



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



“Efectividad comparativa de
 tratamiento antibiótico en
 bacteriemias e infecciones de vías
 urinarias por *Pseudomonas
 aeruginosa* resistente a
 carbapenémicos”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Dessirée Avilés López

TUTOR:

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez



CIUDAD DE MÉXICO



FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



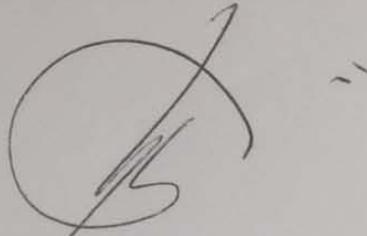
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

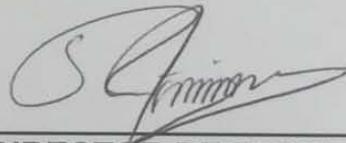
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Quiero expresar mi agradecimiento a:

A Dios, a Él que me ha dado fortaleza para continuar cuando he estado a punto de caer, por iluminarme y cuidarme todos los días.

A mis padres, porque ellos son la razón de mi vida, que con su amor, consejos, educación, formación moral, apoyo incondicional y su paciencia, me apoyaron en toda mi formación profesional gracias a ellos soy la persona que soy.

A mis tutores de Tesis: por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia en un marco de confianza, afecto, paciencia y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo.

INDICE

DEDICATORIA	3
ÍNDICE	4
I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCION	7
III. ANTECEDENTES	8
IV. MARCO TEÓRICO	9
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
VII. JUSTIFICACIÓN	20
VIII. OBJETIVOS	21
IX. HIPÓTESIS	22
X. MÉTODOS	23
XI. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	25
XII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
XIV. RESULTADOS	27
XV. DISCUSIÓN	35
XVI. CONCLUSIONES	37
XVII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	37
XVIII. CRONOGRAMA	38
XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
XX. ANEXOS	40

I. RESUMEN

Antecedentes.

En 2017, la Organización Mundial de la Salud, reportó que aproximadamente 25.000 personas mueren al año como resultado de infecciones con bacterias multi-drogoresistentes y extremadamente resistentes. Así mismo clasificó a *Pseudomonas aeruginosa* como principal agente causal de infecciones nosocomiales alrededor del mundo

Objetivos.

Comparar la efectividad de los esquemas de tratamiento antimicrobiano para *P. aeruginosa* Resistente a Carbapenémicos (RC) en cuadros de Bacteriemia e Infecciones de Vías Urinarias.

Material y Métodos.

Estudio unicéntrico descriptivo, cohorte retrospectiva que se realizó en el Hospital Infantil Federico Gómez de la Ciudad de México. Se incluyeron a pacientes de 0 a 17 años de edad ingresados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero 2015 a Diciembre 2018, que presentaran cuadro de Infección de Vías Urinarias y Bacteriemia con aislamiento de *P. aeruginosa* RC.

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.

Los principales antibióticos que reportaron mayor resistencia en nuestro estudio fueron Carbapenémicos y Cefalosporinas de 3ª generación. El principal esquema de tratamiento fue Ceftazidima de manera de monoterapia al completar esquemas de tratamiento de 14 días, posterior a reportarse sensibilidad a Ceftazidima.

Conclusiones.

Las instituciones deben crear programas para el manejo adecuado de los antibióticos basados en la epidemiología local y el mecanismo de resistencia bacteriana operante, así como utilizar estrategias para la prevención y el control de la diseminación de estas bacterias con resistencia múltiple. La educación para el uso racional de los antibióticos, el lavado de manos, la implementación de medidas estándar y el control en la formulación, son estrategias que han sido útiles y costo-efectivas para el control de la resistencia bacteriana.

II. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud lanzó alerta, por el aumento de resistencia de bacterias Gram negativas, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), resistente a carbapenémicos, ya que cada vez requiere nuevas opciones de tratamiento en pacientes con infecciones asociadas a cuidados de la salud.

El creciente nivel de resistencia de *P. aeruginosa* se atribuye a menudo al tipo de transmisión de cepas resistentes así como nuevas adquiridas. Algunos factores de riesgo se incluyen exposición previa a antibióticos, falta de efectividad en las terapias antibacterianas, entre otros factores. Todo esto limita severamente las opciones terapéuticas efectivas y consecuentemente conducen a una terapia inicial inadecuada.

P. aeruginosa representa uno de los patógenos nosocomiales más importantes a nivel mundial debido a sus diferentes mecanismos de virulencia y de resistencia.

La selección del antibiótico más apropiado para comenzar el tratamiento antibacteriano es fundamental, sin embargo esa elección no es sencilla, dada la extraordinaria habilidad de este germen oportunista de desplegar todos sus mecanismos de resistencia para inactivar una variedad de antimicrobianos, aun después de iniciado el tratamiento antibiótico.

Es por eso la importancia de este trabajo basado en población pediátrica de Hospital Infantil de México Federico Gómez en poder estudiar efectividad de tratamiento en bacteriemias e infecciones de vías urinarias, así como estudiar las diferentes comorbilidades que pudieran ocasionar falla a tratamiento, y de no ser así éxito terapéutico en base a sensibilidad y aislamiento.

III. ANTECEDENTES

A lo largo de la historia se ha publicado que los procesos infecciosos han representado una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.

En el año 2017 La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primera lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen las 12 familias de bacterias, con el fin de tratar de guiar y promover la investigación e implementar nuevas estrategias para uso de antibióticos de manera adecuada. Entre tales bacterias se incluyen las siguientes: *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp* y varias enterobacteriaceas como *Klebsiella spp*, *E. coli spp*, *Serratia spp* y *Proteus*.¹

La aparición de resistencia antimicrobiana es un problema complejo impulsado por múltiples factores, en particular el uso y mal uso de antimicrobianos. El uso de antimicrobianos, a su vez, está influenciado por una interacción del conocimiento, expectativas y las interacciones de los prescriptores y los pacientes, incentivos económicos y otras causas de características de la salud.^{1, 2}

Estas bacterias han adquirido resistencia a un elevado número de antibióticos, como: cefalosporinas de tercera generación, ureidopenicilinas, carbapenémicos (los mejores antibióticos disponibles para tratar las bacterias multiresistentes), aminoglucósidos y quinolonas.³

Para poder entender mejor las características de multidrogoresistencias es necesario aclarar algunos conceptos.

