

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

**BACTERIEMIA POR *Pseudomonas
aeruginosa* EN NIÑOS: ANÁLISIS DE
RESISTENCIA A CARBAPENEMES Y
FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS EN
UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER
NIVEL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO RODRIGUEZ AUAD

**TUTOR:
DRA. CELIA M. ALPUCHE ARANDA**

MEXICO D.F. JULIO 2007



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.

INDICE

Antecedentes

Marco teórico

Planteamiento del problema

Justificación

Objetivos del estudio

Hipótesis

Métodos

Criterios de inclusión, exclusión, eliminación

Diseño y muestreo

Análisis estadístico

Tamaño de muestra

Limitaciones del estudio

Recursos

Resultados

Discusión

Anexo 1

Anexo 2

Referencias bibliográficas

Cronograma de actividades

ANTECEDENTES

La bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* normalmente ocurre en pacientes con enfermedades crónicas donde existe alteración en el mecanismo de defensa como en las enfermedades malignas, inmunodeficiencias, fibrosis quística o en pacientes con quemaduras. La gran mayoría de estas infecciones son nosocomiales.(1) Estos pacientes inmunocomprometidos tienen un elevado índice de mortalidad.(2) La mortalidad asociada a bacteriemias por *P. aeruginosa* varía del 33 al 61% (3) y es una de las bacterias gramnegativas más comunmente aislada en infecciones nosocomiales, especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* en hospitales de Estados Unidos de Norteamérica (EUA) es de 0.4% de los egresos totales y provoca el 10.1% de todas las infecciones nosocomiales (4). En México se reporta dentro de los cinco primeros lugares en la etiología de infecciones nosocomiales. (5)

Durante la década de 1960, cuando *P. aeruginosa* apareció como una causa común de bacteriemia, la mortalidad debida a esta infección era de aproximadamente el 90% debido a la ausencia de antibióticos con actividad antipseudomonas. Sin embargo, con el tiempo la introducción de nuevos antibióticos con actividad antipseudomonas mejoró la respuesta al tratamiento.(6) Dentro de estos, los carbapenemes, introducidos en 1980, han sido frecuentemente usados como última opción en infecciones serias causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes. Desafortunadamente la resistencia a estos antibióticos empezó a emerger desde 1990 y ha sido reportada en bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) alrededor del mundo y con frecuencias que varían según la región. Los BGNNF tienen la virtud de ser multirresistentes lo que limita las opciones terapéuticas, y en particular *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* son los que más se asocian a resistencia a carbapenemes.(7)

En México, en un estudio realizado en pacientes pediátricos por Morales y cols. se observó una resistencia del 35 al 40% de *P. aeruginosa* a carbapenemes.(8) En cuanto a los factores de riesgo para adquirir infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* se han publicado varios estudios(9,10) en pacientes adultos que han analizado este cuadro infeccioso y han identificado los factores intrínsecos y extrínsecos que favorecen su desarrollo en pacientes hospitalizados. En el estudio de Vidal y cols.(9) los factores intrínsecos asociados con mayor frecuencia son la presencia de enfermedades neoplásicas sólidas y hematológicas, infección por el VIH y trasplantes de órganos sólidos. Sin embargo en el estudio realizado por Álvarez-Lerma y cols.(10) se han visto factores extrínsecos asociados con mayor frecuencia, como catéteres vasculares, sonda uretral, sonda nasogástrica, utilización de antibióticos de amplio espectro y ventilación mecánica.

MARCO TEÓRICO

Pseudomonas aeruginosa es un BGNMF, ampliamente distribuido en la naturaleza, que constituye un habitante habitual del suelo, las plantas y el agua (11). Durante los últimos 50 años ha mostrado su potencial como patógeno humano devastador, principalmente en pacientes con graves enfermedades de base y con tratamiento antimicrobiano previo. (12)

P. aeruginosa, se ha convertido en un problema en el ambiente hospitalario, ya que se ha encontrado en una variedad de soluciones líquidas incluyendo desinfectantes, pomadas, jabones, soluciones de irrigación, gotas oftálmicas, solución de diálisis e instrumental. También se ha encontrado en baños de hidroterapia, en equipos de terapia respiratoria como en la superficie de frutas y vegetales crudos; por este motivo individuos profundamente inmunodeprimidos no deberían consumir estos alimentos por el riesgo de colonización intestinal y posterior bacteriemia. (13)

P. aeruginosa se encuentra de forma infrecuente en la flora microbiana de individuos saludables, en estas personas, el tracto gastrointestinal es el sitio más frecuente de colonización, pero otros sitios corporales húmedos pueden estar colonizados como la faringe, mucosa nasal y sitios cutáneos como la región axilar y el periné. La infección se presenta con más frecuencia en pacientes inmunodeprimidos con largos periodos de hospitalización, sometidos a diversas manipulaciones, con antecedentes de infecciones graves y uso previo de antibióticos de amplio espectro. (16) Los sitios de colonización en estos pacientes son los mismos que en los individuos sanos pero también se incluye el tracto respiratorio inferior, principalmente en pacientes intubados.(13)

