos; edad avanzada, hemodiálisis, trasplante de órganos sólidos, neoplasias, cardiopatía, diabetes mellitus y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias <sup>(7)</sup>. Lo que coincide con nuestro estudio, ya que el grupo mayormente afectado por PAMDR, fue el de la población oncológica [42.3% (55)]. Esta relación no está previamente documentada de forma específica en la población pediátrica, aunque esta descrito en la literatura que los pacientes inmunosuprimidos son más susceptibles a microorganismos nosocomiales y drogo resistentes <sup>(13)</sup>. En los pacientes oncológicos, PA cobra relevancia a partir de 1960, tras la introducción de la quimioterapia para tratamiento de las neoplasias, con una mortalidad que oscilaba entre 80 y 100% <sup>(20)</sup>. Es posible que el predominio de afección en el paciente oncológico en nuestra muestra se deba a que en el HIMFG es frecuente ese diagnóstico, ya que es un centro de referencia y concentración de padecimiento neoplásicos.

En un estudio multicéntrico de origen español en el que se analizaron 632 episodios de bacteriemia por PA se demostró que la mortalidad de los pacientes con cepas resistentes es de 35%, especialmente a carbapenémicos <sup>(5)</sup>. En otro estudio elaborado por Salinas Martínez, et al. se reportó una mortalidad a PAMDR del 27%, triplicando la mortalidad en pacientes críticos. En nuestro estudio se identificaron como principales complicaciones y desenlaces; choque séptico, gravedad con mayor ingreso a la UTIP y mayor mortalidad, en pacientes con bacteriemia por PAMDR. Se registro mayor mortalidad en las bacteriemias por PAMDR, 51.8% ( $P < 0.01$ ), y la muerte directamente relacionada con la bacteriemia fue de 58.3% comparada ( $P < 0.01$ ). Se observó una mayor frecuencia de choque séptico (97.8%,  $P < 0.01$ ), e ingreso a UTIP (63.3%  $< P = 0.01$ ) en los casos de bacteriemia por esta bacteria.

El diagnóstico infeccioso que predominó en los pacientes con bacteriemia por PAMDR fue choque séptico 53% (69). En la literatura no está especificada la incidencia de bacteriemia por PAMDR en pacientes pediátricos, pero se describe que el principal diagnóstico infeccioso es de vías urinarias, en pacientes con *P. aeruginosa* <sup>(10)</sup>.

Está documentado que tanto la ventilación mecánica invasiva como la no invasiva, la utilización de sonda nasogástrica y sonda vesical con el consecuente daño endotelial, son los factores de riesgo más importantes de adquirir infecciones por gérmenes resistentes <sup>(10)</sup>. Sin embargo no está documentado de forma específica los factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia por PAMDR, en nuestro estudio, en el análisis bivariado, quedó documentado que los principales son; uso previo de antibióticos de amplio espectro ( $p < 0.01$ ), en específico el uso de carbapenémicos ( $P < 0.01$ ), la estancia en UTIP ( $P < 0.01$ ) y la invasión con dispositivos; como uso de sonda urinaria e IOT ( $p < 0.01$ ). Sin embargo, en el modelo de regresión logística, resultó que los factores de riesgo realmente asociados son el uso previo de antibióticos con un OR de 8.2 (IC 95% 1.86 – 36.65,  $p < 0.01$ ), la estancia en UTIP con un OR de 4.9 (IC 95% 1.21- 20.39,  $p < 0.01$ ) y uso de sonda urinaria (OR 2.9, IC 0.96-8.81,  $p < 0.01$ ). Lo que coincide con lo documentado, ya que se menciona que el tratamiento antibiótico previo, es un importante factor de riesgo independiente en la adquisición de microorganismos multirresistentes, en especial el uso previo de quinolonas, carbapenémicos y betalactámicos. <sup>(12)</sup> En nuestro estudio el uso previo de antibióticos que ejerce presión antibiótica sobre Gram negativos resultó estar fuertemente asociado a incrementar el riesgo por PAMDR ( $p < 0.01$ ) específicamente de carbapenémicos ( $p < 0.01$ ) y no se encontró relación con cefalosporinas ( $P = 0.241$ ), aminoglucósidos ( $P = 0.158$ ), beta lactámicos ( $P = 0.190$ ), quinolona ( $P = 0.175$ ), piperacilina/tazobactam ( $P = 0.826$ ). Esto difiere de lo documentado por Defez et al <sup>(23-24)</sup>, quienes reportan que los beta-lactámicos (OR=2.5) y las fluoroquinolonas (OR=4.1) incrementan el riesgo de adquisición de PAMDR. Tuon et al, también encontraron un mayor riesgo de bacteriemia por PAMDR con el uso previo de carbapenémicos ( $p < 0.01$ ) <sup>(23-24)</sup>.