IV. MARCO TEÓRICO

Pseudomonas aeruginosa es la principal especie patogénica de la familia Pseudomonadaceae y se identifica fácilmente como un bacilo gram negativo, recto o ligeramente curvado, con una longitud que oscila desde 1 hasta 3 mm y una anchura de 0,5 a 1,0 mm, aerobio, considerado un patógeno oportunista; 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.^{4, 5} Estas características le permiten adherirse, sobrevivir en equipos médicos y en otras superficies hospitalarias. Estas características favorecen el inicio de infecciones nosocomiales en pacientes inmunocomprometidos. *P. aeruginosa* puede causar neumonías, infecciones del tracto urinario y bacteriemias.⁵

- RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

Tomando en cuenta el punto de vista clínico, se han empleado diferentes criterios para definir la multirresistencia de los agentes bacterianos, sin que exista un consenso al respecto. Recientemente, en una iniciativa conjunta del European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) y del Center for Disease Control and Prevention (CDC) se han armonizado las definiciones de microorganismos multirresistente, extremadamente resistente y panresistente y estas definiciones se han establecido en base a los perfiles fenotípicos de resistencia sin considerar las bases genéticas de la misma.^{5, 6}

Multi-drogo resistente (MDR): No susceptible al menos a un antibiótico de ≥ 3 familias antibióticas. Resistencia a múltiples antibióticos (≥ 3) clases o subclases. Definición basada en las determinaciones in vitro con el fin de orientar el tratamiento clínico y para el control epidemiológico

Extremadamente resistente (XDR): No sensible al menos a un antibiótico de todas excepto ≤ 2 de las familias antibióticas. Resistencia a todos o a casi todos los antibióticos aprobados para uso clínico.

Pandrog-resistente (PDR): No sensible a ningún antibiótico de ninguna categoría. Microorganismo resistente a prácticamente todos los antibióticos disponibles comercialmente; resistente a todos los antibióticos estudiados de rutina y a todos los antibióticos disponibles para tratamiento empírico.

A nivel microbiológico, el proceso por el que una bacteria desarrolla un fenotipo de multiresistencia es complejo e implica varios procesos tanto genéticos como metabólicos. La adquisición de resistencias a los antibióticos puede originarse por mecanismos de mutación en genes cromosómicos o bien por adquisición de genes localizados en estructuras genéticas móviles (plásmidos, transposones e integrones). Este último mecanismo constituye una vía eficaz para la diseminación de resistencias. La dispersión de las bacterias multiresistentes se ha asociado con los denominados clones de alto riesgo (CAR).^{3, 4} Estos CAR presentan una gran capacidad para acumular mutaciones y genes de resistencia localizados en estructuras genéticas que permiten su persistencia en integrones y su transferencia hacia plásmidos y transposones. Este proceso de acumulación recibe el sobrenombre de capitalismo genético (“el que más tiene, más acumula” y “el que es más resistente, más multiresistente puede llegar a ser”).⁵

Los CAR tiene además la peculiaridad de tener una gran capacidad de persistencia y de transmisión entre hospedadores. En este escenario, los antibióticos actúan como selectores de las poblaciones bacterianas resistentes en los grupos de poblaciones susceptibles. En ambientes donde la exposición a distintos antibióticos es frecuente las bacterias multiresistentes pueden ser seleccionadas por diferentes tipos de antibióticos

o bien un antibiótico puede seleccionar diferentes bacterias multirresistentes, en un proceso que se conoce como coselección.

Se diseñaron listas de antimicrobianos lo más completas posible que reflejen los más utilizados actualmente en la mayoría de los países del mundo. Se incluyeron los agentes antimicrobianos enumerados en la tabla del CLSI de "Agentes sugeridos con indicaciones clínicas de la FDA que deberían considerarse para pruebas e informes de rutina por laboratorios clínicos microbiológicos" Se agregó o eliminó un agente antimicrobiano según las recomendaciones incluidas en las Reglas de expertos de EUCAST y también mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión específicos.²

Se han clasificado por categorías antimicrobianas a los agentes antimicrobianos útiles para el tratamiento de *P. aeruginosa*.

CATEGORIA ANTIMICROBIANA	AGENTES ANTIMICROBIANOS
- Aminoglucósido	Gentamicina Tobramicina Amikacina Neomicina
- Carbapenémicos antipseudomónicos	Imipenem Meropenem Doripenem
- Cefalosporinas antipseudomonicas	Ceftazidima Cefepima
- Fluroquinolonas antipseudomonas	Ciprofloxacino Levofloxacino
- Penicilinas antipseudomonicas + Inhibidores de Betalactamasas	Ticarcilina – ácido clavulánico Piperacilina- Tazobactam
- Monobactámicos	Aztreonam
- Acido fosfonico	Fosfomicina
- Polimixinas	Colistina Polimixina B

Tabla 1. Categorías antimicrobianas susceptibles a Pseudomonas Aeruginosa.

- CARBAPENEMICOS.

Los carbapenémicos son los antibióticos betalactámicos con mayor espectro de acción, y en muchos casos la última opción terapéutica frente a las infecciones por *P. aeruginosa*.

La resistencia adquirida a los carbapenémicos resulta de la presencia de distintos mecanismos que incluyen la inactivación enzimática y la disminución de la concentración del antimicrobiano en el sitio blanco. La importancia relativa de cada mecanismo de resistencia es variable y en muchos casos coexisten más de un mecanismo.

Algunos mecanismos de resistencia de *P.aeruginosa* son:

- Producción de betalactamasas: son las del grupo AmpC y las carbapenemasas.
 - AmpC. también llamadas cefalosporinasas, en estas bacterias, la alta concentración de la enzima, asociada con la pérdida de porinas o la expresión exagerada de bombas de flujo, es suficiente para desarrollar resistencia a los carbapenémico.
 - Carbapenemasas. Pueden ser seroenzimas o metalobetalactamasas (MBL).

La alteración en la concentración en el periplasma puede deberse al déficit en la expresión de proteínas de la membrana externa, OprD, o a la sobreexpresión de sistemas de eflujo de tipo MexAB-OprM y MexXY-OprM, habitualmente expresados en los aislados de *P. aeruginosa*, o MexCD-OprJ y MexEF-OprN, que normalmente no se expresan.

- MECANISMOS DE RESISTENCIA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo no fermentador, ubicuo en el ambiente hospitalario. Presenta resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos debido a la baja permeabilidad de la membrana externa y la presencia de sistemas de expulsión activa. Este microorganismo puede adquirir resistencia con gran facilidad mediante el desarrollo de mutaciones cromosómicas o bien por adquisición de material genético exógeno. Según los datos del ECDC, el porcentaje de cepas de *P. aeruginosa* resistentes ≥ 3 familias de antibióticos fue del 13% en 2014. Datos obtenidos a nivel nacional indican que el porcentaje de aislados multirresistentes se incrementó del 3% en 2007 al 15% en 2010. Aunque la estructura poblacional de *P. aeruginosa* se caracteriza por su elevada policlonalidad, también se han descrito CAR de distribución mundial (ej. ST175, ST235 o ST111) que agrupan estas cepas multirresistentes.

P. aeruginosa produce diversos mecanismos de resistencia a antibióticos, como β -lactamasas de amplio espectro, metalo- β -lactamasas (MBL), alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), mutación de porinas, modificación enzimática plasmídica, mutación de ADN-girasas y bombas de expulsión activa. Los carbapenémicos (imipenem y meropenem) son antibióticos de amplio espectro empleados para el tratamiento de infecciones nosocomiales producidas por *P. aeruginosa*.

La resistencia específica a carbapenémicos es atribuida a la falta de permeabilidad en la porina (OprD), a un incremento en la expresión de las bombas de expulsión activa (MexAB-OprD) y a la producción de metaloenzimas. *P. aeruginosa* resistente a los carbapenémicos está asociada con la producción de metaloenzimas y tiene la capacidad para hidrolizar todos los antibióticos β -lactámicos.

- FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos puede ocurrir tanto por vía endógena como exógena. La adquisición exógena esta usualmente asociada a la transmisión por contacto con las manos contaminadas de los trabajadores de la salud y la contaminación de superficies ambientales o de dispositivos médicos por procesos inadecuados de limpieza y desinfección. La transmisión endógena está determinada por la colonización de un germen sensible a múltiples fármacos que se transforma en un germen resistente por la presión del uso de antimicrobianos. Este tipo de transmisión como la causa de adquisición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en Hospital.⁷

Las bacteriemias por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos se asocian con aumento de la mortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria y un incremento considerable en los costos de atención.

Se debe enfatizar la importancia de los programas de control de antimicrobianos y la vigilancia, para garantizar que estos antimicrobianos se usen de manera empírica exclusivamente en pacientes con factores de riesgo como, por ejemplo, el uso previo de Ceftriaxona o Ciprofloxacino.^{7, 8}

El uso de carbapenémicos, específicamente Meropenem, se ha descrito ampliamente como un factor de riesgo para inducir la resistencia.⁷ Concuerdan que la transmisión endógena es un mecanismo frecuente de aparición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos. Además, el tratamiento deberá ajustarse cuando se pueda reducir el espectro antimicrobiano con base en el resultado de los cultivos.⁶

Es importante resaltar que el uso de Imipenem no se ha determinado como un factor de riesgo, probablemente porque se usa poco en ámbito hospitalario; Doripenem no se ha incluido, por su poco uso y disponibilidad.

El uso de quinolonas es otro factor de riesgo, al igual que en otras investigaciones ya que se ha observado que las concentraciones inhibitorias de Ciprofloxacino crean una presión de selección a favor de mutantes con un incremento en la expresión del adenosín monofosfato (AMP) cíclico, mientras que los niveles no inhibidores incrementan la frecuencia de la mutación de resistencia a carbapenémicos mediante el aumento de la regulación de la bomba de flujo MexEF-OprM y a niveles reducidos de la porina OprD, lo que afecta especialmente a meropenem y, probablemente, es el mecanismo que mejor explica esta resistencia inducida.

Las quinolonas no solo se han relacionado con la aparición de la resistencia de *P. aeruginosa* a los carbapenémicos, sino que también inducen la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y de la colitis por *Clostridium difficile*, por lo que su uso debe restringirse a los casos en los cuales sean la única elección debido a la alergia del paciente o por su buena penetración en los tejidos.⁹

Para contrarrestar estas infecciones se debe priorizar, entonces, el control de gérmenes resistentes a carbapenémicos, específicamente la expansión de *P. aeruginosa* resistente a dichos medicamentos, haciendo énfasis en el fortalecimiento de los programas de control de antimicrobianos y del uso inadecuado de carbapenémicos y quinolonas.

Por otra parte, también se ha estudiado, se han estudiado que incluso antibióticos de primera línea especialmente amoxicilina, amoxicilina / ácido clavulánico o cefalosporinas de primera y segunda generación es un factor de riesgo para resistencia

a *P. aeruginosa*, debido a la selección biota, que hace al huésped más susceptible a la colonización de cepas resistentes.¹⁰

En una revisión por Bassetti M,¹¹ se propone un esquema de acuerdo a factores de riesgo asociados con los pacientes como: inmunodeficiencias, cáncer, trasplantes, pacientes renales, intubación orotraqueal, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, así como factores de riesgo para *P. aeruginosa*, como antibióticos de amplio espectro en los últimos 90 días, (en especial cefalosporinas, fluroquinolonas o carbapenémicos), historia prolongada de hospitalización, dispositivos invasivos, inmunosupresión, o estancia en terapia intensiva. En este estudio clasificaron a los pacientes con al menos n factor de riesgo, en el cual se propuso terapia empírica con combinaciones tales como: cefatazidima + ureidopenicilina, `carbapenem + piperacilina o cefepima más un aminoglucosidos, o carbapenémico más aminoglucosidos.

En caso de Infección de vías urinarias con incluso alguna comorbilidad como inmunosupresión, o dispositivo invasivo se propuso, solo eliminación de dispositivos que predispusieran a infección de vías urinarias, en caso de no ser posible se propuso monoterapia de manera inicial, y en caso de ser posible combinación de antibióticos para garantizar erradicación de esta. En el cual se evidenció que la terapia combinada es mayor, ya que proporciona mayor beneficio y éxito terapéutico, con mayor probabilidad de elegir un agente eficaz empírico para prevenir la resistencia durante el definitivo.

Se propuso la prescripción de un antipseudomónica de β -lactamamicos (piperacilina / tazobactam, ceftolozane / tazobactam, ceftazidima, cefepima o un carbapenem) más un segundo agente antipseudomonal (aminoglucósido o unfluroquinolonas).¹¹

Respecto a tratamiento por infección de vías urinarias en un estudio, realizado en Brasil se analizaron¹² aislamientos de *P. aeruginosa*, donde se evaluaron a las infecciones del tracto urinario independientemente de la presencia o ausencia de

bacteriemia, mostrando una alta mortalidad a los 30 y 90 días de diagnóstico (17.7% y 33.9% respectivamente), en este estudio se incluyeron factores de riesgo independientes de muerte a los 30 días como enfermedad hepática avanzada, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica. Respecto al tratamiento se observó que la asociación de dos fármacos empíricamente antipseudomonales no se asoció con una mejor supervivencia, pero el número de pacientes tratados con combinación en este estudio fue muy pequeño, en este estudio observaron que aunque el tratamiento antibiótico empírico no ha demostrado una relación con la mortalidad, cuando se analizó el tratamiento antimicrobiano final, se observó que no era adecuado la terapia con antibióticos si fue un factor de riesgo para mortalidad a los 30 días.

Por lo tanto, es importante destacar la importancia de ajustar siempre el tratamiento prescrito, según el antibiograma, independientemente de la evolución inicial que haya presentado el paciente. Un claro ejemplo de esto es que un alto porcentaje de pacientes tratados inadecuadamente en este estudio fueron dados de alta antes de que estuvieran disponibles los resultados de las pruebas de susceptibilidad, que es probablemente un buen curso clínico inicial en este grupo de pacientes a pesar del alto porcentaje de muertes dentro de los 30 días del diagnóstico el retraso en el tratamiento o tratamiento inadecuado ha reportado mayor incidencia de cepas resistentes.

En un estudio realizado en Hospital infantil de México en el año mostraron un rango de resistencia mayor a 50% para diferentes grupos de antibióticos y el 63% de las cepas fueron identificadas como multirresistentes. Estos datos correlacionan con la información reportada en otros países de América Latina. Las cepas estudiadas fueron recuperadas de niños hospitalizados en las diferentes áreas de servicio del HIMFG, considerado un hospital de tercer nivel. Las salas de cirugía, unidad de terapia intensiva pediátrica y pediatría, fueron las áreas que mostraron un porcentaje mayor de aislamiento de este patógeno nosocomial, con 30.4% (28/92), 16.3% (15/92) y 10.8% (10/92), respectivamente.¹³

Además, las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos fueron principalmente aisladas en muestras de orina, con un porcentaje de aislamiento de 50% (46/92).

