

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*

Dr. José Juan Morales-Aguirre, Dra. Joyce Katherine Andrade-Velásquez

*Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.***Resumen**

Introducción. *Pseudomonas aeruginosa* es esencialmente un agente patógeno intrahospitalario con alta letalidad. Entre los principales factores de riesgo asociados a muerte están: sepsis grave, neumonía, retardo en el inicio de terapia antimicrobiana efectiva entre otras.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de serie de casos, realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que incluyó niños mayores de un mes hasta 18 años de edad, con diagnóstico de bacteriemia por *P. aeruginosa*, durante el período de enero 2003 a diciembre 2005. El objetivo fue identificar los factores asociados a una mayor mortalidad, así como describir el patrón de susceptibilidad de *P. aeruginosa* en pacientes que desarrollaron bacteriemia por este germen. Los factores predisponentes para bacteriemia que se consideraron fueron: exposición previa a antibióticos, estancia en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, cirugía, ventilación mecánica, terapia inmunosupresora, catéter venoso central, incluidos si se encontraron 30 días antes del evento de bacteriemia. En pacientes oncológicos se identificó tipo de tumor, estadio de la enfermedad y recuento absoluto de neutrófilos.

Resultados. Durante el período estudiado se identificaron 108 eventos de bacteriemia por *P. aeruginosa* en 103 pacientes. En 63 eventos los pacientes (58%) fueron de sexo femenino. En 65 (60%), el origen fue nosocomial. La mortalidad global fue de 21/108 (19.4%), siendo más alta en el grupo de eventos nosocomiales (21.5%). Por recuento absoluto de neutrófilos, hubo 7/31 (22.5%) defunciones en pacientes con ≤ 200 , y en > 200 neutrófilos/mL, 14/77 (18%) defunciones ($P = 0.60$). De los factores asociados a una mayor mortalidad por *P. aeruginosa*, los que tuvieron significancia estadística fueron: choque séptico ($P \leq 0.0001$), lactato mayor de 1.5 y 2 ($P = 0.0007$ vs 0.0001 , respectivamente), así como la terapia inicial inapropiada de antibióticos antipseudomonas al momento de la bacteriemia ($P = 0.03$). Se observó una resistencia de 35 a 40% de *P.*

Solicitud de sobretiros: Dr. José Juan Morales Aguirre, Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez # 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 04-08-2006.

Fecha de aprobación: 30-11-2006.

aeruginosa a carbapenems en ambos grupos: nosocomial y comunitaria. Hubo una alta susceptibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones con acción antipseudomonas (90-100%).

Conclusiones. La bacteriemia por *P. aeruginosa* tiene una alta mortalidad y se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Entre los principales factores asociados a muerte en bacteriemia por *P. aeruginosa* están: neutropenia menor a 200 células/mL, presencia de choque séptico, lactato mayor de 2 mmol/L y haber recibido una terapia antibiótica inapropiada.

Palabras clave. *Pseudomonas aeruginosa*; factores de riesgo; bacteriemia; susceptibilidad antibiótica.

Introducción

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

Los patrones locales de susceptibilidad deben considerarse en la elección empírica del antimicrobiano, mientras que el estudio de la susceptibilidad de la cepa aislada orienta el tratamiento antimicrobiano definitivo. Durante las últimas décadas se han documentado, en hospitales del mundo, altas tasas de resistencia en aislamientos clínicos de *P. aeruginosa*,^{4,5} con una considerable variación geográfica en tasas de resistencia a varias clases de antimicrobianos y a agentes individuales dentro de cada clase. En un reporte del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, se hace referencia a las variaciones geográficas en la

actividad de antibióticos betalactámicos de amplio espectro contra *P. aeruginosa*, y muestra que cepas de *P. aeruginosa* de América Latina fueron generalmente las más resistentes a todas las clases de antimicrobianos comparadas con las cepas de EUA y Asia.⁴ Los betalactámicos exhibieron un amplio rango de potencia, siendo los carbapenems los más activos, con una sensibilidad al meropenem de 80-91% y al imipenem de 76-88%. La piperacilina/tazobactam fue la penicilina más activa con una sensibilidad de 77-80%, la sensibilidad al cefepima fue de 67-83%; casi 16% fueron resistentes a ciprofloxacino. Se concluye que en todas las regiones se mostró una mejor potencia antipseudomonas con la combinación de aminoglucósido más carbapenems, cefepima o piperacilina/tazobactam que con fluoroquinolonas.^{4,6}