De los 46 aislamientos de PAMDR, 44 resultaron sensibles a colistina. Sin embargo, este antibiótico administró solo a 6 pacientes, en un tiempo menor a 5 días a partir del aislamiento; en el resto los antibióticos más comunes para el manejo fueron; meropenem 58.4% (76), cefepime 23% (30), ceftazidima 5.3% (7). La consideración en algunos casos fue la respuesta clínica de los pacientes fue satisfactoria con el manejo establecido, por lo que antes de considerar colistina se utilizaron otras líneas de tratamiento.

Se considera que lo encontrado en este estudio es similar a la literatura en cuanto a incidencia de choque séptico y mayor ingreso a la UTIP, pero se documentó una mayor mortalidad en los pacientes con bacteriemia por PAMDR.

## CONCLUSIONES

- En nuestra población, la bacteriemia por PAMDR, resulto más frecuente en pacientes con patología oncológica de base.
- Los factores de riesgo documentados para adquisición de bacteriemia por PAMDR son uso previo de antibióticos de amplio espectro (OR 8.2, IC 95% 1.86 – 36.65,  $p<0.01$ ), la estancia en UTIP (OR 4.9, IC 95% 1.21- 20.39,  $p<0.01$ ) y uso de sonda urinaria (OR 2.9, IC 0.96-8.81,  $p<0.01$ ).
- La mortalidad en las bacteriemias por PAMDR fue de 51.8%, significativamente mayor a las bacteriemias por *P. aeruginosa* sensibles ( $P<0.01$ ).
- La muerte directamente relacionada con la bacteriemia fue de 58.3% ( $P<0.01$ ).
- La estancia en UTIP incrementó el riesgo de mortalidad en 3.1 veces ( $p<0.01$ ).

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	CUERTO TRIMESTRE 2017	PRIMER TRIMESTRE 2018	SEGUNDO TRIMESTRE 2018	TERCER TRIMESTRE 2018	CUARTO TRIMESTRE 2018	SEGUNDO TRIMESTRE 2019
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	X	X				
COLECCIÓN DE INFORMACIÓN			X			
CAPTURAS DE DATOS			X	X	X	
ANÁLISIS DE DATOS					X	
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS					X	
REDACCIÓN DE TESIS						X
REDACCIÓN DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO						X

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell, Douglas, Bennet eds. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Prácticas*. 5ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA 2002;2802-2834
2. Suarez C, Peña C, et al. Prospective Multicenter Study of the Impact of Carbapenem Resistance on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(3):1265-1272.
3. Paramythiotou E, Lucet JC., Timsit JF. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:670.
4. Gomez C, et al. Mecanismos de resistencia en *pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 2005;53(1) 27-34.
5. Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Rousset-Delvallez M, van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options in the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:560-78
6. Nicolau, Carlos J., and Antonio Oliver. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 28(Supl 1) (2010): 19-28
7. Labarca JA, Pegues DA, Wagar EA, Hindler JA, Bruckner DA. Something's rotten: a nosocomial outbreak of malodorous *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 1998;26(6):1440.
8. Lease, ED Zaas DW (2010) Complex bacterial infections pre- and posttransplant *Semin Respir Crit Care Med Apr*; 31 (2):243-42
9. Iñigo Pesataña M(2012) Caracterización de mecanismos de resistencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no sensible a carbapenems y factores de riesgo asociados a su adquisición . Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.
10. Breathnach A.ScUBBON m.d., Karunaharan
11. Montero M, Sala M., Rui m., Belvis F., Salvado M., Grau S., Horcajada J.P., Alvarez-Lerma F., Terradas R., Orozco- Levi M., Castells., Knobel H (2010) Risk factors for multidrug- resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition .
12. Montero Mara Milagro "Pseudomonas aeruginosa multirresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos , terapéuticos" 2012.
13. Rafael -Arias Flores Microorganisms responsible of nosocomial infections in the Instituto Mexicano del Seguro Social 2013.
14. Ting-Yi S., Jung-Jr Y., Po -Chang H. Clinical characteristics and risk factors for mortality in cefepime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection/ ELSEVIER* 2013; VVol. XX. 1-8.
15. Paramythiotou E., Lucet JC., Timsit JF Acquisition of Multidrug- Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in ICU. Role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clinical Infectious Diseases* 2004 ; 38:670.
16. Tuon F., Gortz L.W., Rocha J. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and adequacy of antibiotic therapy. *Journal of Infectious diseases/ ELSEVIER* 2012; 16; 351-356
17. Lloria, M. (2009). Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. En S. A. clínica, *Infectología crítica a distancia* (pág. Módulo 1).
18. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81
19. Mandell G.L. Benett J E. Dolin R. (2010). *Enfermedades infecciosas, principios y practica* 7ma edición, editorial Elsevier.
20. Whitecar JP Jr , Luna M, Bodey GP (1970) *Pseudomonas* bacteremia in patients with malignant diseases. *Am Med Sci* , 60;216-223