Las infecciones por *P. aeruginosa* rara vez son adquiridas en la comunidad por pacientes inmunocompetentes; sin embargo, cuando se alteran las barreras normales de la piel y mucosas (heridas, quemaduras, intubación endotraqueal, cateterismo vesical, vías venosas), frente a estados de inmunodepresión (cáncer, SIDA, neutropenia), se reduce la flora bacteriana intestinal que ejerce un efecto protector por el uso de antimicrobianos de amplio espectro, o el paciente es expuesto a reservorios del ambiente hospitalario, puede actuar como patógeno primario. Bajo estas circunstancias, *P. aeruginosa* puede provocar infecciones graves como: bacteriemias, neumonía, infecciones del SNC, infecciones del tracto urinario e infecciones cutáneas en grandes quemados). Estas infecciones, generalmente nosocomiales tienen un curso fulminante y una letalidad extremadamente alta a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado. (14).

No se han identificado signos y síntomas clínicos específicos de las bacteriemias por *P. aeruginosa* cuando se han comparado con las producidas por otros microorganismos. Las manifestaciones clínicas dependen del foco de origen de la infección, que en el ámbito de las UCI corresponde en primer lugar a las infecciones respiratorias, en especial las neumonías relacionadas con ventilación mecánica. (10)

Atendiendo a las posibles respuestas sistémicas de la bacteriemia, según la clasificación de Bone et al, no han existido diferencias en la presentación clínica de esta infección particular, cuando se compara con el resto de bacteriemias por otros microorganismos. Otros estudios que incluyen todos los pacientes ingresados en el hospital han comunicado presencia de shock séptico y/o sepsis grave, relacionada con la bacteriemia, entre el 18 y el 39.8% de los casos. Las complicaciones más frecuentes relacionadas con la bacteriemia han sido insuficiencia renal, insuficiencia hepática, falla multiorgánica y shock.(10)

La importancia de administrar los antibióticos adecuados lo más tempranamente posible ha sido demostrado por Bodey et al (17) en un estudio retrospectivo, donde observan que aquellos pacientes que comenzaron el tratamiento con antibióticos adecuados el mismo día del inicio de la bacteriemia por *P. aeruginosa* tenían mayores índices de curación que aquellos en los que el tratamiento fue más tardío (71% de curación si se inició el día del diagnóstico, 50% cuando fue al día siguiente, 41% en el segundo día y 20% cuando fue el tercer día o más tarde) (10,17).

En los enfermos con neutropenia y en aquellos gravemente enfermos, tanto si se sospecha una sepsis por *P. aeruginosa* como si se confirma su existencia, se recomienda la utilización de dos antibióticos con actividad antipseudomonas, por su potencial actividad sinérgica. (18). *P. aeruginosa* es naturalmente resistente a muchos de los antimicrobianos de uso habitual en la práctica clínica, debido a la barrera de permeabilidad ofrecida por su membrana externa de LPS y a plásmidos de resistencia antimicrobiana, entre otros factores. Las infecciones graves y nosocomiales por *P. aeruginosa* requieren generalmente un tratamiento antimicrobiano asociado con el fin de lograr un mayor efecto bactericida y reducir la aparición de resistencia a ellos. Los antimicrobianos con efecto antipseudomonas comprenden aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), cefalosporinas de 3ª (ceftazidima, cefoperazona) y 4ª generación (cefepime), monobactámicos (aztreonam), carbapenemes (imipenem, meropenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacina) y penicilinas de espectro ampliado (ticarcilina, carbenicilina, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, mezlocilina). Los patrones locales de susceptibilidad deben considerarse en la elección inicial del antimicrobiano, mientras que el estudio de la susceptibilidad de la cepa aislada del enfermo orienta el tratamiento antimicrobiano definitivo. (14)

Dentro de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos se incluyen: capacidad de formar biopelículas, gracias a la producción de alginato (ej: resistencia a beta-lactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas); disminución de la permeabilidad de la membrana externa; bombas de eflujo para múltiples fármacos (aminoglucósidos, imipenem, fluoroquinolonas) y enzimas que modifican los antibacterianos (beta-lactámicos, aminoglucósidos). (14)

Bacterias nosocomiales tienden a ser más resistentes a múltiples antibióticos en comparación con las de origen comunitario. Desarrollo de resistencia ocurre durante la terapia

antimicrobiana y es particularmente bien documentada en monoterapias. Se ha visto que la resistencia a *P. aeruginosa* es multifactorial, con mutaciones a nivel de los genes que codifican las porinas, bombas de flujo, proteínas enlazadoras de penicilinas y betalactamasas cromosomales; contribuyendo todas a la resistencia a beta-lactámicos, carbapenemes, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Además cepas de *P. aeruginosa* pueden contener beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) como metalo-beta-lactamasas que degradan al imipenem.(13,14) En el caso de los carbapenemes la resistencia es mediada con mayor frecuencia por la deficiencia de la proteína OprD. (15)

En EUA se vió una susceptibilidad mayor al 75% con penicilinas con actividad antipseudomonas (piperacilina, piperacilina-tazobactam), aminoglucósidos (tobramicina y amikacina), ciprofloxacino, cefepime, ceftazidime, meropenem e imipenem. Con aztreonam y la fluorquinolona levofloxacino se vió una susceptibilidad del 50 al 80%(13).

