

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad de Ciencias Médicas

Escuela Profesional de Medicina Humana

**“FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD
DE PACIENTE ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL
III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE
ELPERÍODO 2005 AL 2008”**

TRABAJO DE TESIS

Presentado por

Bach. Jhon Lucas Pacori Achata

Para Optar el Título Profesional de

MÉDICO CIRUJANO

Tacna – Perú

2009

JURADO

DR. MANUEL TICONA RENDON
PRESIDENTE

MED. JORGE LOPEZ CLAROS
MIEMBRO

MGR. MIGUEL ARROYO PANCLAS
MIEMBRO

MED. NEIL FLORES VALDEZ
ASESOR

CERTIFICACIÓN

Registro No 106-2009-FACM/UNJBG

E.A.P. de Medicina Humana

El Secretario Académico Administrativo de la facultad de Ciencias Médicas Certifica que mediante resolución de Facultad No 2780-2009-CTG-FACM/UNJBG, se ha designado al Jurado calificador para la sustentación de la Tesis: "FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA MORTALIDAD DE PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERIODO 2005 AL 2008",

Confirmado por:

Presidente	:	Dr. Manuel Ticona Rendón
Miembro	:	Méd. Jorge López Claros
Miembro	:	Mgr. Miguel Arroyo Panclas

Quienes calificaron el Trabajo de Tesis sustentado en acto público el día 20 de marzo del 2009, por el Bachiller JHON LUCAS PACORI ACHATA, de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

El Jurado Calificador en forma secreta e individual se pronunció sobre el calificativo del trabajo expuesto, procediendo a emitir el siguiente resultado:

Aprobar por unanimidad con la nota de (16) con el calificativo de BUENO.

Tacna, 20 de marzo del 2009.

.....
SECRETARIO ACADÉMICO
ADMINISTRATIVO

DEDICATORIA

*Dedicado a mis padres, ya
que sin su fe en mi no
hubiera podido concretar
este sueño, ellos fueron
mis mejores maestros...*

AGRADECIMIENTOS

A mis buenos amigos, que muchas veces me ayudaron incondicionalmente, eso es algo que siempre recordaré...

A mis maestros, que con su paciencia y sobre todo ganas e enseñar, supieron inculcar en mi el deseo de ser mejor cada día...

A mis padres, que en cada momento difícil de este camino supieron darme ánimos para continuar con este sueño...

A una persona muy especial que apareció al final de este camino pero que se convirtió en la mejor inspiración para concretar este esfuerzo...

CONTENIDO

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
CONTENIDO	
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	01
CAPÍTULO I	
DEL PROBLEMA	05
1.1. Determinación del problema y formulación del problema	05
1.2. Justificación e importancia del problema	05
1.3. Objetivos del estudio	06
1.3.1. Objetivo general	06
1.3.2. Objetivos específicos	07
1.4. Formulación de la hipótesis	07
1.5. Operacionalización de las variables	08
1.5.1. Variables independientes	08
1.5.2. Variable dependiente	09
1.6. Definición de términos	12

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO	13
2.1. Antecedentes	13
2.2. Generalidades	21
2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
2.3.1. Definición, fisiología y estructura	21
2.3.2. Epidemiología	22
2.3.3. Patogénesis	24
2.3.4. Manifestaciones clínicas	30
2.3.5. Tratamiento	43
2.3.6. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos	48
2.3.7. Tratamiento de <i>P. aeruginosa</i> MDR	53

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS	55
3.1. Cobertura del estudio	55
3.1.1. Campo de verificación	55
3.1.2. Población del estudio	55
3.2. Diseño de investigación	57
3.3. Estrategia de recolección de datos	57
3.3.1. Organización	57

3.3.2. Recursos	58
3.4. Método estadístico	59
CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	60
CAPITULO V	
DISCUSIÓN	92
CONCLUSIONES	100
RECOMENDACIONES	102
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
ANEXO	

RESUMEN

Introducción: *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales agentes patógenos intrahospitalarios además de tener la habilidad de crear fácilmente resistencia a los antibióticos empleados contra ella. Nosotros realizamos un estudio encaminado a determinar los factores epidemiológicos más importantes asociados a la mortalidad de pacientes portadores de *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente (MDR).

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional y longitudinal. Se procesaron los datos obtenidos del servicio de microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna durante el periodo 2005 al 2008. Se incluyó las historias clínicas de los pacientes con cultivo positivo a *P. aeruginosa* multirresistente. Se excluyó a los pacientes cuyas historias clínicas no fueran ubicadas y a los que hayan fallecido por alguna otra causa de fondo no infeccioso.

Resultados: Se determinó una incidencia anual promedio de 25,5%. El 69,2% eran varones. La edad promedio fue de 73 años. La

patología asociada más frecuentemente fue la postración crónica con 28%. El procedimiento invasivo más frecuente fue el catéter venoso central con el 30% del total. Sólo el 11,5% presentaba colonización. Los antibióticos usados previamente más frecuentes fueron la amikacina (26,9%) y el imipenem (25%). El tipo de muestra en donde se aisló más frecuentemente *P. aeruginosa* fue la orina (55,8%). El 38,5% del total de pacientes falleció. El análisis estadístico demostró que la mortalidad en los pacientes portadores de *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente guarda relación con el número de procedimientos invasivos ($p= 0,013$) y los antibióticos usados previamente durante la hospitalización ($p= 0,028$).