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

to 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. En pacientes oncológicos, que desarrollaron bacteriemia por *P. aeruginosa*, una cuenta de neutrófilos menor a 100 se asoció a mayor mortalidad.⁸ Aliaga y col.,¹ realizaron un estudio de 125 bacteriemias por *P. aeruginosa* en España (1996-1998); la tasa de mortalidad fue de 34% y hallaron significancia estadística y mayor asociación a mortalidad con factores como: hospitalización en UCI, choque séptico, coagulopatía y condición clínica de los pacientes. La mayoría de pacientes (60%) tuvo al momento de la bacteriemia algún grado de inmunocompromiso y la fuente primaria de bacteriemia fue la vía respiratoria (36%), catéteres intravenosos (22%), tracto urinario (18%) y foco intraabdominal (10%).¹ En este estudio se describen los factores de riesgo asociados a muerte en pacientes que desarrollaron bacteriemia por *P. aeruginosa*, así como los patrones de susceptibilidad a los antibióticos. Cabe destacar que no existen estudios previos en niños en Latinoamérica.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo de serie de casos, realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que incluyó niños mayores de un mes hasta 18 años de edad, con diagnóstico de bacteriemia por *P. aeruginosa*, durante el período de enero 2003 a diciembre 2005.

Objetivos: identificar los factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad, así como describir el patrón de susceptibilidad de *P. aeruginosa* en pacientes que desarrollaron bacteriemia por este germen.

Se identificaron los hemocultivos positivos a *P. aeruginosa* tratados en el hospital durante el pe-

ríodo de estudio, así como la sensibilidad correspondiente a cada aislamiento. Los expedientes clínicos de los casos identificados fueron revisados y se obtuvieron datos demográficos, enfermedad subyacente, tiempo de inicio de la bacteriemia, datos de laboratorio, tiempo de estadía en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), cirugía, colocación de catéter venoso central, terapia inmunosupresora, fuente primaria de infección, choque séptico al diagnóstico de la bacteriemia y muerte. Bacteriemia fue definida como la presencia de un hemocultivo positivo para *P. aeruginosa* y datos clínicos compatibles con sepsis; se consideró que un paciente tuvo dos eventos separados de bacteriemia si entre el primero y el segundo existía una diferencia de por lo menos 30 días y el paciente había sido tratado adecuadamente por mínimo 10 días, con evidencia de respuesta clínica al tratamiento; se consideró que la bacteriemia era de adquisición comunitaria cuando el hemocultivo positivo se obtuvo dentro de las primeras 72 horas posterior a la admisión en el hospital y el paciente no había sido hospitalizado en las dos semanas previas; en este mismo contexto fue considerada como bacteriemia nosocomial cuando el cultivo positivo se obtuvo después de las 72 horas de hospitalización. Los factores predisponentes para bacteriemia que se consideraron son: exposición previa a antibióticos, estancia en UTIP, cirugía, ventilación mecánica, terapia inmunosupresora, catéter venoso central (fueron incluidos si se encontraron 30 días antes del evento de bacteriemia); en pacientes oncológicos se identificó: tipo de tumor, estadio de la enfermedad y recuento absoluto de neutrófilos. Esas variables clínicas fueron recolectadas el día en que el cultivo positivo fue obtenido. La fuente de bacteriemia fue determinada si hubo un foco primario de infección localizada coincidente con la detección del hemocultivo. Se definió como choque séptico si se observaban datos de sepsis grave, hipotensión sistólica menor a 90 mm Hg y requerimiento de drogas vasoactivas. La terapia antimicrobiana apropiada fue definida como la

terapia administrada dentro de 24 horas del inicio de la bacteriemia y que cubrió *Pseudomonas*.

Análisis estadístico: las variables categóricas se analizaron mediante Chi², se fijó una P de 0.05. Las variables continuas se analizaron mediante la prueba t de Student.