El tratamiento de las infecciones nosocomiales causadas por cepas de *P. aeruginosa*, a través del uso excesivo de carbapenémicos (meropenem e imipenem), ha facilitado el surgimiento de una elevada resistencia a estos antibióticos. Los resultados en las cepas de *P. aeruginosa* de origen clínico del HIMFG mostraron un perfil de resistencia elevado a meropenem e imipenem de 63.4% (58/92) y 60.8% (56/92), respectivamente.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dificultad creciente para encontrar alternativas de tratamiento eficaces contra patógenos como *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, obliga a buscar e implementar medidas que permitan contener la expansión de este microorganismo.⁶

La administración temprana de un régimen antibiótico adecuado ha sido asociada con resultados clínicos favorables, especialmente entre los pacientes críticamente enfermos que presentan *P. aeruginosa* severa y a la inversa, un retraso en la prescripción de una la terapia antibiótica adecuada se ha relacionado con un significativo incremento de la mortalidad y resistencia bacteriana de hasta un 15 a 30 % y potencialmente n incremento de la tasa de resistencia bacteriana. Actualmente hay una gran discusión sobre las alternativas terapéuticas en infecciones por *P. aeruginosa* resiste a carbapenémicos y en niños están aún más restringida; a que los dos nuevos beta lactámicos con actividad anti-pseudomonas no están autorizados para su uso.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el esquema antimicrobiano más efectivo en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en cuadros de Bacteriemia e Infección de Vías Urinarias?

VII. JUSTIFICACIÓN

La multidrogoresistencia es un problema prioritario de salud pública; ya que, igual a lo reportado a nivel mundial, en los últimos años, se ha documentado, un incremento significativo en el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en los registros de cultivos del laboratorio de Microbiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, correlacionando con un aumento en las infecciones invasoras por dicha bacteria. La falla al tratamiento es un problema que afecta la calidad del paciente, aumenta los costos hospitalarios. Estas infecciones impactan directamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados.

La finalidad de esta tesis es poder encaminar estudios hacia la búsqueda de las condiciones, situaciones y características de los pacientes que puedan representar factores de riesgo para el desarrollo de una infección. De igual modo el establecer los esquemas de tratamiento más eficaces dentro de nuestra población hospitalaria.

VIII. OBJETIVOS

▶ OBJETIVO PRINCIPAL.

- Comparar la efectividad de los esquemas de tratamiento antimicrobiano para *P. aeruginosa* Resistente a Carbapenémicos (RC) en cuadros de Bacteriemia e Infecciones de Vías Urinarias.

▶ OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- 1.- Evaluar los factores de riesgo para muerte.
- 2.- Describir la especto de sensibilidad y resistencia por *P. aeruginosa* aislado en el Hospital Infantil Federico Gómez.
- 3.- Describir la población que tiene infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

IX. HIPÓTESIS

La efectividad del tratamiento en cuadros de infecciones por *P. aeruginosa* RC se ve afectado en pacientes con antecedente de empleo de antibióticos previos, así mismo se verá mayor compromiso en los pacientes que cuenten con historia clínica de inmuno compromiso y compromiso del estado hemodinámico (choque, compromiso de vía ventilatoria, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos). Esto siendo reflejado en el empleo de antibióticos de amplio espectro, así como múltiples esquemas de tratamiento antimicrobiano.

X. MÉTODOS

Estudio unicéntrico descriptivo, cohorte retrospectiva que se realizó en el Hospital Infantil Federico Gómez de la Ciudad de México. Se incluyeron a pacientes de 0 a 17 años de edad ingresados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero 2015 a Diciembre 2018, que presentaran cuadro de Infección de Vías Urinarias y Bacteriemia con aislamiento de *P. aeruginosa* RC.

Criterios de Selección:

Todos los aislamientos por *P. aeruginosa* RC en cuadros de Infección de Vías Urinarias y Bacteriemia.

Criterios de Inclusión:

- Menores de 18 años.
- Pacientes con Infección de Vías Urinarias y Bacteriemia con aislamiento único de *P. aeruginosa* RC.

Criterios de Exclusión:

- Infección polimicrobiana.
- Contaminación de los cultivos.

Criterios de Eliminación:

- Expedientes incompletos.
- No contar con sensibilidad in vitro a carbapenémicos con actividad anti-pseudomonas

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
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
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 = Cefaloporinas de 4ª Generación 2 = Cefalosporinas de 3ª Generación 3 = Quinolonas 4 = Carbapenémicos 5 = Aminoglucósido 6 = Ureidopenicilina 7 = Colistina 8 = Cefalosporinas 2ª generación)
Sitio de Cultivo	Cualitativa, dicotómica	Origen de toma de cultivo	1 = Chorro Medio 2 = Sonda 3 = Hemocultivo
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

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Curación	Cualitativa, dicotómica	Ausencia de signos y síntomas	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.

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 una búsqueda en Archivo Clínico con búsqueda de expedientes de pacientes que presentaran cuadro de Infección de Vías Urinarias y Bacteriemia con aislamiento de *P. aeruginosa* Resistentes a Carbapenémicos (RC) en el periodo de Enero 2015 a Diciembre 2018. Se encontraron un total de 209 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en Infección de Vías Urinarias y Bacteriemias, de los cuales se excluyeron 52 por considerarse como contaminación de cultivos o colonización de sonda urinaria; se eliminaron 10 por no contar con el expediente clínico completo para su análisis.

Se reportaron 147 casos de Infección de Vías Urinarias y Bacteriemia con aislamiento de *P. aeruginosa* RC, 81 casos con Infección de Vías urinarias (55.10%) y 66 Bacteriemia (44.9%). De los cuales 59.18% son del género masculino (87 pacientes) y 40.82% femenino (60 pacientes). El rango de edad desde 4 meses hasta 19 años, edad media de 6 años 8 meses de edad, DE 5.27. Los días de estancia hospitalaria reportados en los pacientes con Infección de Vías Urinarias fue una media de 60.5 días, DE 124.295, p 0.954; en Bacteriemia media 59.41, DE 89.749, p 0.954. El resto de las variables estudiadas dentro de nuestra población se describen a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Características Generales de los Casos

VARIABLES GENERALES	INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS	BACTERIMIA	p
Edad, años (DE)	7 (4.69)	6.4 (5.91)	0.493
Días de Estancia Hospitalaria	60.5 (14.44)	59.4 (11.307)	0.954
Femenino n (%)	29 (35.80)	31 (46.97)	0.171
Comorbilidades	72 (88.89)	62 (93.94)	0.283
Tipo de Comorbilidad n (%)			
- Cardiopatía	5 (6.17)	6 (9.09)	<0.001
- Respiratoria	12 (14.81)	3 (4.55)	
- Sistema Nervioso Central	6 (7.41)	4 (6.06)	
- Renal	31 (38.27)	1 (1.52)	
- Hemato inmnoológica	9 (11.11)	7 (10.61)	
- Malformaciones Congénitas	4 (4.94)	4 (6.06)	
- Gastrointestinal	1 (1.23)	3 (4.55)	
- Metabólica	0	1 (1.52)	
- Cáncer	2 (2.47)	28 (42.42)	
- Reumatológicas	1 (1.23)	3 (4.55)	
- Perinatal	1 (1.23)	0	
- Otras	0	2 (3.03)	
- Ninguna	9 (11.11)	4 (6.06)	
Sitio Cultivo n (%)			
- Chorro Medio	36 (44.44)	NA	<0.001
- Sonda	45 (55.56)	NA	
- Hemocultivo	NA	66 (100)	
Sepsis n (%)	31 (38.27)	61 (92.42)	<0.001
Choque n (%)	6 (7.41)	23 (34.85)	<0.001
Falla Orgánica Múltiple n (%)	0	14 (21.21)	<0.001
Muerte	3 (3.70)	17 (25.76)	<0.001