Conclusiones: Se concluye que a mayor número de procedimientos invasivos mayor, así como también el mal uso de antibióticos previos durante la hospitalización, en especial amikacina, mayor será la tasa de mortalidad en pacientes portadores de *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, multidrogorresistente, mortalidad, factores epidemiológicos.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos han salvado innumerables vidas y han transformado la práctica de la Medicina desde el primer florecimiento de la quimioterapia antimicrobiana en los años 30 y 40 del siglo XX. El advenimiento de los mismos han dividido a la Medicina cronológicamente, en una era preantibiótica y postantibiótica, donde se pensó que la mayoría de las enfermedades, principalmente las infecciosas, serían erradicadas. Pero varias décadas posteriores a su inserción se encontraron con algo que no se imaginaron: La resistencia bacteriana, simplemente un poder de adaptación y supervivencia de los seres microscópicos. La síntesis, producción y el uso irracional de gran cantidad de antibióticos en los últimos 50 años produjeron un gran incremento en la resistencia microbiana. (35)

Este incremento en la Resistencia microbiana es ahora un problema global y no existe país que sea inmune a este impacto. Este fenómeno es considerado actualmente un problema de salud pública, promovido básicamente por el uso indiscriminado de antibióticos en hospitales, clínicas, comunidad, agricultura, producción de alimentos;

la magnitud del problema difiere de un país a otro e inclusive de un hospital a otro en un mismo país, por tanto es mandatorio el monitoreo continuo que permita generar resultados que puedan ser utilizados para el establecimiento de protocolos de manejo de las infecciones bacterianas en base a resultados generados localmente. (17)

La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana con el consiguiente aumento de la morbimortalidad y aumento en los costos (40). En los Estados Unidos de América (EUA) se calcula un gasto anual como consecuencia de la resistencia bacteriana, de aproximadamente 4 billones de dólares. (12)

Pseudomonas aeruginosa fue por primera vez aislada por Gessard en 1882. Es un patógeno oportunista que causa infecciones del aparato urinario y respiratorio, de los tejidos blandos, endocarditis y una variedad de infecciones sistémicas, particularmente en pacientes quemados, con cáncer, fibrosis quística o compromiso del sistema inmune. *P. aeruginosa* ha emergido como uno de los más importantes patógenos hospitalarios causantes de infecciones graves. El tratamiento es a menudo complicado, debido a que este

microorganismo puede adquirir genes de resistencia y hábilmente se adapta a nuevas condiciones ambientales. (28)

La mortalidad asociada a bacteriemias por *P. aeruginosa* varía de 33 a 61%, es una de las bacterias gramnegativas más comúnmente aisladas en infecciones nosocomiales, especialmente en UCI; la incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* en hospitales de EUA es de 0,4% de los egresos totales y provoca 10,1% de todas las infecciones nosocomiales (34). 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. 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. (30)

La infección nosocomial por *P. aeruginosa* representa un gran reto para el clínico y un grave problema de salud pública. Los mecanismos por los cuales *P. aeruginosa* es multirresistente son bastante complejos. Tienen la capacidad de ser inducidos por los mismos antibióticos y otras sustancias, se activan en cuestión de días y pueden confluir en un mismo aislamiento haciéndolo prácticamente resistente a todos los antibióticos disponibles. (15)

En nuestro país la bibliografía disponible aún es escasa, sin embargo este es un tema muy importante en el ambiente hospitalario y de creciente envergadura, que con el transcurrir de los años supondrá una mayor inversión económica y sobretodo un alto costo humano. El presente estudio indaga acerca del patrón epidemiológico de *P. aeruginosa*, al identificar los factores de riesgo más importantes asociados a su aparición además de definir los sitios anatómicos de donde se aísla este agente, su tasa de mortalidad entre otros. Debido a lo antes expresado es esencial determinar cuáles son los factores que predisponen a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente (MDR).

CAPÍTULO I

DEL PROBLEMA

1.1. DETERMINACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Para el presente estudio de investigación se ha formulado el siguiente problema:

¿Cuáles son los principales factores epidemiológicos asociados a la mortalidad de pacientes hospitalizados portadores de *Pseudomonas aeruginosa* MDR en el Hospital III “Daniel Alcides Carrión” de Tacna durante el periodo 2005 – 2008?

1.2. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

La emergente resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* limita el futuro terapéutico y cada vez se asocia más con un incremento en la frecuencia de morbimortalidad y altos costos hospitalarios. A pesar de que se cuentan con estudios epidemiológicos de *Pseudomonas aeruginosa*, todavía son necesarios análisis individualizados para cada centro hospitalario.

Este estudio es importante porque permitirá determinar los factores de riesgo más frecuentemente asociados a la mortalidad de pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, además de varios datos epidemiológicos que, como ya se mencionó, varían en cada centro hospitalario.

Es un trabajo novedoso, ya que no se encuentran trabajos similares en nuestra localidad. Es relevante porque conociendo los resultados de este estudio se pueden tomar nuevas actitudes encaminadas a controlar no sólo la creciente aparición de *P. aeruginosa* MDR sino en general la resistencia microbiana, disminuyendo el costo de vidas humanas que acarrea así como también el costo económico, laboral, etc.

1.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos que se han formulado para el presente estudio son:

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar los factores epidemiológicos más importantes asociados a la mortalidad de pacientes portadores de

Pseudomonas aeruginosa MDR en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna durante el periodo 2005 - 2008.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de *P. aeruginosa* MDR durante el periodo 2005 al 2008.
- Estimar la importancia de factores epidemiológicos según: procedimientos invasivos, edad, sexo, comorbilidades, antibioticoterapia previa, etc.
- Determinar la importancia de la estancia previa en UCI en relación a la mortalidad de pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR.
- Determinar el medio donde se aísla más frecuentemente *P. aeruginosa* MDR.

1.4. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Los factores tales como estancia en UCI, edad avanzada, patologías asociadas, antibioticoterapia previa, hospitalizaciones previas, procedimientos invasivos, se asocian con aumento en la

mortalidad de pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR en el Hospital III D. A. C. de Tacna durante el periodo 2005 – 2008.