Resultados

Durante el período de estudio se registraron 132 bacteriemias por *P. aeruginosa*, de las cuales 21, 26 y 85 correspondieron a los años 2003, 2004 y 2005, respectivamente. Al revisar los expedientes clínicos se consideraron como pseudo-bacteriemias 10 eventos, y 14 expedientes clínicos estuvieron incompletos. Se trabajó con 108 eventos de bacteriemia por *P. aeruginosa* en 103 pacientes, ya que en cinco se tuvieron dos eventos. En 63 eventos los pacientes (58%) fueron de sexo femenino y en 45 (42%) del masculino. En 43 (40%) de los eventos fueron de origen comunitario y 65 (60%) nosocomial. La edad media global fue de 62 meses con una variación de 1-210 meses, el promedio global del percentil peso/edad fue de 24.89, con una variación de 3-95.

Las siguientes variables describen la frecuencia observada en los eventos, tanto comunitarios como nosocomiales: pacientes oncológicos, 30 (69.7%) y 20 (30.7%) (P =0.001); estancia en UTIP, uno (2%) y 28 (43%) (P =0.001); uso previo de antibióticos (\leq 30 días) al evento de bacteriemia, seis (13.9%) y 42 (64.6%) (P =0.001); requirió ventilación mecánica, uno (2%) y 17 (26.1%) (P =0.001); antecedente de cirugía, cuatro (9%) y 23 (35.3%) (P =0.002); antecedente de catéter venoso central (\leq 30 días), seis (13.9%) y 55 (84.6%) (P =0.001). La fuente primaria de infección, tanto para eventos comunitarios como nosocomiales fueron; neumonía 9 y 20, respectivamente; piel y tejidos blandos cuatro y uno; infección de vías urinarias cuatro y uno; catéter venoso central 2 y 21; infección intra-abdominal en tres y uno; fue desconocido en 23 y 19, solamente hubo diferencia estadística en los eventos relacionados al catéter (P =0.001).

En la mayoría de los eventos los pacientes tuvieron enfermedad subyacente al momento de la bacteriemia: 50 (46%) casos con padecimiento oncológico, ocho (7%) prematuridad, siete (6%) enfermedades hematológicas, 14 (4%) inmunodeficiencias, cuatro (4%) patologías en el tracto pancreatobiliar, y 35 (32%) otras enfermedades que incluyeron: cardiopatías, malformaciones gastrointestinales, trasplante de órgano sólido, enfermedades pulmonares. Al comparar el grupo de pacientes oncológicos vs no oncológicos no hubo diferencia estadística como factor de riesgo para mortalidad (P =0.232).

En el análisis de las defunciones, la mortalidad global fue de 21/108 (19.4%), siendo más alta en el grupo de eventos nosocomiales con 14 defunciones (21.5%), que en los comunitarios con siete (16.2%) (P =0.49). Por edad se presentaron 6/32 defunciones en los niños con edad igual o menor de 12 meses, 5/35 en el grupo de 13 a 60 meses, y 10/41 en mayores de 60 meses (P =0.53); se observaron más muertes en el sexo masculino 14/65 (22%) que en el femenino con 7/42 (16%) (P =0.48). En los que tenían antecedente de uso de antibióticos en los 30 días previos se observaron 10/48 (20.8%) defunciones, mientras que en los que no tenían este antecedente se presentaron 11/60 (18.3%) (P =0.74); por enfermedad de base se presentaron 6/50 (12%) defunciones en pacientes con neoplasias, en 2/8 (25%) con prematuridad, 3/7 (42.8%) con padecimientos hematológicos crónicos, en 1/4 (25%) con inmunodeficiencias primarias, en 2/4 (50%) con padecimientos del tracto pancreatobiliar, y en 7/35 (20%) de otras enfermedades sin diferencias estadísticas (P =0.23). Por recuento absoluto de neutrófilos hubo 9/41 (21.9%) defunciones en los que tenían igual o menos de 500 y 12/67 (17.9%) defunciones en los que tenían más de 500 neutrófilos/mL (P =0.607); al agruparlos en igual o menos de 200 y más de 200 neutrófilos/mL, se observaron 7/31 (22.5%) y 14/77 (18%) defunciones respectivamente (P =0.60).