Los factores que se han asociado con mortalidad mediante la utilización de análisis univariantes han sido los siguientes: utilización inadecuada de antibióticos (19), tratamiento con monoterapia, enfermedad de base rápidamente fatal o enfermedad de riesgo, foco primario de la bacteriemia en infección respiratoria o infección de la piel o de foco desconocido, presencia de shock o sepsis grave, coagulación intravascular diseminada (CID), evolución hacia fallo multiorgánico, cirugía previa, presencia de metástasis sépticas, adquisición en UCI, leucopenia y neutropenia.(10)

Sobre los factores de mal pronóstico Hilf et al. (20) identificaron como variables independientes la utilización de un único antibiótico en la terapia antimicrobiana, el foco respiratorio como origen de la bacteriemia y la presencia de neutropenia. Bisbe et al. (21) identificaron la presencia de shock séptico, la disminución de neutrófilos (menor a 500/microlitro), la utilización de un tratamiento inadecuado y la presencia de metástasis sépticas. Vidal et al. (9) ha identificado la enfermedad de base últimamente y rápidamente fatal, el foco primario respiratorio, la presencia de cirugía previa y la utilización de antibióticos de forma inadecuado. De la misma manera, el estudio de Álvarez-Lerma et al. (10) encontró como factores que influyen de forma independiente en la mortalidad global al foco primario pulmonar y la presentación en forma de sepsis grave o shock séptico. En México en un estudio realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel, los factores asociados a mortalidad en bacteriemias por *P. aeruginosa* fueron: neutropenia menor a 200 células, presencia de shock séptico, valores de lactato mayores de 2mmol/L y haber recibido una terapia antibiótica inapropiada. (8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pseudomonas aeruginosa es esencialmente un patógeno intrahospitalario, con alta letalidad. La mortalidad asociada a bacteriemias varía de 33 a 61% y es una de las bacterias gramnegativas más comúnmente aislada en infecciones nosocomiales.(8) Se ha observado que las infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes se han incrementado en los últimos años, haciendo difícil su manejo por la poca cantidad de antibióticos contra este germen; además de adquirir rápidamente resistencia a los antibióticos durante el tratamiento. En hospitales pediátricos de nuestro país no se conoce la epidemiología clínica, como los factores asociados a bacteriemias por *P. aeruginosa* ni la prevalencia de resistencia a carbapenemes, lo que dificulta aún más el manejo de esta infección.

JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios que analicen las bacteriemias debidas a *P. aeruginosa* y los que han sido publicados incluyen todos los casos identificados en el hospital, donde se mezclan una gran variedad de pacientes, con enfermedades de base y factores de riesgo muy diferentes y sin confirmación de los perfiles de sensibilidad antimicrobiana bajo una misma técnica y en las mismas condiciones para poder comparar. (10) Cabe destacar que no existen estudios previos en niños en Latinoamérica.(8)

En México no existe información sobre factores asociados a infecciones nosocomiales y características de diseminación de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemes y por lo tanto tampoco contamos con información sobre la frecuencia, factores de riesgo y epidemiología de estas cepas en nuestros hospitales pediátricos.

OBJETIVOS

1. Describir los factores predisponentes para bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), como la frecuencia de aislamiento, epidemiología clínica y factores clínicos asociados.
2. Identificar la frecuencia de resistencia a carbapenemes en *Pseudomonas aeruginosa* en el HIMFG.

HIPÓTESIS

1. La presencia de *Pseudomonas aeruginosa* como causa de infecciones nosocomiales está en relación a factores de riesgo semejantes a los descritos en la literatura internacional para pacientes adultos, como ser: uso previo de antibióticos, estancia prolongada, cirugía previa, inmunocompromiso, presencia de catéteres, nutrición parenteral total (NPT), área específica del hospital como Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) entre otros.
2. La resistencia a carbapenemes de *Pseudomonas aeruginosa* causantes de infecciones nosocomiales en el HIMFG de nuestro país está por encima del 15%, esta resistencia se asocia a alta resistencia (>20%) a otros antibióticos (multirresistentes).

MÉTODOS

Criterios de inclusión

Aislamientos bacterianos causantes de infecciones por *P. aeruginosa* (hemocultivos) en pacientes de 0 a 18 años que contaban con expediente clínico completo y con la cepa almacenada en el cepario.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los casos en los que no se pudo completar la información requerida para el análisis descriptivo o que no se pudo recuperar la cepa.

Criterios de eliminación

Hemocultivos positivos con expediente completo en los que no se realizó análisis de sensibilidad y resistencia.

DISEÑO Y MUESTREO

Se realizó un estudio retrospectivo donde se identificaron todos los hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes internados en el HIMFG durante el periodo del 01 de Enero de 2001 al 12 de Enero de 2007. Se identificaron 150 hemocultivos positivos de los cuales se incluyeron en el estudio sólo 88.

Los expedientes clínicos de los casos identificados fueron revisados por medio de un cuestionario (Anexo 1), obteniendo datos demográficos, lugar de internación del paciente, tiempo de estancia hospitalaria, enfermedad subyacente o de base, biometría hemática, sitio de origen de la infección, procedimientos invasivos, uso previo de antibióticos y mortalidad asociada a infección.