1.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

1.5.1 Variables Independientes:

- **Edad avanzada:** Paciente con edad mayor o igual a 65 años.
- **Sexo:** Varón o mujer.
- **Comorbilidades o patologías asociadas:** Neoplasia activa, HIV, cirrosis, transplantado, ingesta de inmunosupresores, insuficiencia renal crónica terminal, colagenopatía, postrado crónico, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica y cirugía previa.
- **Rehospitalizaciones:** Representado por el número de hospitalizaciones previas del paciente en cualquiera de los servicios.
- **Estancia en UCI:** Referido al número de días que el paciente estuvo en el servicio de UCI.
- **Antibioticoterapia previa:** Referido al número y los antibióticos utilizados previamente para tratar al paciente.
- **Procedimientos invasivos:** Tales como catéter venoso central, sonda vesical, tubo endotraqueal, ventilación mecánica, etc.

- **Sitio de infección:** Lugar en donde se aislaron los gérmenes patógenos tales como: secreción traqueo-bronquial, punta de catéter venoso central, orina, sangre y heridas que se relacionan a la enfermedad de fondo infeccioso que afecta al paciente.

1.5.2. Variable Dependiente:

- ***P. aeruginosa* MDR:** Definida como el microorganismo patógeno con crecimiento en medios de cultivo adecuados el cual se torna resistente a varios antimicrobianos a los que antes era sensible con excepción de los carbapenems (Imipenem y/o meropenem).

VARIABLES INDEPENDIENTES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
Edad	Cuantitativa	Discreta	En años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Varón o mujer
Cirugía previa	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
Comorbilidades y/o estados de inmunodepresión			
1. Diabetes	Cualitativa	Nominal	Presente o

Mellitus			ausente
2. Cirrosis	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
3. Insuficiencia renal crónica	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
4. Enfermedades autoinmunes	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
5. Postrado crónico	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
6. Enfermedad pulmonar crónica	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
7. Ingesta de inmunosupresores	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
8. Neoplasia activa	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
9. Infección por VIH	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
Procedimientos invasivos			
1. Hemodiálisis	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente

2. Sonda vesical	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
3. Catéter venoso central	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
4. Tubo endotraqueal	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
5. Ventilación mecánica	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente
Rehospitalizaciones	Cuantitativa	Discreta	Número de veces
Estancia en UCI	Cualitativa Cuantitativa	Nominal Discreta	Presente o ausente Días
Antibioticoterapia previa	Cualitativa Cuantitativa	Nominal Discreta	Presente o ausente Número de antibióticos
Sitio de infección	Cualitativa	Nominal	Muestra en donde se aíse <i>P. aeruginosa</i> MDR

VARIABLE DEPENDIENTE			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	Cualitativa	Nominal	Presente o ausente

1.6. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

1.6.1. Infección: Invasión del organismo por gérmenes patógenos que se reproducen y multiplican, produciendo una enfermedad por lesión celular local, secreción de toxinas o reacción antígeno-anticuerpo en el huésped.

1.6.2. Colonización: Presencia y multiplicación de microorganismos sin lesión o invasión tisular.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

LOCALES: No se cuentan con trabajos de investigación similares.

NACIONALES

Luis Antonio Lopez de Lama realiza un trabajo de investigación titulado: Factores de riesgo asociados a la presentación de *Pseudomona* multirresistente en pacientes hospitalizados Hospital Edgardo Rebagliati Martins febrero 2000-marzo 2002, publicado por la Universidad Mayor de San Marcos en el 2003 donde se propone evaluar los factores de riesgo asociados a infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente, para lo cual realizó un estudio de casos y controles con recolección retrospectiva de los datos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Este estudio se realizó mediante la selección de todos los pacientes con cultivos positivos a *Pseudomona aeruginosa* obtenidos de la base

de datos del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo de febrero del 2000 a marzo del 2002, no se incluyó en el estudio aquellos pacientes cuyas historias clínicas no eran ubicadas en el Archivo General del Hospital, así como tampoco aquellos cuyos datos se encontraban incompletos. El número total de casos estudiados en el presente trabajo fue de 96 pacientes de los cuales 50 pacientes fueron multirresistentes a la terapia antibiótica y 46 pacientes fueron sensibles. La información recogida de las Historias Clínicas en los formularios fue procesada haciendo uso de una base de datos computarizada diseñada en el programa EPIINFO 2000 para Windows. El análisis de regresión logística multivariado demostró que pacientes con aislamiento nosocomial de *Pseudomona aeruginosa* multirresistente han sido expuestos a terapia antibiótica durante los 14 días previos de la fecha del resultado de cultivo positivo obtenido (OR 8,54; 95% IC, 2,17-33,66). Dentro de la terapia antibiótica administrada tuvimos como principales factores de riesgo: Carbapenemicos (OR 22,97; 95% IC, 4,84-109,10), ciprofloxacina (OR 4,27; 95% IC, 1,19-15,28) y ceftriaxona (OR 3,11; 95% IC, 0,72-13,47). Nosotros consideramos otros factores de riesgo no identificados en estudios previos como la presencia de

procedimientos invasivos (Catéteres, Nutrición parenteral, hemodiálisis, ventilación mecánica, traqueostomía y drenajes), aun cuando estuvieron relacionadas al desarrollo de PAMR estuvieron implícitos en la estancia en UCI como factor de riesgo independiente. La estancia previa en UCI antes del aislamiento de la PAMR fue también un factor de riesgo independiente (OR 14,05; 95% IC, 1,80-109,55). En cuanto a la mortalidad en relación a sensibilidad o resistencia se encontró que la mortalidad fue significativa en los pacientes con PAMR en relación a PAS (OR 12,12; 95% IC, 3,30-44,53). La estancia previa en UCI es considerada un factor de riesgo para infección por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente que podría estar relacionada a los procedimientos invasivos llevados a cabo en la UCI. El uso de carbapenems, ciprofloxacina y ceftriaxona están relacionadas al aumento de incidencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente así como también mayor mortalidad en los pacientes de donde es aislada en comparación con *Pseudomonas aeruginosa* Sensible. (26)