21. Mi Ae Yang, 2011 Pseudomonas aeruginosa Bacteremia in Children Over Ten Consecutive Years: Analysis of Clinical Characteristics, Risk Factors of Multi-drug Resistance and Clinical Outcomes. Pag. 1 .
22. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. Pharmaceuticals (Basel). 2013;6(11):1335. Epub 2013 Nov 1
23. Canton R, Morosini MS, Loza E, Baquero . Mecanismo de multiresistencia e importancia actual en microorganismos gramnegativos y gram positivos. Enf Infecc Microbiol Clin, Monnorg, 2006 585):3-16
24. Poole K, (2011) Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa and related organisms. J Mol Microbiol Biotechnol; 3; 255-64
25. Riera E, Cabot G, Mulex X, Garcia-Castillo M, Del Campo R., Juan C, Canton R., Oliver A (2011) Pseudomonas aeruginosa carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact in the activity of imipenem, meropenem and doripenem. J. Antimicrob Chemother 66(9) 2022
26. Lister PD, Wolter DJ, Hanson N.D. (2009) Antibacterial-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clin Microbiol Rev, 22 (4): 582 -61
27. Juan C, Oliver A (2010) Carbapenemasas en especies de genero Pseudomonas. Enferm Infecc Microbiol Cli, 28 Suppl 1:19-28
28. Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ (2005) Risk factors for imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. J Hosp infect , 59 (2) : 96-101
29. Miller GH, Sabetielli FJ, Hare RS, et al . The most frequent aminoglycosideresistance mechanisms changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? Clin Infect Dis, 24 (Suppl 1): 46-6-2
30. Msuda N Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T Substrate specificities of Mex AB-OprM, Mex CD-OprJ and MexXY-OprM efflux pumps in Pseudomonas aeruginosa Antimicrob Agents Chemother 44:3 3 22-.
31. Suarez C, Peña C, et al. Prospective Multicenter Study of the Impact of Carbapenem Resistance on Mortality in Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56(3):1265-1272
32. García Álvarez, Tesis titulada "Factores de riesgo para infección por PAMDR en el HIMFG" 2017.



## LIMITACIONES

El estudio retrospectivo puede considerar información y variables incompletas, falta de certeza en cuanto a la recolección de hemocultivos con técnica adecuada, por ejemplo. Así como errores sistemáticos de un estudio de casos y controles (selección grupos y recogida de información).

# ANEXO1

Hoja de recolección de datos.

## FACTORES DE RIEGO PARA BACTERIEMIA POR PADM

### A. Datos personales

Fecha de ingreso y egreso

Nombre del paciente:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Diagnósticos de base:

Registro:

Sexo:

### B. Datos del aislamiento de PA

Diagnostico infeccioso principal:

FC FR TA Temp

Número de días con fiebre:

Número de días hospitalizado:

Hospitalizado en UTIP (SI/NO):

Cuantos días:

Intubación orotraqueal si/no:

Días de IOT:

Intervención quirúrgica si/no: Tipo:

Días de posoperatorio:

Inmunocomprometido (si/no):

Duración del tratamiento:

Esteroides sistémicos (si/no):

Cáncer (si/no):

### ANTIMICROBIANOS PREVIOS

NOMBRE	CLASE DE ANTIBIOTICO	DURACION DE TRATAMIENTO EN DIAS MÁS DE 14 DIAS SI /NO

### ANTIBIOTICOS UTILIZADOS PARA EL EVENTO INFECCIOSO

NOMBRE	CLASE DE ANTIBIOTICO	DURACION DE TRATAMIENTO EN DIAS

### COLOCACIÓN DE DISPOSITIVOS INVASIVOS AL PACIENTE:

DISPOSITIVO	COLOCACION SI/NO	DIAS DE COLOCACION
CVC		
Línea arterial		
Sonda urinaria		
Otros dispositivo		

### D. CULTIVOS, MICROORGANISMOS Y SUCEPTIBILIDADES

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

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

### DESENLACES

Curación	
Choque séptico	
Muerte	
Mortalidad relacionada con la infección	
Mortalidad por cualquier cosa en los 30 días posteriores	

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

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

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

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

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