El principal diagnóstico reportado en nuestro estudio fue Infección de Vías Urinarias reportado en 35 casos de la serie total, representando el 24.14% de nuestra serie, mientras que los de menor presentación fueron Abdomen Agudo, Anemia, Acidosis Tubular Renal, Atresia Esofágica, Atresia intestinal, Cardiopatías no especificadas, Celulitis, Choque Mixto, Comunicación Interventricular, Coccidiomicosis Cerebral, Desnutrición Crónica, Ependimoma, Granulomatosis de Wegener, Hipertensión Arterial pulmonar, Infección por VIH, Infección por Hepatitis, Invaginación Intestinal, Laringomalacia, Leucemia mieloide Aguda, Meduloblastoma, Neutropenia Congénita, Pacientes Previamente Sanos, Neuro infección, Rbdomiosarcoma, Síndrome ce Cerebeloso, Síndrome de Down, Síndrome de Hipoventilación Pulmonar solo reportaron 1 caso, representando 0.69% de la serie total.

Por diagnósticos Infecciosos, el principal diagnóstico reportado fue Urosepsis en 35 de los casos, representando el 23.81% de los casos, mientras que los cuadros de Colitis Neutropénica y Peritonitis sólo reportaron 1 caso, representando 0.68% de la serie. (Gráfico 1).

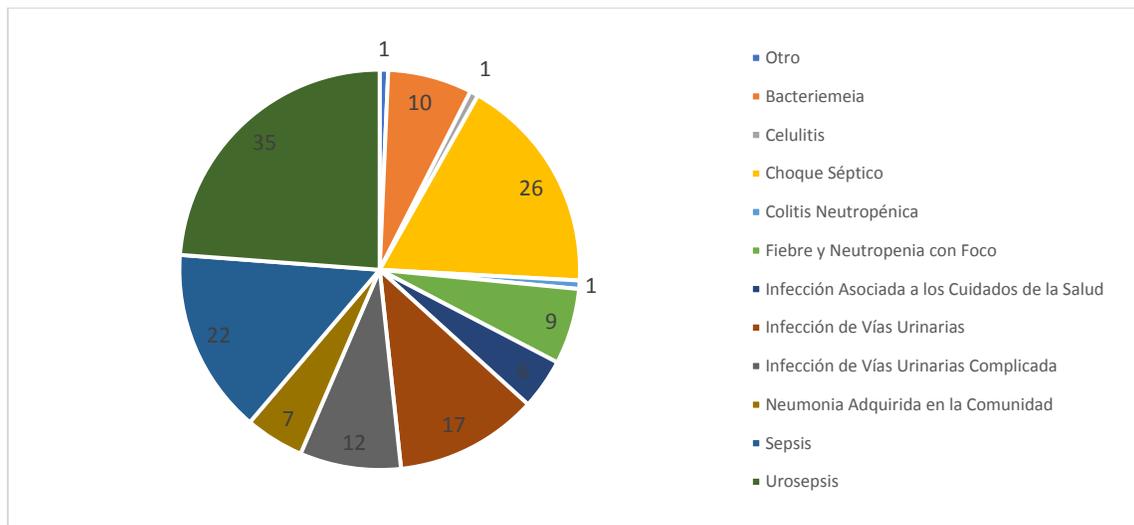


Gráfico 1. Proporción de Diagnósticos Infecciosos

La población de estudio reportó comorbilidades en el 91.16% de los casos (134), siendo la de mayor presentación de tipo Renal en 32 de los casos, 21.77%, mientras que Metabólicas y Perinatales solo se observaron en 1 caso respectivamente, un 1%. (Gráfico 2)

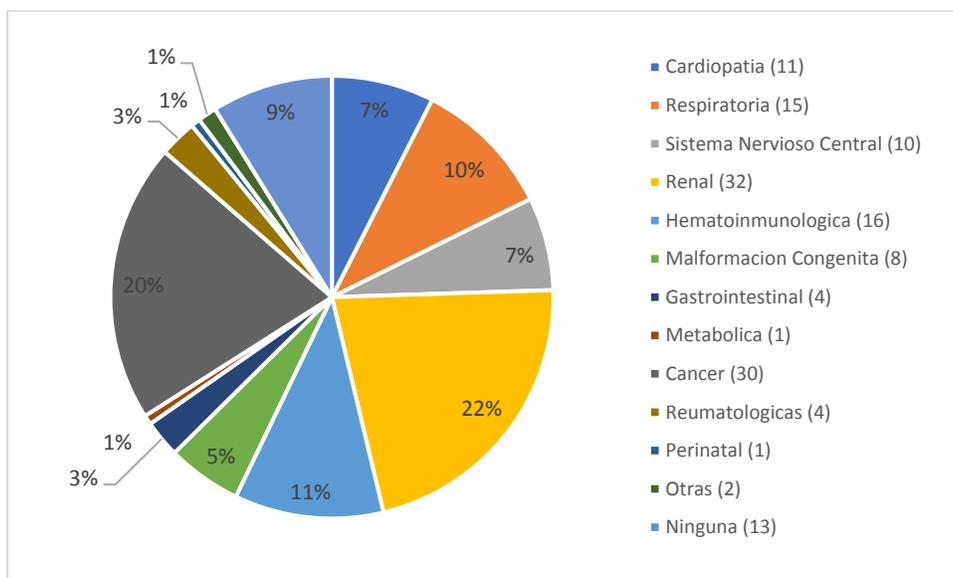
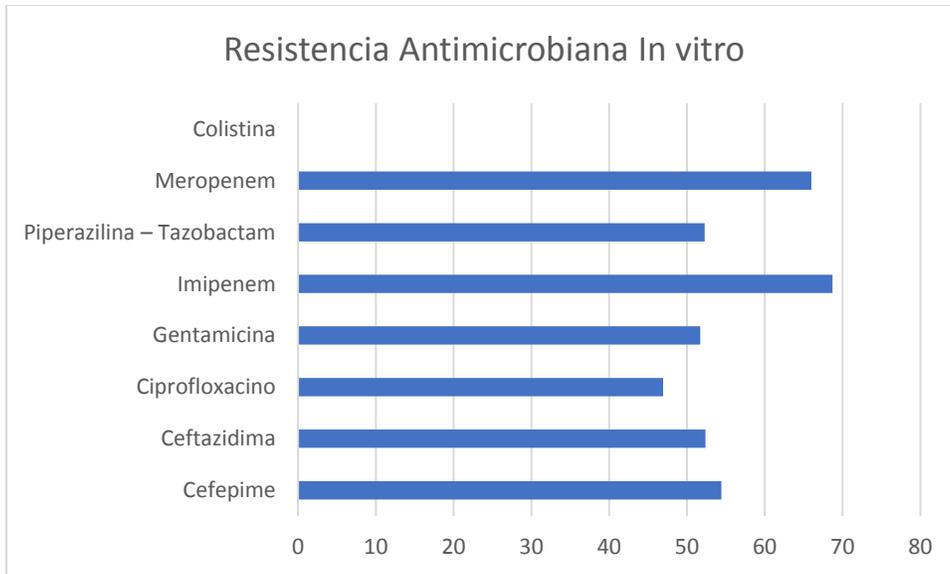