INTERNACIONALES

Adrián Camacho Ortiz realiza un estudio titulado: Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de enseñanza del norte de México, publicado por la revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología de México en junio del 2007, donde hace notar que *Pseudomonas aeruginosa* es un organismo con prevalencia nosocomial y causa común de infecciones en pacientes hospitalizados. El conocimiento de la epidemiología de *P. aeruginosa* en los servicios de hospitalización puede favorecer un mejor control de las infecciones causadas por este agente. Estudio retrospectivo y descriptivo. Se revisaron los cultivos de tres años reportados en el Hospital Universitario "Dr. José E. González". Se analizaron variables demográficas y microbiológicas. Un total de 1 254 cultivos fueron recolectados. Se eliminaron 43 cultivos y se analizaron 1 211. Las muestras en donde se aislaron *P. aeruginosa* principalmente fueron orina, secreción de heridas y aspiración traqueal. Las áreas con mayor número de aislados fueron las unidades de cuidados críticos médicos y postquirúrgicos con 21.7%. La resistencia a antimicrobianos presentó un ascenso de 2004 a 2005 con un

descenso de 2005 a 2006 respecto al ascenso inicial; esto resultó cierto para todos los antibióticos probados, excepto para gentamicina y ticarcilina/clavulanato. El menor porcentaje de resistencia durante todo el periodo de estudio lo obtuvo imipenem con 23, 31 y 28.5%, respectivamente. Las resistencias mayores se reportaron para ticarcilina/clavulanato, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, ceftazidima y piperacilina/tazobactam. Los resultados del presente estudio muestran cepas con mayor porcentaje de resistencia para amikacina, gentamicina, ceftazidima, imipenem, cefepime, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino y ticarcilina/clavulanato al establecer la comparación con la media nacional reportada. Las cepas analizadas en el presente estudio presentan mayor resistencia a antimicrobianos que lo esperado. Los efectos del empleo juicioso de antimicrobianos favorece la disminución en la tasa de resistencia bacteriana. (05)

C. Y. Wang realizó un estudio titulado: *Pseudomonas aeruginosa* totidrogorresistente entre pacientes hospitalizados: Características clínicas, factores de riesgo y resultados, en Taiwán, publicado por la Revista Europea de Infectología y Microbiología Clínica en el 2006; refiriéndonos que entre el 1 de enero del 2003 y

31 diciembre del 2003, 37 pacientes dieron positivo en los cultivos a *Pseudomonas aeruginosa* totidrogorresistente (PATDR) resistente para todo antibiótico antipseudomona disponible comercialmente en Taiwán, incluyendo a las penicilinas antipseudomona, cefalosporinas de cuarta generación, aztreonam, carbapenems, aminoglucósidos y ciprofloxacino. Diecinueve (51.4 %) pacientes tuvieron algún tipo de infección provocada por PATDR, incluyendo a neumonía (17 pacientes), bacteriemia relacionado a catéter (un paciente) y absceso anal (un paciente). A los dieciocho pacientes a quienes se les clasificó como colonizados por PATDR, se les diagnosticó en ausencia de síntomas o signos clínicos de infección. En total, 92 aislamientos fueron obtenidos de muestras diversas, la mayoría (85.9 %) obtenida de secreciones respiratorias (esputo, lavados bronquiales y efusiones pleural), fueron seguidas por muestras de orina (4.3 %) y de catéter (3,3%). Veintiocho (75.7 %) pacientes dieron cultivos positivos a *P. aeruginosa* no totidrogorresistente antes del aislamiento de PATDR, con una media entre el primer aislamiento de *P. aeruginosa* no totidrogorresistente y el aislamiento de PATDR de 128.3 días. La mayoría de pacientes habían recibido antibióticos tales como β -lactámicos, fluoroquinolonas o carbapenems para los

períodos prolongados. El análisis univariado mostró que en la infección por PATDR el género masculino y la presencia de fiebre durante el tiempo de aislamiento PATDR estuvo asociado con mayor mortalidad. (41)

Valerie Aloush realizó un estudio titulado: *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente: Factores de riesgo e impacto clínico, realizado en Estados Unidos y publicado por la Sociedad Americana de Microbiología. Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia en el 2006, describiendo que *Pseudomonas aeruginosa*, uno de los principales agentes patógenos nosocomiales, puede convertirse en multidrogorresistente (MDR). Su tasa de incidencia, los factores de riesgo individuales entre los pacientes afectados y el impacto clínico de la infección producida por esta bacteria no están bien determinados. Realizamos una evaluación epidemiológica de 82 pacientes con cultivos positivos a *P. aeruginosa* MDR y 82 controles correspondientes a *P. aeruginosa* sensible. Un estudio tipo casos y controles identificó factores de riesgo individuales para tener *P. aeruginosa* MDR, y una revisión retrospectiva evaluó los resultados clínicos de las infecciones producidas por dicha bacteria. Los casos y los

controles tuvieron números y características demográficas similares en cuanto a las comorbilidades. Un modelo multivariado identificó a la estadía en la UCI, la postración crónica, tener muchos procedimientos invasivos, y ser tratado con cefalosporinas de espectro amplio y con aminoglucósidos como factores de riesgo significativos para aislamientos posteriores de *P. aeruginosa*. Tener una enfermedad maligna fue un factor protector (OR = 0,2; p = 0,03). Los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR tuvieron peores resultados clínicos comparados con los controles, incluidos el aumento de la mortalidad (OR = 4,4; p = 0,04), la estancia hospitalaria (HR = 2; p = 0,001), y el requerimiento de procedimientos (OR = 5,4; p = 0,001). Los sobrevivientes tuvieron menos mejoría que los controles al momento del alta, y la mayoría de los sobrevivientes fueron dados de alta a centros de rehabilitación o de cuidados crónicos. El registro epidemiológico de los casos de *P. aeruginosa* MDR es complejo. Los pacientes críticos que requieren cuidados intensivos y son tratados con agentes antibióticos múltiples están en riesgo alto. Las infecciones por *P. aeruginosa* MDR están asociadas con resultados clínicos adversos. (01)