Infección de la comunidad como nosocomial fue definida como la presencia de hemocultivo positivo obtenido antes o después de las 72 horas del ingreso del paciente al hospital respectivamente.

El uso previo de antibióticos fue dividido en dos grupos: aquellos pacientes con tratamiento antibiótico por 14 días antes de la bacteriemia por *P aeruginosa* y aquellos con tratamiento desde los 15 a los 30 días.

Los datos obtenidos de la biometría hemática fueron: a) número de leucocitos totales, b) número de neutrófilos totales y c) recuento plaquetario.

Se definió como muerte asociada a infección a la defunción ocurrida en los siguientes 30 días desde la fecha del aislamiento de *P. aeruginosa* en el hemocultivo.

Aislamiento microbiológico. De la lista de pacientes con hemocultivos positivos, se obtuvo de cada uno de ellos la cepa del cepario del HIMFG. Para su estudio e identificación las cepas se sembraron en agar MacConkey, incubándose durante 24 hr a 37°C. El estudio de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas se realizó para los siguientes antibióticos: amikacina, aztreonam, ceftazidima, carbenicilina, ciprofloxacino, cefepime, gatifloxacino, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, tobramicina, ticarcilina/clavulánico y piperacilina/tazobactam de acuerdo a las nuevas recomendaciones para ensayos de sensibilidad a los antimicrobianos del CLSI M100-S15 (Clinical and Laboratory Standards Institute)

Las cepas fueron consideradas susceptibles (S), de susceptibilidad intermedia (I) o resistentes (R), de acuerdo a patrones de interpretación de concentración inhibitoria mínima (CIM) del CLSI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado por medio del paquete computarizado SPSS (Versión 14.0). Para la comparación de proporciones de variables nominales, se utilizó una aproximación normal de la prueba de chi-cuadrado para analizar las diferencias entre dos proporciones y la prueba de chi-cuadrado para la comparación de más de dos proporciones, considerando un nivel de significancia de 0,05 (Anexo 2). Asimismo, una $P < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

TAMAÑO DE MUESTRA

El presente trabajo se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de la Ciudad de México D.F. Para el estudio, se encontraron 150 hemocultivos en total, de los cuales se trabajó con un número de 88 por presentar información completa.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser la mayoría de los individuos pacientes con enfermedades oncológicas, muchos de ellos acuden al hospital con frecuencia para recibir quimioterapia, para revisión, toma muestras de laboratorio, etc; por lo que no se puede definir con exactitud los casos comunitarios de los nosocomiales.

RECURSOS

Materiales

- Expedientes clínicos, cuestionarios, cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, medios de cultivo (McConkey), discos para sensibilidad y resistencia y computadoras.

RESULTADOS

Durante el periodo de Enero de 2001 a Enero de 2007, se identificaron 150 hemocultivos positivos para *P. aeruginosa* de pacientes hospitalizados en el HIMFG durante ese periodo, de todos estos hemocultivos fueron eliminados para el estudio 62 por no cumplir con los criterios de inclusión mencionados.

Cuarenta y seis pacientes eran del sexo masculino y cuarenta y dos fueron del sexo femenino. La edad promedio al momento del aislamiento del hemocultivo fue de 5.6 años. Las enfermedades o situaciones patológicas de base fueron uso de quimioterapia (42%), tumor sólido (26%), herida cutánea (25%), cirugía abdominal (22%), cáncer hematológico (19%) y otros desórdenes (incluyendo colitis neutropénica, sepsis neonatal, entre otros) (Tabla 1). Cincuenta y dos pacientes usaron antibióticos dos semanas previas a la bacteriemia; de estos el 12% fueron carbapenemes. Sólo 6 pacientes (7%) recibieron antibióticos de dos a cuatro semanas antes del aislamiento.

Las infecciones y/o situaciones que presentaban los pacientes durante la bacteriemia fueron: neumonía en 35 pacientes (40%), 16 pacientes (18%) tuvieron catéter central, 10 pacientes (11%) tuvieron gastroenteritis, 7 pacientes (8%) infección en piel y en 21 pacientes (24%) no se encontró un foco infeccioso y/o evento asociado a la bacteriemia.

Cincuenta y cuatro pacientes (61%) tuvieron uno o más procedimientos invasivos (catéter, intubación y/o procedimiento quirúrgico) contra 34 pacientes (39%) quienes no tuvieron ningún procedimiento invasivo previo a la bacteriemia.

De todos los hemocultivos, el 65% fueron hemocultivos periféricos, 13% hemocultivos centrales y 12% fueron tanto periféricos como centrales.

Tabla 1. Características de los 88 pacientes hospitalizados en quienes se aisló *P. aeruginosa*

Edad	Promedio 5.6 años (0 a 18 años)	
Sexo	Masculino 46	Femenino 42
Condición predisponente:	N. pacientes	
Quimioterapia	37	
Tumor sólido	23	
Herida cutánea	22	
Cáncer hematológico	17	
Cirugía abdominal	19	
Colitis neutropénica	12	
Sepsis neonatal	11	
Enfermedad hematológica	9	
Uso de Inmunosupresores	5	

Cardiopatía	4
SIDA	2
Fibrosis quística	2
Neumopatía	2
Inmunodeficiencia primaria	2
Trasplante	1

Días hospitalización: Promedio 39 días.