Analizando las características del subgrupo de pacientes oncológicos (Cuadro 1), en donde se

Cuadro 1. Mortalidad en pacientes oncológicos con bacteriemia por *P. aeruginosa*

| Pacientes oncológicos | Total 50 Mortalidad (%) | | P |
|---------------------------|-------------------------|--------------|-------|
| | (46%) | 6/50 (12) | |
| Edad (meses) | | | |
| 0-12 | 2 | 0/2 (0) | |
| 13-60 | 27 | 2/27 (7.41) | 0.407 |
| >60 | 21 | 4/21 (19.05) | |
| Sexo | | | |
| Femenino | 22 | 1/22 (4.55) | |
| Masculino | 28 | 5/28 (17.85) | 0.156 |
| Previo uso de antibiótico | | | |
| Sí | 16 | 3/16 (18.75) | |
| No | 34 | 3/34 (8.82) | 0.314 |
| Tipo de infección: | | | |
| Comunitaria | 30 | 2/30 (6.67) | |
| Nosocomial | 20 | 4/20 (20) | 0.155 |
| Tipo de tumor: | | | |
| LLA | 28 | 4/28 (14.29) | |
| LMA | 3 | 0/3 (0) | 0.844 |
| Tumor sólido | 17 | 2/17 (11.76) | |
| Otros | 2 | 0/2 (0) | |
| Estadio | | | |
| Inducción | 19 | 0/19 (0) | |
| Remisión | 5 | 0/5 (0) | |
| Recaída | 14 | 5/14 (35.71) | 0.027 |
| Vigilancia | 1 | 0/1 (0) | |
| NA | 11 | 1/11 (9.09) | |
| Neutrófilos | | | |
| >500 | 14 | 0/14 (0) | 0.103 |
| ≤500 | 36 | 6/36 (16.67) | |
| ≤200 | 29 | 6/29 (20.69) | |
| >200 | 21 | 0/21 (0) | 0.026 |
| ≤200 | 29 | 6/29 (20.69) | 0.088 |
| >200-1000 | 12 | 0/12 (0) | |
| >1000 | 9 | 0/9 (0) | |

LLA:
LMA:
NA:

incluyeron un total de 50 pacientes (46%) del total, se observaron 22 pacientes (44%) del sexo femenino y 28 pacientes (56%) del masculino. Los factores que se asociaron a mayor mortalidad en pacientes oncológicos fueron: estadio de la enfermedad ($P = 0.02$) y recuento absoluto de neutrófilos menor a 200 ($P = 0.02$).

En el cuadro 2 se describen los factores asociados a mayor mortalidad por *P. aeruginosa*, de los

cuales los que tuvieron significancia estadística fueron: choque séptico ($P \leq 0.0001$), lactato mayor de 1.5 y 2 ($P = 0.0007$ vs 0.0001 respectivamente), así como la terapia inicial inapropiada de antibióticos antipseudomonas al momento de la bacteriemia ($P = 0.03$).

En el cuadro 3 se muestran los patrones de susceptibilidad a los antibióticos, en donde se observa una resistencia de 35 a 40% de *P. aeruginosa* a carbapenems en ambos grupos: nosocomial y comunitario. Se observa una alta susceptibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación con acción antipseudomonas (90-100%). Similarmente esto fue observado para amikacina y gentamicina. Además se demostró una susceptibilidad a ciprofloxacino entre 95-100%. En ambos grupos se observan características similares en cuanto al patrón de susceptibilidad antimicrobiana. En el cuadro 4 se observa que al comparar la susceptibilidad antimicrobiana de los pacientes fallecidos vs no fallecidos no hay diferencia significativa en ambos grupos; cabe destacar la alta resistencia a carbapenems en los mismos.

Discusión

El presente estudio enfatiza la importancia que tiene *P. aeruginosa* en el paciente con inmunocompromiso,^{10,11} ya que la mayoría de los eventos ocurrieron en pacientes con algún grado de inmunocompromiso. En este hospital, al igual que en otras instituciones de tercer nivel, se atienden pacientes principalmente oncológicos, además de otras enfermedades que vuelven susceptible al paciente; en la serie de pacientes que se presenta predominó este grupo, y la mayoría tuvo enfermedad subyacente de base, predominando la enfermedad oncológica. La alta mortalidad observada en prematuros ya ha sido descrita por otros autores, Leigh y col.¹² reportan una mortalidad de 50%. En los pacientes oncológicos, *P. aeruginosa* cobra relevancia a partir de 1960, tras la introducción de la quimioterapia para el tratamiento de las neoplasias, y se convierte en el principal

germen patógeno en el paciente neutropénico, con una mortalidad que oscilaba en ese momento entre 80 a 100%.¹¹⁻¹³ En este grupo de pacientes, el recuento de neutrófilos menor de 200/mL es uno de los principales factores asociados a mayor mor-

talidad, y al igual que otros autores se corroboró este fenómeno.⁸

Con respecto a la edad, en este estudio no tuvo significancia estadística la edad menor a un año como factor de riesgo para mortalidad, no hay es-