2.2. Generalidades

Las especies pertenecientes al género *Pseudomonas* son microorganismos ubicuos que se encuentran en la tierra, en la materia orgánica en descomposición, en la vegetación y en el agua. Por desgracia, se hallan también en el ambiente hospitalario en ambientes húmedos, como la comida, las flores de los jarrones, los lavabos, los baños, las fregonas, los respiradores y los equipos de diálisis, e incluso las soluciones desinfectantes. Es infrecuente que forme parte de forma persistente de la flora microbiana normal del ser humano, excepto en los pacientes hospitalizados y en los pacientes ambulatorios inmunodeprimidos. (27, 32)

2.3. *Pseudomonas aeruginosa*

2.3.1. Definición, fisiología y estructura

Las pseudomonas son bacilos gramnegativos móviles rectos (1 a 3 μm de largo y 0,5 a 1,0 μm de ancho) que suelen disponerse en parejas. Aunque se definen como aerobios estrictos, pueden crecer de forma anaerobia utilizando nitrato o arginina como aceptor terminal de electrones. La presencia de citocromo oxidasa (detectada por medio de una prueba rápida de 5 minutos) en las especies de *Pseudomonas*

se utiliza para distinguirlas de las enterobacterias. Algunas pseudomonas producen pigmentos difusibles (p. ej., piocianina [azul], fluoresceína [amarillo], piorrubina [marrón]).

Aunque el género estuvo formado en otros tiempos por un gran número de especies, la mayoría de ellas se ha reclasificado en otros géneros. Este género se compone actualmente de unas 10 especies que se han aislado a partir de muestras clínicas así como numerosas especies que se desarrollan en la naturaleza. *Pseudomonas aeruginosa* es la pseudomona más frecuente. (27, 32, 39)

2.3.2. Epidemiología

P. aeruginosa presenta una distribución cosmopolita y puede aislarse del suelo, el agua, las plantas y los animales, incluido el ser humano. Dicho microorganismo coloniza fácilmente áreas húmedas, esto se demuestra por la predilección de éste por determinadas zonas del cuerpo humano (periné, las axilas y los oídos), asimismo la humedad también es un factor esencial para el mantenimiento de los reservorios hospitalarios (equipos respiratorios, soluciones de limpieza, medicamentos, desinfectantes, lavatorios, escobas,

procesadores de alimentos y vegetales) y extrahospitalarios (piscinas, bañeras y soluciones para lentes de contacto) de *P. aeruginosa*.

A veces, *P. aeruginosa* forma parte integral de la flora microbiana humana normal. La prevalencia de colonización en personas sanas fuera del hospital o a su ingreso en éste es relativamente reducida. Por el contrario, la internación intrahospitalaria puede asociarse con índices de presencia elevados, sobre todo en la piel de pacientes con quemaduras graves, en el tracto respiratorio inferior de pacientes asistidos con ventilación mecánica, en el tracto gastrointestinal de pacientes tratados con quimioterapia por una enfermedad neoplásica y, virtualmente, en cualquier sitio en pacientes tratados con antibióticos. En estos casos, los índices de colonización pueden superar el 50% y la colonización a menudo presagia una infección invasiva.

Si bien la colonización por *P. aeruginosa* con frecuencia precede a una infección franca, la fuente del microorganismo y el modo de transmisión preciso de la infección a menudo se desconocen. Algunos brotes epidémicos adquiridos en hospitales fueron atribuidos con mayor certeza a reservorios específicos, tales como equipos

respiratorios, endoscopios, marcapasos, colchones antiestáticos contaminados, antisépticos, yesos ortopédicos, equipos de aspiración quirúrgicos y tinas de fisioterapia e hidroterapia. Se sospecha la posibilidad de transmisión interpersonal de *Pseudomonas aeruginosa* por el contacto con las manos del personal intrahospitalario u otros fómites, pero esta vía de transmisión es difícil de demostrar.

Según los datos del Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Hospitalarias, recolectados entre 1996 y 1999, indican que *P. aeruginosa* fue la segunda causa más frecuente de neumonía intrahospitalaria (17% de los aislamientos), la tercera causa más frecuente de infección urinaria (11% de los aislamientos), la cuarta causa más frecuente de infección de las heridas quirúrgicas (8% de los aislamientos), el séptimo patógeno aislado con mayor frecuencia del torrente circulatorio (3% de los aislamientos) y el quinto patógeno más frecuentemente aislado en general en cualquier sitio del cuerpo (9% de los aislamientos). (27)

2.3.3. Patogénesis

La patogenia de las infecciones por *P. aeruginosa* puede comprenderse más cabalmente teniendo en cuenta que este

microorganismo es un patógeno oportunista. *P. aeruginosa* rara vez provoca enfermedad en personas sanas, aunque es un saprófito humano frecuente. En la mayoría de los casos el proceso patológico comienza con algún tipo de alteración o evitación de las defensas normales del huésped. Esto puede consistir en una rotura de la integridad de las barreras físicas contra la invasión bacteriana (p. ej., trastornos de la piel o las mucosas) o en una situación que permita pasar por alto estas barreras (p. ej., presencia de un catéter intravenoso, un catéter urinario o un tubo endotraqueal). En otros casos puede haber una disfunción subyacente de mecanismos inmunes específicos, como sucede en pacientes con neutropenia, deficiencia del complemento, inmunosupresión iatrogénica o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La patogenia de la infección por *Pseudomonas* es compleja debido a que *P. aeruginosa* es un microorganismo invasor y toxinógeno, y este fenómeno podría explicar la diversidad de enfermedades y síndromes asociados con ella. Las infecciones por *Pseudomonas* pueden abarcar tres estadios distintos: 1) fijación y colonización bacteriana, 2) invasión local y 3) diseminación y enfermedad sistémica. Factores de virulencia específicos de *P. aeruginosa* mediarían estos

estadios patogénicos y serían responsables de los síndromes asociados característicos. (27, 32)