Infección nosocomial: 61 pacientes

De las salas del hospital (Tabla 2.), Urgencias fue el sitio donde se aisló con más frecuencia *P. aeruginosa* con 22 pacientes (25%), seguidos por las salas de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con 11 pacientes (12%).

Tabla 2. Origen de las 88 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en el HIMFG

Servicio	Hemocultivo
Urgencias	22
UCIN	11
UTIP	11
Pediatría 1	9
Pediatría 3	6
Oncología	5
Cirugía General	5
Pediatría 2	5
UTQ	5
Pediatría 4	4
Terapia de Urgencias	3
Terapia Intermedia	1
Hematología	1
Total	88

UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UTIP = Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

UTQ = Unidad de Terapia Quirúrgica

El promedio de días de estancia hospitalaria de los pacientes fue de 39 días.

De todos los pacientes, cuarenta (45%) tenían alguna patología oncológica y de estos, sólo 11 (24%) no tenían neutropenia.

Infecciones nosocomiales fueron encontradas en 61 pacientes (69%) frente a 27 (31%) de origen de la comunidad.

De todos los pacientes estudiados, 38 (43%) fallecieron y de estos pacientes fallecidos 25 (66%) se asoció su defunción a bacteriemia por *P. aeruginosa*.

Tabla 3. Porcentajes de susceptibilidad de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* frente a 14 antimicrobianos

Antimicrobiano	Susceptibles		Cepas Susceptibilidad Resistentes			
	N.	%	Intermedia			
	N.	%	N.	%	N.	%
Amikacina (AN)	75	85.2	2	2.2	11	12.5

Aztreonam (ATM)	83	94.3	2	2.2	3	3.4
Ceftazidima (CAZ)	83	94.3	-	-	5	5.6
Carbenicilina (CB)	66	75	1	1.1	21	23.8
Ciprofloxacino (CIP)	85	96.5	1	1.1	2	2.2
Cefepime (FEP)	86	97.7	-	-	2	2.2
Gatifloxacino (GAT)	84	95.4	-	-	4	4.5
Gentamicina (GM)	76	86.3	2	2.2	10	11.3
Imipenem (IPM)	62	70.4	-	-	26	29.5
Levofloxacino (LVX)	85	96.5	-	-	3	3.4
Meropenem (MEM)	63	71.5	3	3.4	22	25
Tobramicina (NN)	73	82.9	-	-	15	17
Ticarcilina/ Clavulánico(TIM)	83	94.3	-	-	5	5.6
Piperacilina/ tazobactam (TZP)	84	95.4	-	-	4	4.5

En cuanto a la resistencia antimicrobiana se vió una resistencia del 29.5% para imipenem y 25% para meropenem, siendo ambos los antimicrobianos con mayor resistencia a *P. aeruginosa*, como se observa en la Tabla 3.

Finalmente en la Tabla 4. se puede apreciar la tasa de mortalidad en pacientes pediátricos que presentaron bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, según diferentes características clínicas. Se observa una mayor tasa de mortalidad (56%) en pacientes comprendidos entre 7 y 12 años, aunque las tasas de defunción en niños entre 0 y 3 años, y entre 12 y 18 años también son altas y sobrepasan el 40%, además estas diferencias no han alcanzado una significancia estadística, por lo que no se puede establecer una diferencia significativa entre grupos etáreos.

El sexo femenino es el que presenta mayor mortalidad con un 88% no muy alejada en relación al sexo masculino que tiene un 83%, siendo esta diferencia no significativa.

Tabla 4: Tasa de mortalidad en pacientes pediátricos con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, según características clínicas

Variables	Total Nº	Nº Defunciones	Tasa de mortalidad (%)	P
Total pacientes	88	38	43,2	
Grupo Etáreo (Edad)				
0 - 1 año	27	11	40,7	NS
1 - 3 años	13	6	46,2	
3 - 7 años	17	5	29,4	
7 - 12 años	16	9	56,3	
12 - 18 años	15	7	46,7	
Sexo				
Femenino	42	37	88,1	NS
Masculino	46	38	82,6	

Resistencia a Carbapenemes

Resistentes	27	12	44,4	NS
No resistentes	61	26	42,6	
Tipo de infección				
Nosocomial	61	26	42,6	NS
Comunidad	27	12	44,4	
Enfermedades de Base				
Quimioterapia	37	14	37,8	NS
Tumor sólido	23	6	26,1	
Herida Cutánea	22	13	59,1	
Cirugía abdominal	19	8	42,1	
Cáncer hematológico	17	8	47,1	
Colitis neutropénica	12	7	58,3	
Sala				
Urgencias	22	11	50,0	NS
UTIP	11	6	54,5	
UCIN	11	6	54,5	
PED 1 al 4	24	9	37,5	
Otras salas	20	6	30,0	
Enfermedades de sitio				
Neumonía	35	15	42,9	NS
Catéter Central	16	7	43,8	
Gastroenteritis	10	8	80,0	
Ninguna	21	7	33,3	
Sepsis Abdominal	11	5	45,5	
Otros	13	6	46,2	
Tratamiento invasivo				
Catéter	37	18	48,6	NS
Intubación	23	13	56,5	
Proc. Quirúrgico	17	8	47,1	

NS: No significativo

La tasa de mortalidad en pacientes resistentes y no resistentes a carbapenemes fue de 44% y 43% respectivamente, sin presentar una diferencia significativa. De la misma manera, no existe diferencia estadística entre las tasas de mortalidad en pacientes con infecciones nosocomiales frente a aquellos con infecciones originadas en la comunidad.