Cuadro 2. Factores que incrementan el riesgo de muerte en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*

| Factor de riesgo | # muertes/# episodios(%) | Razón de momios (IC95%) | P |
|--|--------------------------|-------------------------|--------|
| Edad (meses) | | | |
| ≤ 12 | 6/32 (18.75) | 0.94 (0.27-2.93) | 0.567 |
| ≤ 60 | 11/67 (16.41) | 0.61 (0.21-1.8) | 0.220 |
| Sexo masculino | 14/63 (22.22) | 1.55 (0.52-4.99) | 0.271 |
| Bacteriemia nosocomial | 14/65 (21.53) | 1.41 (0.47-4.45) | 0.338 |
| Estancia en UTIP | 6/29 (20.68) | 1.11 (0.31-3.35) | 0.519 |
| ≤ 10 percentil peso/edad | 13/62 (20.97) | 1.26 (0.43-3.88) | 0.416 |
| Neoplasias | 6/50 (12) | 0.39 (0.11-1.20) | 0.056 |
| Infección HIV | 1/4 (25) | 1.4 (0.02-18.45) | 0.584 |
| Ventilación mecánica | 5/18 (27.77) | 1.77 (0.43-6.30) | 0.249 |
| CVC | 14/61 (22.95) | 1.70 (0.57-5.47) | 0.211 |
| Corticosteroide | 2/12 (16.66) | 0.81 (0.80-4.30) | 0.575 |
| Quimioterapia | 5/46 (10.86) | 0.35 (0.09-1.12) | 0.060 |
| Antibiótico previo | 10/48 (20.83) | 1.17 (0.399-3.398) | 0.465 |
| Cirugía previa | 6/27 (22.22) | 1.25 (0.35-3.99) | 0.433 |
| >14 días hospitalización | 10/43 (23.25) | 1.48 (0.503-4.32) | 0.283 |
| Fuente de infección: | | | |
| Tracto urinario | 0/5 (0) | - | |
| Piel | 1/5 (20) | 1.03 (0.02-11.25) | 0.668 |
| Infección relacionada a CVC | 3/23 (13) | 0.55 (0.09-2.24) | 0.291 |
| Neumonía | 9/29 (31) | 2.51 (0.80-7.56) | 0.061 |
| Infección intraabdominal | 2/3 (66.66) | 9.05 (0.43-539.97) | 0.090 |
| Desconocido | 6/42 (14.28) | 0.56 (0.16-1.74) | 0.204 |
| Otros | 0/1 (0) | - | |
| Situación clínica | | | |
| Choque séptico | 17/27 | 32.72 (8.09-152.46) | 0.0001 |
| Leucopenia < 4 000 | 10/53 | 0.93 (0.31-2.69) | 0.5370 |
| Neutropenia: | | | |
| ≤ 1000 | 10/47 | 1.22 (0.418-3.56) | 0.427 |
| ≤ 500 | 9/41 | 1.28 (0.42-3.75) | 0.391 |
| ≤ 200 | 7/31 | 1.31 (0.39-3.99) | 0.391 |
| Plaquetas | | | |
| ≤ 100 000 | 11/51 (21.56) | 1.23 (0.42-3.6) | 0.424 |
| >50 000 | 8/35 (22.85) | 1.56 (0.59-3.89) | 0.572 |
| Lactato | | | |
| >2 | 14/24 (58.33) | 12.13 (3.29-47) | 0.0001 |
| >1.5 | 18/48 (37.5) | 9.6 (1.97-90.15) | 0.0007 |
| Inicio de antibiótico inicial adecuado | 7/18 (38.88) | 3.45 (0.949-11.73) | 0.0300 |

IC95%: intervalo de confianza 95%
 UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica
 HIV: virus de inmunodeficiencia humana
 CVC: catéter venoso central