La adherencia de *P. aeruginosa* a las células del organismo anfitrión está mediada por los pili y por adhesinas de estructura diferente a la de estos. Los pili desempeñan una importante función en la unión a las células epiteliales. *Pseudomonas aeruginosa* produce también neuraminidasa, que elimina los residuos de ácido siálico del receptor de los pili, aumentando así la adherencia de las bacterias a las células epiteliales. (03)

P. aeruginosa sintetiza una cápsula de polisacáridos dotada de diversas funciones. La capa polisacárida ancla las bacterias a las células epiteliales y a la mucina traqueobronquial. La cápsula protege también al microorganismo frente a la fagocitosis y la actividad de antibióticos como los aminoglucósidos. Los genes que controlan la producción del polisacárido pueden estar activados en algunos pacientes, como los aquejados de fibrosis quística u otras enfermedades respiratorias crónicas, los cuales están predispuestos a la colonización a largo plazo por cepas mucoides de *P. aeruginosa*.

La endotoxina es un antígeno fundamental de la pared celular de *P. aeruginosa*, al igual que ocurre en el caso de otros bacilos gramnegativos. El lípido A, componente de la endotoxina, participa en varios de los efectos biológicos de la septicemia.

Un pigmento azul sintetizado por *P. aeruginosa*, la piocianina, cataliza la producción de superóxido y de peróxido de hidrógeno, formas tóxicas del oxígeno. En presencia de pioquelina (un sideróforo que se une al hierro) se genera el radical hidroxilo de mayor toxicidad, el cual puede ocasionar daños tisulares. Este pigmento estimula también la liberación de interleucina-8 (IL-8), que incrementa la quimiotaxis de los neutrófilos.

Se cree que la exotoxina A (ETA) es uno de los factores de virulencia más importantes producidos por las cepas patógenas de *P. aeruginosa*. Esta toxina altera la síntesis de proteínas al inhibir la elongación de la cadena peptídica en las células eucariotas. La exotoxina A probablemente participe en la dermatonecrosis que tiene lugar en las quemaduras, el daño corneal en las infecciones oculares y el daño tisular en las infecciones pulmonares crónicas. La toxina posee, igualmente, actividad inmunodepresora.

Las exoenzimas S y T son toxinas extracelulares producidas por *P. aeruginosa*. Cuando las proteínas son introducidas en sus células eucariotas diana por el sistema de secreción de tipo III, se produce un daño en las células epiteliales que facilita la diseminación de las bacterias, la invasión tisular y la necrosis.

Dos enzimas, LasA (serina proteasa) y LasB (metaloproteasa de zinc), actúan de manera sinérgica para degradar la elastina, lo que ocasiona daños en los tejidos que contienen elastina y el parénquima pulmonar, así como lesiones hemorrágicas (ectima gangrenoso) que se asocian a las infecciones diseminadas por *P. aeruginosa*. Estas enzimas degradan también los componentes del complemento e inhiben la quimiotaxis y la función de los neutrófilos, lo que provoca una mayor diseminación y daño tisular en las infecciones agudas.

La fosfolipasa C es una hemolisina termolábil que degrada los lípidos y la lecitina, de modo que facilita la destrucción tisular. No está claro el papel exacto de esta enzima en las infecciones respiratorias y urinarias, aunque se ha visto una importante asociación entre la producción de hemolisina y la enfermedad.

El ramnolípido es una hemolisina termoestable que altera los tejidos que contienen lecitina. Esta hemolisina se relaciona también con la inhibición de la actividad ciliar del aparato respiratorio.

P. aeruginosa posee una resistencia inherente a muchos antibióticos y puede mutar a cepas aún más resistentes durante el tratamiento. Aunque se han identificado numerosos mecanismos de resistencia, la mutación de las porinas constituye el principal mecanismo de resistencia. La penetración de los antibióticos en la célula pseudomónica tiene lugar principalmente a través de los poros de la membrana externa. La alteración de las proteínas que configuran la pared de estos poros con el fin de restringir el flujo al interior de la célula conlleva la aparición de resistencia a numerosos grupos de antibióticos de manera simultánea. *P. aeruginosa* sintetiza, asimismo, diferentes β -lactamasas que inactivan diversos antibióticos β -lactámicos (p. ej., penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos). (32)

2.3.4. Manifestaciones clínicas

2.3.4.1. Infecciones de las vías respiratorias

La neumonía primaria o forma no bacteriémica es consecuencia de la aspiración de secreciones de las vías respiratorias altas y suele surgir en personas que recibieron antibióticos y que quedaron expuestas al entorno intrahospitalario, particularmente en UCI. Es una causa frecuente de neumonía por el uso del ventilador y surge en particular en sujetos con neumopatía crónica o insuficiencia cardíaca congestiva o SIDA.

Esta infección aguda y potencialmente mortal se caracteriza por fiebre, escalofríos, disnea grave, cianosis, tos productiva, aprensión, confusión y otros signos de toxicidad general grave. En las radiografías de tórax se observa normalmente una bronconeumonía bilateral con infiltrados nodulares y pequeñas zonas radiotransparentes; son frecuentes los derrames pleurales; el empiema es relativamente raro; y en muchas ocasiones se observa consolidación lobular. Las lesiones anatomopatológicas consisten en necrosis alveolar, hemorragias focales y

microabscesos. Las lesiones cavitarias son en particular frecuentes en los enfermos de SIDA y neumonía por *P. aeruginosa*.

La neumonía bacteriémica producida por *P. aeruginosa* se inicia como una infección respiratoria, pero, a diferencia de la neumonía primaria, suele asociarse a neutropenia e invasión posterior del torrente sanguíneo con la consiguiente diseminación metastásica que provoca la aparición de lesiones características en el pulmón y otros órganos. Son frecuentes la hemorragia y la necrosis en los alveolos. Los signos y síntomas de esta enfermedad de carácter fulminante son los descritos en la neumonía no bacteriana causada por este mismo microorganismo, además de los que acompañan a la sepsis por gramnegativos. Característicamente, las radiografías de tórax muestran un rápido avance desde congestión vascular pulmonar hasta edema intersticial, edema pulmonar y, al final, bronconeumonía necrosante difusa con formación de cavidades. El paciente suele fallecer a los tres o cuatro días del inicio del cuadro.