La tasa de mortalidad fue mayor en pacientes que presentaron herida cutánea (59%) y colitis neutropénica (58%) como enfermedades de base, seguidos de cáncer hematólogo (47%) y cirugía abdominal (42%).

Se observa una mayor tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados en las salas de Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), en

ambos casos la tasa de defunción fue de 55%, mientras que en la sala de Urgencias, la tasa de defunción alcanzó el 50%.

El 80% de los pacientes que presentaron gastroenteritis durante la bacteriemia fallecieron, siendo la enfermedad más letal de origen de la infección. Mientras que en los casos de sepsis abdominal, catéter central y neumonía, fallecieron el 45%, 44% y 43% respectivamente. Por otro lado, de los pacientes que recibieron algún tratamiento invasivo, se observa que la mayor tasa de mortalidad se presentó en los que recibieron intubación (57%), aunque no existe una diferencia significativa con las tasa de mortalidad en pacientes que utilizaron catéter (49%) o se sometieron a procedimientos quirúrgicos (47%).

En general, ninguna de las variables analizadas en la Tabla 4 ha sido identificada como factor de riesgo estadísticamente significativo para explicar la tasa de mortalidad en pacientes pediátricos con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*.

Finalmente, se realizó un análisis de regresión múltiple con una regresión logística multinomial considerando las defunciones como variable dicotómica dependiente. Este análisis reveló solamente una correlación significativa con la presencia de gastroenteritis y cáncer hematológico para explicar las defunciones en pacientes con *P. aeruginosa*.

DISCUSIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno que se ha asociado a una elevada mortalidad sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. En este contexto, el incremento emergente de cepas resistentes a antimicrobianos es un problema mayor en la práctica clínica. De ahí la importancia de conocer los patrones de susceptibilidad locales de *P. aeruginosa*.(14) Se han realizado estudios (10) en pacientes adultos sobre los factores de riesgo y factores pronósticos para bacteriemia por este germen, sin embargo en la población pediátrica son pocos los estudios encontrados.

En este estudio las infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* se asociaron a una hospitalización prolongada, lo cual está en concordancia con lo descrito en la literatura (22). Lo anterior puede explicarse porque la mayor estadía en un ambiente hospitalario prolonga la exposición del paciente a microorganismos como *P. aeruginosa* y, por otro lado, la interurrencia de una infección intrahospitalaria obliga a la mantención de la hospitalización hasta su resolución. En el presente estudio se ha visto que la infección por este germen afecta a todos los grupos etáreos por igual con ligero predominio en niños entre 0 y 1 año. Asimismo, la presencia de *P. aeruginosa* ha predominado en pacientes con enfermedades oncológicas, heridas cutáneas y procedimientos quirúrgicos.

La infección más frecuentemente vista durante el aislamiento del germen fue neumonía, aunque no se puede catalogar como foco primario ya que muchos pacientes presentaban otros sitios infecciosos probables de origen de la infección como gastroenteritis, catéteres, etc. Sin embargo la infección pulmonar sigue siendo el foco infeccioso más frecuente encontrado en infecciones nosocomiales que se asocian a bacteriemia por *P. aeruginosa*. En el estudio de Vidal et al se ha visto que el foco primario pulmonar fue uno de los más frecuentes y que se asoció a una elevada mortalidad (9). Sin embargo en el presente estudio, la presencia de gastroenteritis se asoció a una elevada mortalidad.

Es conocido también que la invasión microbiana es favorecida por la ruptura de las barreras de defensa del organismo por cirugía, catéteres, sondas vesicales o nasogástricas, intubación orotraqueal y/o traqueostomía. En el presente estudio se observó que en 61% de los casos se realizó algún procedimiento invasivo, siendo el más frecuente el uso de catéteres centrales seguida de intubación orotraqueal.

En cuanto a la resistencia antimicrobiana, llama la atención la elevada resistencia a carbapenemes, con elevada sensibilidad para cefalosporinas de tercera y cuarta generación. En el estudio realizado por Morales et al en niños mexicanos, se observó igualmente una elevada resistencia a carbapenemes (35 a 40%) (8). A diferencia de lo que sucede en otros países, no se ha observado en las cepas estudiadas multiresistencia, motivo por el cual se debe realizar futuras investigaciones para conocer la causa de esta baja susceptibilidad a carbapenemes, como para saber el tipo de resistencia en nuestro medio. En un estudio chileno se observó una resistencia del 25% de *P. aeruginosa* a carbapenemes (14), muy similar a lo observado en nuestro estudio. Por lo tanto, la recomendación de usar un betalactámico con

acción antipseudomonas y un aminoglucósido en pacientes neutropénicos febriles debería seguir siendo la indicación habitual en nuestro medio, así como también lo demostró Fergie et al., en su estudio (4).