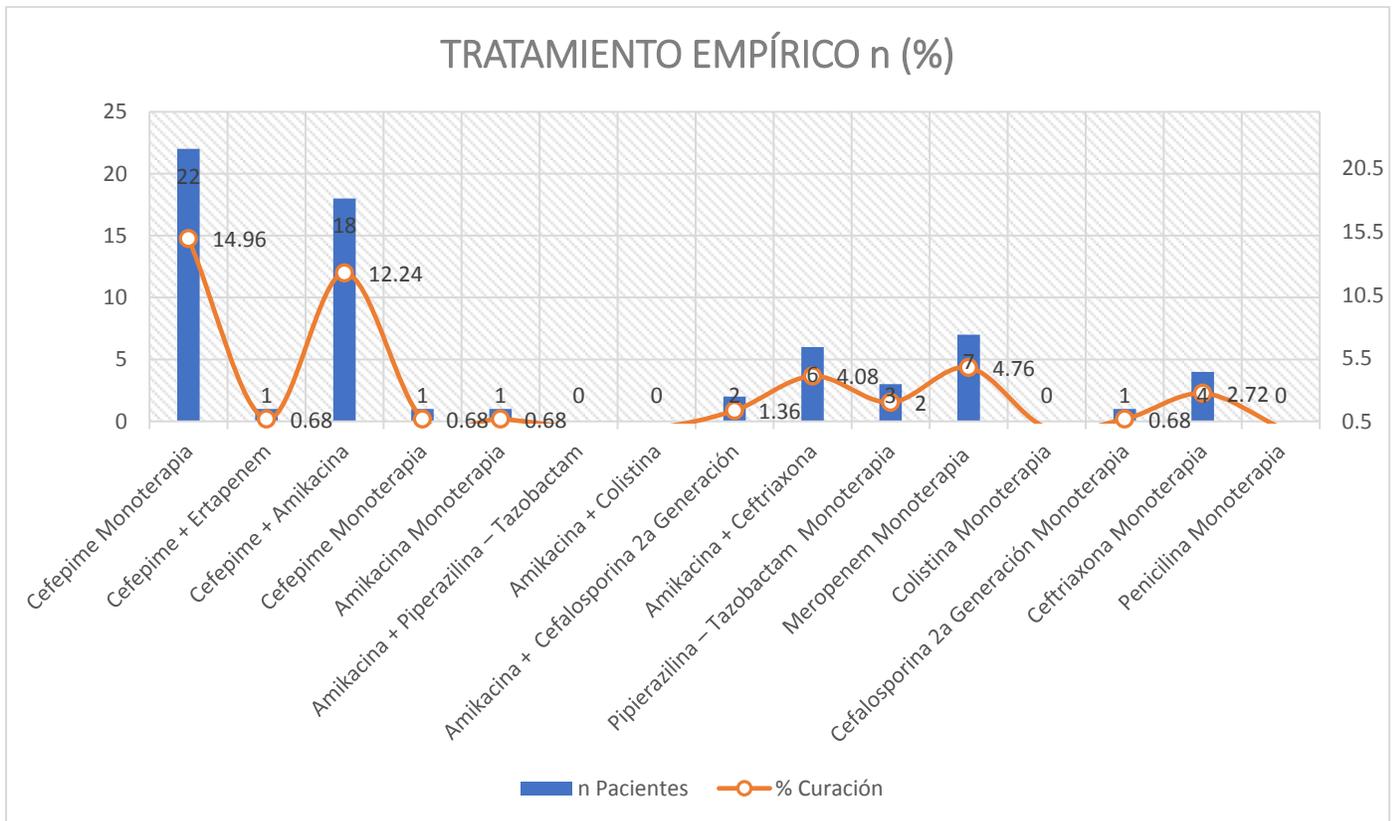
Gráfico 2. Proporción de Diagnósticos Infectológicos

El principal antibiótico previo al cuadro de infección por *Pseudomonas aeruginosa* fue Cefepime reportado en el 30% de los casos (22), posterior Cefalosporinas de 2ª Generación en el 17% (13). El 95.92% tuvo antecedente de monoterapia 30 días previos al aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, 4.08% tratamiento con dos antibióticos y el 2.72% usaron más de 3 antibióticos previos.

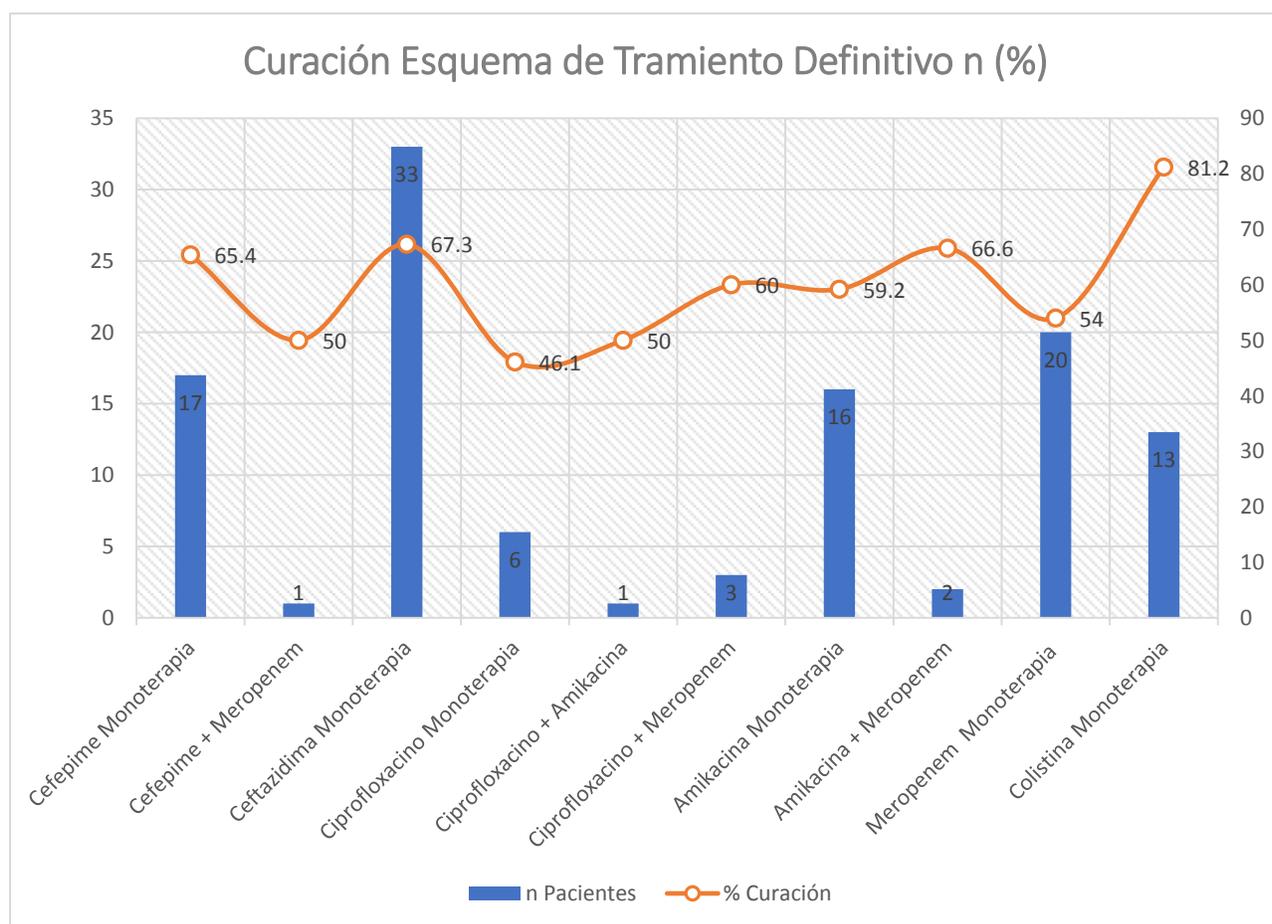
La Gráfico 3 reporta el espectro de resistencia de los antibióticos reportados por parte del departamento de Microbiología del Hospital Infantil de México.