Cuadro 3. Patrón de susceptibilidad en aislamientos de bacteriemias por *P. aeruginosa*

| Antibiótico | Total/aislamientos n =108 | Comunidad (%) n =43 | Nosocomial (%) n =65 |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|
| Ceftazidima | 96/108 (88.88) | 39/43 (90.69) | 57/65 (87.69) |
| Cefepima | 104/108 (96.29) | 42/43 (97.67) | 62/65 (95.38) |
| Amikacina | 100/106 (94.33) | 40/41 (97.56) | 60/65 (92.30) |
| Gentamicina | 96/107 (89.71) | 42/43 (97.67) | 54/64 (84.37) |
| Piperacilina | 49/53 (92.45) | 19/21 (90.47) | 30/32 (93.75) |
| Piperacilina/tazobactam | 51/53 (96.22) | 19/21 (90.47) | 32/32 (100) |
| Imipenem | 67/108 (62.03) | 30/43 (69.76) | 37/65 (56.92) |
| Meropenem | 49/64 (76.56) | 21/22 (95.45) | 28/42 (66.66) |
| Ciprofloxacino | 102/105 (97.14) | 42/42 (100) | 60/63 (95.23) |
| Levofloxacino | 40/43 (93.02) | 42/42 (100) | 22/24 (91.66) |
| Ceftriaxona | 0/25 (0) | 0/12 (0) | 0/13 (0) |
| Cefotaxima | 0/52 (0) | 0/21 (0) | 0/31 (0) |
| TMT-SMX | 4/55 (7) | 3/21 (14.28) | 1/34 (2) |

TMT-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol

Cuadro 4. Patrón de sensibilidad en aislamientos de bacteriemias nosocomiales y de la comunidad por *P. aeruginosa*

| Antibiótico | Fallecidos (%) n =21 | No fallecidos (%) n =87 |
|-----------------------------|----------------------|-------------------------|
| Ceftazidima | 18/21 (85.57) | 78/87 (89.65) |
| Cefepima | 20/21 (95.23) | 84/87 (96.5) |
| Amikacina | 19/20 (95) | 81/86 (96.18) |
| Gentamicina | 18/21 (85.71) | 78/86 (90.69) |
| Imipenem | 16/21 (76.19) | 51/87 (58.86) |
| Meropenem | 9/10 (90) | 40/54 (74.04) |
| Ciprofloxacino | 21/21 (100) | 81/84 (96.42) |
| Levofloxacino | 8/8 (100) | 32/35 (91.42) |
| Piperacilina | 8/9 (88.88) | 41/44 (93.18) |
| Piperacilina/ Tazobactam | 8/9 (88.88) | 43/44 (97.72) |
| Cefotaxima | 0/8 (0) | 0/44 (0) |
| Ceftriaxona | 0/7 (0) | 0/18 (0) |
| TMT-SMX | 0/8 (0) | 0/47 (0) |

TMT-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol

tudios previos que evalúen si este factor contribuye en otras series, por lo que es necesario más estudios al respecto. En nuestro estudio predominaron los casos nosocomiales sobre los comunitarios; Gallagher y Watanakunakorn¹⁴ reportan en su serie, 40% de bacteriemias por *P. aeruginosa* adquiridas

en la comunidad. En este estudio, al igual que en el de Aliaga y col.,¹ se encontró que no hubo significancia estadística en mortalidad en los pacientes con infección nosocomial vs comunitaria. Lo que si debe destacarse es que en ambos grupos la mortalidad por *P. aeruginosa* fue elevada.

En pacientes con enfermedades neoplásicas, la mortalidad fue menor que la observada en la totalidad de los pacientes (12 vs 19%), similar a la encontrada por Grisarú-Soen y col.⁸ de 70%, a diferencia de las tasas reportada por Jackson y col.,¹⁵ y Fergie y col.,² que fueron de 31%. En nuestro estudio, otro factor significativo para mortalidad fue el estadio de enfermedad; está descrito en la literatura que los pacientes que no logran remisión completa después del período de inducción tienen una alta tasa de recaídas, corta supervivencia y pronóstico sombrío.^{16,17}

Es importante mencionar que en la serie de pacientes que se presenta no había desnutrición, el promedio de la percentil peso/edad fue de 24.89, a pesar de sufrir de eventos crónicos. Se describe que la desnutrición no es común en pacientes con cáncer y se estima que 80-90% tiene peso adecuado para la edad.^{13,16-18}

En esta serie, en 39% de los pacientes no se encontró sitio primario de bacteriemia. Esta propor-

ción coincide con las observaciones de Pittet y Wenswe,¹⁹ los cuales muestran un alto porcentaje de pacientes en los que la puerta de entrada de infección es desconocida. Las más frecuentes de las bacteriemias con sitio primario identificado fueron neumonías e infecciones relacionadas a catéter, lo que se encontró también en otros estudios.²⁰⁻²²

Se demostró que los principales factores asociados a mortalidad con significancia estadística fueron: tener choque séptico, valores de lactato mayores a 2, y recibir terapia contra *Pseudomonas* inicial inadecuada. En este último punto se coincide con el estudio de Cheol-In y col.,⁷ en el cual el inicio de terapia antibiótica inadecuada se asoció con mayor mortalidad. Sin embargo, en otros estudios como el de Vidal y col.,²¹ no se encontró asociación entre el inicio adecuado de terapia antibacteriana empírica y mortalidad.