La elección del antimicrobiano apropiado es de vital importancia en las infecciones graves por *P. aeruginosa*. Conocer a qué antimicrobianos son susceptibles con mayor frecuencia las cepas en cada institución, es fundamental para la elección del tratamiento empírico inicial, ya que los cultivos con estudio de susceptibilidad estarán disponibles recién a las 48-72 horas de incubación. Por otro lado, un tratamiento acertado puede acortar los tiempos de hospitalización.

En nuestro estudio, de los 88 pacientes estudiados, fallecieron 38 (43%) y de estos, un 66% se asoció a bacteriemia por *P. aeruginosa*. Sin embargo en el estudio realizado también en pacientes pediátricos por Grisaro et al.,(2) la mortalidad global fue menor (14 de 70), aunque en otros estudios se ha observado mayores rangos de mortalidad que van desde el 38 al 50%.(2). También se han estudiado los factores asociados a mortalidad; en el estudio realizado por Morales et al en nuestro hospital se asociaron los siguientes: tener shock séptico, valores de lactato mayores de 2mmol/L y haber recibido una terapia antibiótica previa. (8).

En lo referente a la condición predisponente para bacteriemias por *P. aeruginosa*, se ha observado que los padecimientos oncológicos (Tabla 2.) siguen siendo los más importantes, ya que se asocian a otros factores de riesgo como quimioterapia, neutropenia, procedimientos invasivos y mayor estancia hospitalaria. Aunque se observó que existieron más casos nosocomiales que comunitarios, estos últimos no se pudieron determinar con precisión ya que muchos de estos pacientes acuden con frecuencia al hospital para estudios de laboratorio, revisión y/o quimioterapia, lo que dificulta categorizar a las infecciones que estos pacientes presentan como de la comunidad. Sin embargo, llama la atención también en el presente estudio el mayor aislamiento de las cepas en el servicio de Urgencias (Tabla 3.), lo que haría sospechar de un aumento en las infecciones de la comunidad. Sin embargo, por lo explicado anteriormente, esto no se puede precisar con los datos obtenidos. En un estudio realizado en Taiwán por Yhu-Chering et al.,se observó que la sepsis adquirida en la comunidad por *P. aeruginosa* en niños previamente sanos, no es rara, sobre todo en climas cálidos, y en niños que de forma súbita presentan fiebre y diarrea que asemejan un cuadro séptico.(1)

Creemos que este estudio puede servir de valiosa referencia para ayudar a la toma de decisiones racionales sobre el uso de los antimicrobianos en la práctica clínica diaria, basadas en un mejor conocimiento de la realidad microbiológica local. Así como para tratar de prevenir en lo posible los factores clínicos asociados a bacteriemias por *P. aeruginosa*, que en nuestro hospital y por las características de los pacientes atendidos se asocia a una elevada mortalidad.

ANEXO 1

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO
(ANEXO I)**

INFORMACIÓN GENERAL. Anote o circule la información solicitada En caso de que alguna información no esté disponible, anote ND en el espacio correspondiente.							
Nombre del paciente:							
1. Caso No.		2. No. de Expediente Hospitalario		3. Fecha de Diagnóstico de la Infección			
					dd	mm	Aaaa
4. Edad		5. Género	Mas	Fem	6. Estancia hospitalaria		
7. Sala o servicio				8. Defunción		Si	No
8. Fecha de Ingreso							

ENFERMEDAD SUBYACENTE. Señale con una X todas las opciones que apliquen.							
9. Tumor sólido		16. VIH/SIDA			23. Uso de esteroides		
10. Bacteriemia		17. Cáncer hematológico			24. Otros Inmunosupresores		
11. Cardiopatía		18. Inmunodeficiencia congénita			25. Uso de antibióticos previos (anotar abajo)		
12. Trasplante		19. Colitis neutropénica			26. Cirugía abdominal		
13. Sepsis neonatal		20. Fibrosis quística			27. Neurocirugía		
14. Quimioterapia		21. Mucositis			28. Nefropatía		
15. NPT		22. Herida cutánea			29. Enf. Hematológicas		

SITIO DE ORIGEN DE LA INFECCIÓN Señale con una X.							
30. Bacteriemia		34. Neumonía			37. Peritonitis primaria		
31. Infecc. Vías Urinarias		35. Sepsis abdominal			38. Peritonitis asociada a diálisis		
32. LCR (ventriculo. stomía)		36. LCR (punción lumbar)			39. Líquido pleural		
33. Otros							

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS Señale con una X.							
Si	No	Especifique					
Tiempo de permanencia							
Laboratorio: BH previa a infección por P. aeruginosa:							
Leucocitos.....Segmentados.....Bandas.....Monocitos.....							
Linfocitos.....Plaquetas.....Neutrófilos totales.....							