En la Gráfica 4 se reportan los antibióticos empleados como primer esquema de tratamiento usado de manera empírica previo a reporte de sensibilidad de cultivo, así como el porcentaje de curación; consideramos curación a aquellos pacientes que no reportaran sintomatología posterior a completar esquema de tratamiento.



De los 147 pacientes reportados, el 91.15% se inició un segundo esquema antimicrobiano (134), posterior al tratamiento empírico; posteriormente solo el 42.85% (63) requirió un tercer esquema antimicrobiano posterior a reportar falla del segundo esquema definitivo. En la Gráfica 5 se reportan todos los esquemas de tratamiento empleados posterior al reporte de sensibilidad y resistencia in vitro, reportando de igual modo, el porcentaje de curación (ausencia de síntomas) posterior a su uso.



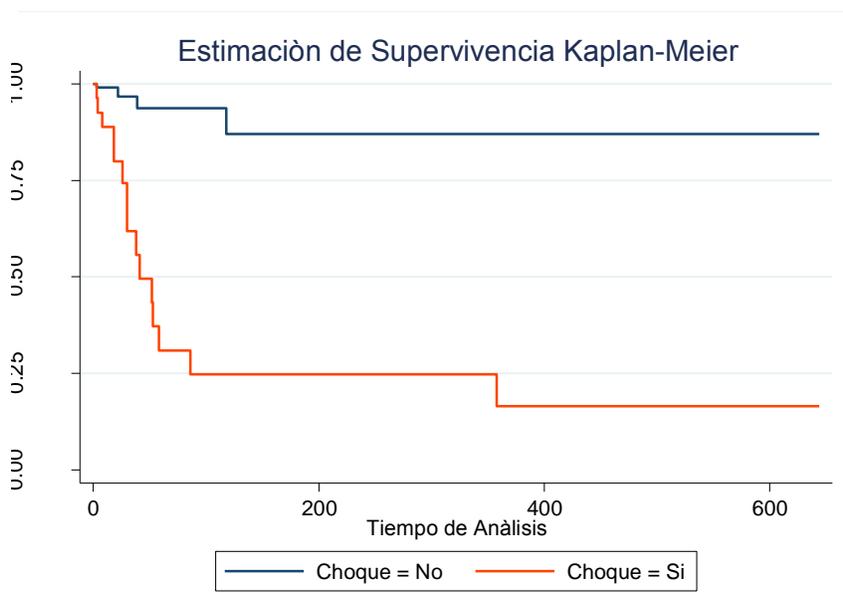
Corroboramos que el principal esquema de tratamiento, con mayor tasa de curación es monoterapia a base de Colistina, reportando un éxito en el 80% de los casos, mientras que esquemas de tratamiento a base de Carbapenémico, Quinolonas y Cefalosporina de 4ª generación + Carbapenémicos; en la población estudiada no muestran tasa de éxito superiores del 40 – 50%.

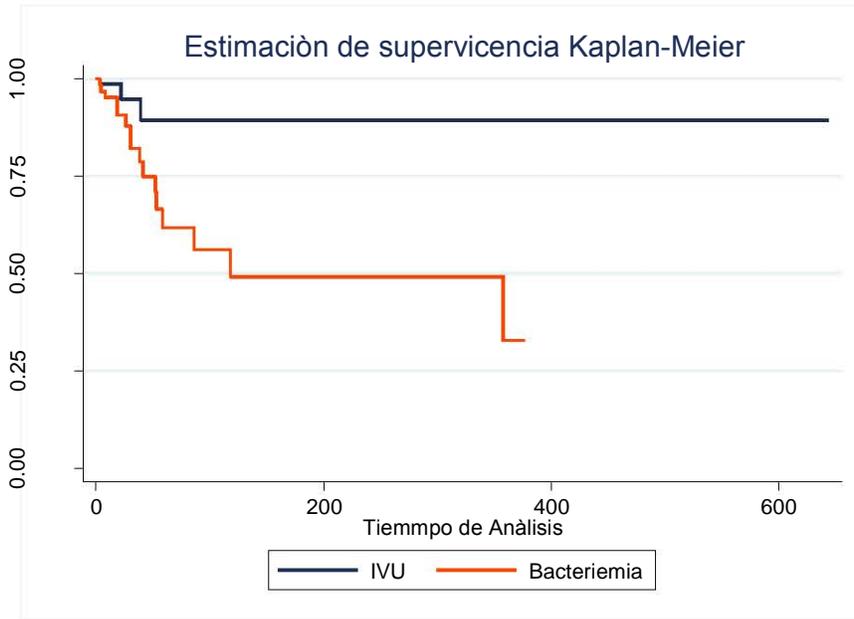
Reportamos los días de tratamiento de cada uno de los esquemas de empleados. Los tres esquemas reportaron como media completar 7 días de tratamiento. El tiempo de curación reportado principalmente fue tras cumplir 14 días en los cuadros de Infección de Vías Urinarias en el 70.37% de los casos, mientras que en cuadros de Bacteriemias en el 50% de los casos; de manera combinada se reportó curación tras cumplir 14 días de tratamiento en el 50.34% de los casos. (Tabla 2).