La introducción de tratamientos antibióticos contra *Pseudomonas* mejoró el pronóstico de estas infecciones, pero por el momento continúa siendo una causa muy importante de infecciones nosocomiales. *P. aeruginosa* infecta a cuatro de cada 1 000 pacientes hospitalizados en EUA y representa 10% de todas las infecciones hospitalarias en dicho país. En México es el segundo agente etiológico en las infecciones adquiridas en el hospital y representa 10% de las infecciones nosocomiales.³

En esta serie se observó una alta susceptibilidad a los antibióticos contra *Pseudomonas*, excepto a los carbapenems (motivo de futuras investigaciones saber la causa de esta baja susceptibilidad). Otros autores determinaron la ocurrencia de metalobetalactamasas (MBL) adquiridas en *P. aeruginosa* en 28 hospitales de Corea entre 2000-2001. Entre los aislamientos no susceptibles a imipenem,

11.4% producían MBL y tuvieron alelos de *bla*VIM-2 o *bla*IMP-1, y éstas fueron detectadas en 60% de los hospitales. En este estudio, más de 10% de todos los aislamientos de *P. aeruginosa* no susceptibles a imipenem fueron por producción de MBL. Así, se muestra la necesidad urgente de acciones para prevenir la diseminación de clonas productoras de MBL. Otro tipo de MBL, VIM-1, fue reportada primero en *P. aeruginosa* en Italia, seguido por reportes de VIM-2 en Francia y Grecia.⁵ La ocurrencia de enzimas VIM ha continuado evolucionando: VIM-3 ha sido reportada en Taiwán y VIM-4 en EUA.^{5,6,23}

En el Hospital Universitario de Trieste (Italia) se observó un incremento significativo en la prevalencia de *P. aeruginosa* resistente a imipenem en el año 2001, con un incremento de 29% en comparación con 19% en el año previo. Se estudiaron 444 cepas, en las cuales se analizaron genes productores de MBL. Se encontró que las cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes eran portadoras de genes MBL *bla*_{VIM} en 20% de todos los aislamientos y en 70% de las cepas carbapenem-resistentes. Con esto se demostraría la posibilidad de diseminación de genes transferibles MBL entre gérmenes gramnegativos nosocomiales y la necesidad de una vigilancia sistemática de la emergencia de este tipo de resistencias.²⁴

Como conclusiones se pueden mencionar que la bacteriemia por *P. aeruginosa* tiene alta mortalidad y se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos; entre los principales factores asociados a muerte en bacteriemia por *P. aeruginosa* están: neutropenia menor a 200 células/mL, presencia de choque séptico, valores de lactato mayores de 2 mmol/L y haber recibido una terapia antibiótica inapropiada.



RISK FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS IN *Pseudomonas aeruginosa* BACTEREMIA

Introduction. *Pseudomonas aeruginosa* is a common opportunistic pathogen of human and a frequent cause of nosocomial infections, generally with high lethality. Among the principal risk factors for fatal outcome are: severe sepsis, pneumonia and delay in the initiation of effective antimicrobial therapy.

Material and methods. A retrospective case-study at Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez including from 1 month to 18 years of age whose diagnosis included bacteremia due to *P. aeruginosa* between January 2003 and December 2005. The objective of the study was to identify factors associated with mortality and the antimicrobial susceptibility pattern of the *P. aeruginosa* isolates. The predisposing risk factors included: previous antibiotic therapy, hospitalization in the pediatric intensive care unit (PICU), surgery, mechanical ventilation, immunosuppressive therapy, and intravenous catheter placement within the 30 days prior to developing bacteremia. In oncologic patients, the type and staging of the malignancy and the absolute neutrophil count were additional risk factor.