(42)

2.3.4.2. Bacteriemia

P. aeruginosa sigue siendo una causa importante de infección hematológica que puede ser mortal en pacientes inmunodeficientes, particularmente en los que tienen cánceres de la sangre, complicados por neutropenia. La bacteriemia suele ser yatrogénica y por lo común aparece en personas hospitalizadas que también presentan otros trastornos. La infección hematológica puede ser primaria (sin causa identificable) o secundaria, dada la difusión desde un foco bien delimitado de infección. Entre los sitios primarios de ésta destacan las vías urinarias y gastrointestinales, pulmones, piel y las partes blandas, así como focos intravasculares, en particular los catéteres a permanencia en una vena central. Las manifestaciones clínicas de la bacteriemia por *P. aeruginosa* son similares a las de otras formas de bacteriemia. Son habituales la fiebre, la taquipnea, la taquicardia y la postración. El paciente también puede presentar desorientación, confusión y obnubilación. La hipotensión puede evolucionar a un choque resistente. En ocasiones, el cuadro se complica con insuficiencia renal, síndrome apnéico del adulto, coagulación intravascular diseminada (CID) y otras manifestaciones de síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS). Las lesiones cutáneas

patognomónicas denominadas *ectíma gangrenosa* se observan sólo en una pequeña proporción de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*.

2.3.4.3. Endocarditis

P. aeruginosa infecta las válvulas cardíacas nativas en drogadictos por vía intravenosa y también puede infectar válvulas cardíacas protésicas. El origen de las cepas de *P. aeruginosa* que infectan a los drogadictos parece ser el agua estancada que contamina los objetos que utilizan. La exposición particularmente frecuente de la válvula tricúspide a traumatismos y bacterias explica, al parecer, la alta incidencia de la afección tricuspídea en adictos a drogas por vía intravenosa. La fiebre es una característica casi invariable y al inicio del cuadro o poco tiempo después se suelen detectar soplos.

La embolia pulmonar séptica que acompaña a la endocarditis de las cavidades cardíacas derechas origina tos, dolor precordial pleurítico, producción de esputo, infiltración pulmonar (con o sin formación de absceso) y derrame pleural. Las infecciones de las cavidades cardíacas izquierdas pueden iniciarse como cuadros de

insuficiencia cardíaca que no responden a tratamiento o embolia sistémica de gran intensidad. El paciente puede presentar aneurismas micóticos, cerebritis o absceso cerebral; en ocasiones se observan infartos sépticos en el bazo, pero las manifestaciones cutáneas y de los tejidos blandos, como las lesiones de Janeway, los nódulos de Osler y la estíma gangrenosa, son relativamente infrecuentes.

El diagnóstico de endocarditis por *P. aeruginosa* está basado en la positividad del hemocultivo en ausencia de un origen extracardíaco, en los signos de disfunción valvular o de la presencia de una vegetación en el ecocardiograma, en la presencia de lesiones pulmonares sépticas en la radiografía de tórax (en los signos de afección de las cavidades cardíacas derechas) y en la demostración real de la infección de las válvulas cardíacas en el momento de la intervención quirúrgica.

2.3.4.4. Infecciones del sistema nervioso central (SNC)

Las infecciones del SNC por *P. aeruginosa* son la meningitis y el absceso cerebral. Estas infecciones se producen por extensión de un foco en una estructura parameningea contigua como el oído,

la mastoides o los senos paranasales, por inoculación directa en el espacio subaracnoideo o en el cerebro debido a un traumatismo, cirugía o procedimientos diagnósticos, o por diseminación bacteriémica desde un foco distante. Las infecciones del SNC por *P. aeruginosa* se han observado casi exclusivamente en pacientes con deterioro de los mecanismos de defensa inmunitaria locales o generales. La tasa de mortalidad por estas infecciones es alta.

Los signos clínicos de meningitis por *P. aeruginosa*, similares a los de otras formas de meningitis bacteriana aguda, son fiebre, cefalalgia, rigidez de nuca, confusión y obnubilación. El inicio de la enfermedad puede ser agudo o incluso fulminante, en particular en los pacientes con bacteriemia, con una rápida evolución hacia choque, coma y fallecimiento en poco tiempo.

2.3.4.5. Infecciones del oído

P. aeruginosa se observa con frecuencia en el conducto auditivo externo (CAE), en particular en condiciones de humedad y en presencia de inflamación o maceración (como en el "oído del nadador"). Además, este microorganismo es el patógeno predominante en los casos de otitis externa. El oído presenta dolor

o sólo prurito, se observa un exudado purulento y la presión sobre el pabellón del oído provoca dolor. El CAE aparece edematoso y relleno de detritos que impiden la observación de la membrana timpánica. El proceso de infiltración ulterior, que afecta al tejido blando, el cartílago y el hueso cortical, es característicamente lento y de tipo destructivo. Denominado *otitis externa maligna* (OEM), este trastorno afecta sobre todo a diabéticos de edad avanzada, aunque a veces se observa en lactantes con otra enfermedad subyacente y en pacientes ancianos no diabéticos. Casi todos los casos de OEM se deben a infección por *P. aeruginosa*

La otalgia y la otorrea intensas son síntomas de presentación frecuentes de la OEM. La parálisis del V par suele aparecer en fases iniciales, mientras que la de otros pares craneales sobreviene en fases posteriores. Puede haber hipoacusia. Son relativamente infrecuentes los síntomas generales como fiebre y pérdida de peso. La exploración física revela casi siempre una sensibilidad notable en el pabellón del oído y alteraciones en el conducto auditivo externo, como tumefacción, eritema, exudado purulento, restos necróticos y tejido de granulación en su pared. La membrana timpánica suele estar oculta y en ocasiones muestra perforación.