ANTIBIÓTICOS							
Uso de Antibióticos (2 semanas previas)				Uso de Antibióticos (4 semanas previas)			
a) Carbapenemes				a) Carbapenemes			
b) Cualquier Betalactámico				b) Cualquier Betalactámico			
c) Betalactámicos de espectro extendido				c) Betalactámicos de espectro extendido			

ANEXO 2

Análisis Estadístico de Diferencia de Proporciones

Comparación de dos Proporciones

Se utiliza una aproximación normal de la prueba de chi-cuadrado:

$$Z_c = \frac{|p_1 - p_2| - \frac{1}{2} (1/n_1 + 1/n_2)}{(p^*q'/n_1 + p^*q'/n_2)^{1/2}}$$

Donde:

$$p' = \frac{X_1 + X_2}{n_1 + n_2} \quad q' = 1 - p'$$

n_1 : Número total de datos en la muestra 1

n_2 : Número total de datos en la muestra 2

X_1 : Número de datos con las características buscadas en la muestra 1

X_2 : Número de datos con las características buscadas en la muestra 2

p_1 : Proporción de datos con las características buscadas del total de la muestra 1

p_2 : Proporción de datos con las características buscadas del total de la muestra 2

Si $|Z_c| > Z_{0.05(2)} = 1.960$ entonces rechazamos $H_0 : p_1 = p_2$

Comparación de más de dos Proporciones

Se utiliza la prueba de chi-cuadrado:

$$\chi^2 = \sum \frac{(X_i - n_i * p')^2}{n_i * p' * q'}$$

Donde:

$$p' = \sum X_i / \sum n_i \quad q' = 1 - p'$$

$$v = k - 1$$

n_i : Número total de datos en la muestra i

X_i : Número de datos con las características buscadas en la muestra i

v : grados de libertad

k : Número de proporciones

Si $|\chi^2| > \chi^2_{0.05(v)}$ entonces rechazamos $H_0 : p_1 = p_2 = p_3 \dots = p_k$

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Huang Y, Lin T, Wang Ch. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. *Pediatr Infect Dis J*, 2002;21:1049-52
2. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, Berger et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:959-63
3. Aliaga L, Mediavilla D, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *P. aeruginosa* bacteriemia. *Clin Med Microbiol*. 2002;51:615-9
4. Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC. *P. aeruginosa* bacteriemia in immunocompromised children: analysis of factors associated with poor outcome. *Clin Infect Dis*. 1994; 18:390-4.
5. Infecciones nosocomiales, Dirección General de Salud Pública de México; 2004. Vol.41.
6. Cheol-In K, Sung-Han K, Hong-Bin K. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk factors for mortality and influence of delayed receipt effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:745-751.
7. Gladstone P, Rajendran P, Brahmadathan K. Incidence of carbapenem resistant nonfermenting gram negative bacilli from patients with respiratory infection in the intensive care units. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2005; 23(3):189-91.
8. Morales J, Andrade J. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 2006; Vol.63 (5):291-300.
9. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martínez JA, Marco F, Casals C et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med* 1996; 156:2121-2126.
10. Álvarez-Lerma, F, Pavesi M, Calizaya M, Vales J, Palomar M. Factores de riesgo y factores pronósticos de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes ingresados en servicios de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)* 2001; 117:721-726.
11. Doggett, D. Microbiology of *Pseudomonas aeruginosa*. En: Doggett D. (Ed). *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical manifestations of infection and current therapy. Academic Press. New York 1979;1-7.
12. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E et al. *Pseudomonas aeruginosa*: estudio multicéntrico en 136 hospitales españoles. *Rev Esp Quimioterap*. Marzo 2003, Vol.16(1):41-52.
13. Murray P, Baron E, Jorgensen J, Pfaller M, Tenover F, Tenover R. (2003) *Manual of Clinical Microbiology* (719-728). USA. 8th edition.
14. Zambrano A, Herrera N. Susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en el laboratorio del Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán de Antofagasta, Chile. *Rev Chil Infect* 2004; (2): 117-124.
15. Pai H, Kim J, Kim J, Lee J, Choe K, Gotoh N. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Feb. 2001, p. 480-484.
16. Gómez J, Alcántara M, Simarro E, Martínez B et al. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiología, clínica y tratamiento. Estudio prospectivo de siete años. *Rev Esp Quimioterap*, Diciembre 2002; Vol 15(4): 360-365.

17. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective análisis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985; 145: 1621-1629.
18. Klastersky J, Mennier-Carpentier F, Prevost JM. Significance of antimicrobial synergism for the outcome of gram-negative sepsis. Am J Med Sci 1977; 273:157.
19. Fick MR, Cluff LE. Pseudomonas bacteremia. Review of 108 cases. Am J Med 1976; 60:501-506.
20. Hilf M, Yu V, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Murder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med 1989; 87: 540-546.
21. Bisabe J, Gatell JM, Puig J, Mallolas J, Martinez JA, Jimenez de Anta MT et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: univariate and multivariate analysis of factors influencing the prognosis in 133 episodes. Rev Infect Dis 1988; 10:629-635.
22. Klutmans J. Surgical infections including burns. In Wenzel RP, editor. Prevention and Control of Nosocomial Infections. -3rd.ed. Baltimore Williams and Wilkins, 1997; 841-65.