Results. During the study period, we identified 108 bacteremic events in 103 patients. There were 63 (58%) females, and in 65 (60%) the events were deemed to be nosocomial. The overall mortality was 21/108 (19%), and was higher (21%), in nosocomial events. The mortality in children with <200 absolute neutrophil count was 22% (7/31) and 18% in those with >200 neutrophil ($P = 0.60$). Factors associated with the highest mortality due to *P. aeruginosa* included septic shock ($P < 0.0001$), lactate >1.5 and 2 ($P = 0.0007$ vs $P = 0.0001$, respectively), as well as inappropriate antibiotic therapy at the time bacteremia was diagnosed ($P = 0.03$). Antibiotic resistance to carbapenems was documented in 35-40% of the *P. aeruginosa* nosocomial and community isolates, respectively. There was a 90-100% susceptibility to third and fourth generation antipseudomonal cephalosporins.

Conclusions. Bacteremias due to *P. aeruginosa* were associated with a high mortality rate and were principally found in immunocompromised patients. Among the main predisposing factors associated with mortality were: neutropenia with an absolute neutrophil count <200 cells/mL, the presence of septic shock, serum lactate >2 mmol/L and having received previous antibiotic therapy.

Key words. *Pseudomonas aeruginosa*; *Pseudomonas* bacteremia; septic shock; risk factors for mortality; nosocomial infections.

Referencias

1. Aliaga L, Mediavilla D, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *P. aeruginosa* bacteremia. Clin Med Microbiol. 2002; 51: 615-9.
2. Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC. *P. aeruginosa* bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with poor outcome. Clin Infect Dis. 1994; 18: 390-4.
3. Infecciones nosocomiales, Dirección General de Salud Pública de México; 2004. Vol. 41.
4. Jones R, Kirby J, Beach M. Geographic variations in activity of broad-spectrum β lactams against *P. aeruginosa*: summary of the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 43: 239-43.
5. Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RC. Nosocomial outbreaks of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* with a new

- bla-IMP allele, blaIMP-7. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46: 255-8.
6. Livermore D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *P. aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002; 32: 634-40.
 7. Cheol-In K, Sung-Han K, Hong-Bin K. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis. 2003; 37: 745-51.
 8. Grisarú-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 959-63.
 9. Scott T, Ann E, Ritchie D. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1306-11.
 10. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 2587-600.
 11. Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan S. Textbook of pediatrics infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1557-70.
 12. Leigh L, Stoll BJ, Rahman M, McGowan J. *Pseudomonas aeruginosa* infection in very low birth weight infants: a case control study. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14: 367-71.
 13. Patrick C. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 111-7, 282-301, 353-79.
 14. Gallagher PG, Watanakunakorn C. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia in a community teaching hospital 1980-1988. Rev Infect Dis. 1989; 11: 846-52.
 15. Jackson MA, Wong KY, Lampkin B. *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in childhood cancer patients. Pediatr Infect Dis J. 1992; 1: 239-41.
 16. Rivera R, Cárdenas R, Paredes R. Hemato-oncología pediátrica. 2da ed. Mexico: ETM; 2006. p. 215-34.
 17. Robison L, Sather H, Coccia P. Assessment of the interrelationship of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1980; 2: 3-5.
 18. Sala A, Pencharz P, Barr R. Children, cancer and nutrition- a dynamic triangle in review. Cancer. 2003; 100: 677-87.
 19. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial blood stream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital death. Arch Intern Med. 1995; 155: 1117-84.
 20. Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, Giladi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: an analysis of 123 episodes with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. Int J Infect Dis. 1998; 2: 211-5.
 21. Vidal F, Mensa J, Almela M. Epidemiology and outcome of *P. aeruginosa* bacteriemia, with especial emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. Arch Intern Med. 1996; 156: 2121-6.
 22. Vázquez F, Mendoza MC, Villar MH, Vindel A, Méndez FJ. Characteristics of *P. aeruginosa* strains causing septicemia in a Spanish hospital 1981-1990. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992; 11: 698-703.
 23. Ramphal R, Ambrose P. Extended- Spectrum β -lactamases and clinical outcomes: current data. Clin Infect Dis. 2006; 42 Supl 4: S164-S172.
 24. Lagatolla C, Tonin E, Monti-Bragadin C, Dolzani L. Endemic carbapenem resistant *P. aeruginosa* with acquired metallo- β -lactamase determinants in European Hospital. Eur Infect Dis. 2004; 40: 505-7.