Tabla 2. Días de Curación IVU y Bacteriemia

TABLA 5. DIAS DE ESQUEMA DE TRATAMIENTO	INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS n (%)	BACTERIEMIA n (%)
Día 7	5 (6.17)	8 (9.09)
Día 14	57 (70.37)	17 (25.76)
Día 30	11 (13.58)	33 (50)
Sin Curación	8 (9.88)	10 (15.15)

Reportamos la supervivencia de los pacientes con cuadro de Infección de Vías urinarias por medio de análisis de Kaplan – Meier, observando mortalidad en pacientes con cuadro de Bacteriemia que en pacientes con IVU. De igual modo el principal factor de riesgo es el antecedente de Choque Séptico, con mayor presentación en aquellos con Choque.





XV. DISCUSIÓN

Este es el prime estudio que busca establecer la efectividad de los esquemas de tratamiento en Infecciones de Vías Urinarias y Bacteriemias secundarias a *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, debido a que este uno de los tópicos de mayor interés actual a nivel mundial, por el incremento de resistencias registradas; tema de interés incluso por parte de la OMS ante el aumento actual de resistencia antimicrobiano.

Tomando como valor de efectividad la presencia de curación posterior a completar esquemas de tratamiento. Así como lo descrito en el estudio de Lamas Ferreiro et al., en el cual no observaron que el uso de tratamiento antibiótico empírico haya demostrado una relación con la curación, cuando se analizó el tratamiento antimicrobiano final, reportaron que el no administrar esquema de tratamiento adecuado es un factor de riesgo independiente de mortalidad a los 30 días. En nuestro estudio de igual manera observamos que no existe una tasa de curación posterior al empleo de tratamiento empírico, reportando tasa de curaciones del 0 hasta 15% dependiendo del esquema empleado; sin embargo, en los casos que se administró el esquema que correlacionaba con la sensibilidad reportada, mostraban mayor tasa de curación, el cual oscila desde 46 – hasta 85% de curación. Sin embargo, de igual modo que Chamot et al, donde observaron que en el 19,4% de los casos el tratamiento antibiótico final no era adecuado después de la prueba de susceptibilidad disponible nuestro estudio revela que no se indican de manera adecuada los esquemas de tratamiento acorde al espectro de sensibilidad adecuada por el laboratorio de Microbiología.

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.⁹ 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. Adicionalmente se mostró que el tratamiento combinado fue más apropiado que la monoterapia. Esto contrasta con lo reportado por nuestro estudio, donde los esquemas a base de monoterapia reportaron tasa de curación mayores que aquellos combinados; es importante destacar que las cepas de *P. aeruginosa* reportan ampliamente distintas modalidades de resistencia antimicrobiana, las cuales varían dependiendo del sitio de estudio, así como en las características de la población estudiada; ocasionando un sesgo no valorado en nuestra población.

Por lo tanto, es importante ajustar siempre el tratamiento prescrito según la respuesta clínica y además tomar en cuenta el patrón de susceptibilidad y la farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos empleados. En nuestro estudio la mayor limitante es la heterogenicidad de los esquemas antimicrobianos que se han prescrito, por lo que no es posible hacer un análisis en este momento de efectividad comparativa. El análisis de supervivencia encontró que las Bacteriemias y el choque predicen muerte, en el análisis de regresión se confirma que estas dos variables son predictores independientes para muerte en niños con infecciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

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 infecciones 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.^{18, 19}

XVI. CONCLUSIONES

Posterior a realizar nuestro estudio y comparar a lo descrito en la literatura; podemos llegar a concluir que el espectro de sensibilidad y resistencia, así como la elección de un esquema adecuado, no puede verse limitada a lo reportado a la literatura; como ya mencionamos, se deben de considerar otros factores como el estado clínico del paciente, así como las condiciones físicas al momento de elección de tratamiento. Como pudimos comprobar, no existió correlación del estado de inmunidad de los pacientes para presentación de infecciones por PAMDR como en un principio habíamos considerado. Sin embargo, las alteraciones del estado hemodinámico del paciente si influyen en las tasas de mortalidad y éxito del tratamiento.

Aunque en nuestro estudio se llego a observar una tasa de curación mayor en paciente con monoterapia a base de Colistina y Cefalosporina de Tercera Generación Antipseudomónica; no consideramos su uso de primera instancia hasta no contar con el esquema de antibiograma adecuado.

En nuestra población mexicana es necesario contar con estudios multicéntricos, así como una mayor regulación de la administración de antibióticos para reducir las tasas de presentación de resistencias antimicrobianas.

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. Se observo limitante en la recolección de datos al no contar con todos los antibióticos reportados por parte del departamento de Microbiología.

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

XVIII. CRONOGRAMA

Actividad	Abril 2018	Mayo-Junio 2018	Julio-Agosto 2018	Septiembre-October 2018	Octubre-Noviembre 2018	Enero-Febrero 2018	Marzo-Abril 2018
Selección del tema	✓						
Planeación		✓					
Elaboración protocolo			✓	✓			
Recolección de datos					✓		
Análisis estadístico						✓	
Conclusiones y redacción						✓	
Presentación final							✓

XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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
2. 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
3. Coppry, M.; Jeanne-Leroyer, 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
4. 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
5. WHO global strategy for containment of Antimicrobial resistance. Switzerland, 2001. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517477
6. 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
7. 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

8. 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
9. Palavutitotai, Nattawan; Jitmuang, Anupop; Tongchai, Sasima; Kiratisin, Pattarachai; Angkasekwinai, Nasikarn; *Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections*; PLOS ONE; Febrero 22, 2018
10. 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
11. Driscoll, James A.; Brody, Steven L.; Kollef, Marin H.; *The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Infections*; Drugs 2007; 67 (3)
12. 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
13. 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.
14. 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
15. 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*; CCDR; Abril 7, 2016; Volume 42-4

16. 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
17. 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
18. 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.
19. 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.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Iniciales _____	Registro _____	ID _____	Hospital _____
_____ Fecha de nacimiento __/__/____		Neonato <input type="checkbox"/>	<2 años <input type="checkbox"/>
Peso al nacimiento ____gr	Edad gestacional ____SDG	Peso actual ____gr	
Fecha de reclutamiento __/__/____			

Fecha de ingreso al hospital __/__/____	Fecha de egreso del 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 Congénita 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 Poliartropatias
11. Endocrinológico Diabetes mellitus Enfermedades tiroideas Otras 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

c. Proceso infeccioso

Fecha de inicio de síntomas de infección

Fecha del diagnóstico clínico

Fecha toma de cultivos

Diagnóstico infeccioso inicial _____

En el caso de la bacteriemia secundaria, diga el origen de la misma

- 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 _____

Tratamiento utilizado

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

*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 __/__/____

e. Desenlaces clínicos

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

Anexar el resultado de Susceptibilidad *in vitro*

Concentración mínima inhibitoria Otro (especificar) _____

Reporte de cultivo:

Sitio de cultivo	Tiempo de positividad	Folio	Fecha de toma	Especie aislada
			--/--/----	
			--/--/----	
			--/--/----	

Perfil de Susceptibilidad (S: SENSIBLE, I: INTERMEDIO, R: RESISTENTE):

CEPA	CAZ	FOX	FEP	PIP/TZP	IPM	MEM	CIP	LEV	AK	CL	OTRO (ESPECIFICAR)