2.3.4.6. Infecciones de huesos y articulaciones

La piartrosis esternoclavicular causada por *P. aeruginosa* suele ser una complicación de la adicción a drogas inyectables y rara vez conlleva endocarditis por dicho microorganismo. Se suele afectar una sola articulación, y la articulación esternoclavicular resulta afectada con mayor frecuencia que las articulaciones esternocondrales. La forma habitual de presentación es un cuadro de dolor agudo o crónico limitado a la parte anterior de la pared torácica con restricción del movimiento del hombro homolateral y fiebre. La exploración física revela sensibilidad dolorosa, eritema y tumefacción en la articulación afectada. Es frecuente la leucocitosis y la VSG está elevada casi de manera invariable. El estudio radiológico muestra edema en tejidos blandos, desmineralización ósea, lesiones líticas y elevación del periostio de la cabeza clavicular, las costillas o el esternón. El material obtenido mediante artrocentesis o biopsia sinovial permite el cultivo de *P. aeruginosa*.

La osteomielitis vertebral producida por *P. aeruginosa* se vincula con infección complicada de las vías urinarias, cirugía o instrumentación del aparato genitourinario y drogadicción por vía intravenosa. Las infecciones vertebrales originadas en las vías

urinarias suelen aparecer en personas de edad avanzada y por lo común afectan a la columna lumbosacra. Es probable que la vía de infección en esos pacientes sea el plexo venoso compartido entre la columna y la pelvis. En condiciones normales, las infecciones relacionadas con la drogadicción afectan a pacientes más jóvenes y se localizan en la región cervical o lumbosacra. Los síntomas pueden estar presentes durante semanas o incluso meses antes del establecimiento del diagnóstico. Por lo general, el paciente presenta dolor en la espalda o el cuello, mientras que son relativamente infrecuentes la fiebre y los síntomas generales. Es muy característica la sensibilidad dolorosa local y la disminución del arco de movimientos de la zona de la columna afectada. Se puede observar leucocitosis y la VSG casi siempre está muy elevada; los hemocultivos son positivos en algunos casos. La TAC y la RM son las pruebas más sensibles y específicas para definir las lesiones. Las gammagrafías óseas con tecnecio y con galio suelen dar resultados positivos, pero tienen menor especificidad. El diagnóstico etiológico requiere el cultivo del material obtenido mediante punción-aspiración o biopsia de la zona de columna afectada bajo control radioscópico; en ocasiones es necesaria la biopsia quirúrgica abierta.

2.3.4.7. Infecciones de las vías urinarias

P. aeruginosa es una de las causas más frecuentes de infecciones complicadas y hospitalarias de las vías urinarias. Estas infecciones pueden deberse a cateterismo, instrumentación, cirugía (incluyendo el trasplante renal) u obstrucción de las vías urinarias; pueden originarse en focos persistentes (p. ej., la próstata o los cálculos) y tener una evolución crónica o recurrente. Las infecciones crónicas de las vías urinarias por *P. aeruginosa* son relativamente frecuentes en pacientes con sondas permanentes de Foley, alteraciones en la anatomía de las vías urinarias debido a procedimientos de desviación o paraplejía. La infección crónica o recidivante de vías urinarias causada por *Pseudomonas* suele incluir cepas resistentes a múltiples fármacos (*Pseudomonas* MDR).

Las manifestaciones clínicas de las infecciones de las vías urinarias producidas por *P. aeruginosa* suelen ser indistinguibles de las que se observan en otras infecciones bacterianas. Sin embargo, la infección por *P. aeruginosa* tiene tendencia a la persistencia, cronicidad, resistencia al tratamiento antibiótico y recidiva.

2.3.4.8. Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

Como ya se ha señalado previamente, la bacteriemia por *P. aeruginosa* puede originar lesiones cutáneas diseminadas de ectima gangrenosa. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes de la sepsis por *P. aeruginosa* son lesiones vesiculares o pustulosas, ampollas, nódulos subcutáneos, abscesos profundos y celulitis.

La piodermia primaria por *P. aeruginosa* se produce cuando existe una rotura de la barrera cutánea por traumatismos, quemaduras, dermatitis o úlceras secundarias a enfermedad vascular periférica o por decúbito. Las zonas en las que hay gran humedad y la neutropenia contribuyen a su aparición. El aspecto clínico de la piodermia primaria por *P. aeruginosa*, que a menudo incluye hemorragia y necrosis, es similar al de las lesiones cutáneas metastásicas por *P. aeruginosa*. Un signo peculiar y raro de la piodermia por *P. aeruginosa* es que conlleva un olor frutal característico, y el pus que exuda es de color azul verdoso (por la piocianina), que a veces se detecta en los apósitos o vendas y en la propia herida.

La infección por *P. aeruginosa* que complica las quemaduras extensas de III grado aparece típicamente una a dos semanas después de ocurridas, y es consecuencia de la colonización de la quemadura o de la escara. Las manifestaciones locales son una coloración negruzca, marrón oscura o violácea de la escara; degeneración del tejido de granulación subyacente, hemorragia y separación prematura de la escara; edema, hemorragia y necrosis cutánea adyacentes a la zona de quemadura; y lesiones nodulares eritematosas en la piel no afectada por la quemadura. Las manifestaciones generales consisten en fiebre o hipotermia y otros signos de sepsis, SIRS o de fracaso multiorgánico.

2.3.4.9. Infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con SIDA

Durante los decenios de 1980 y 1990, la vinculación entre el SIDA y las infecciones por *P. aeruginosa* se hizo cada vez más frecuente. Hoy en día, la inmensa mayoría de estas infecciones se observa en los enfermos de SIDA avanzado, infecciones oportunistas previas y recuentos de linfocitos CD4+ <100/ l (a menudo <50/ l). Los factores inmunitarios específicos que originan la infección por *P. aeruginosa* en los pacientes con SIDA no son bien conocidos, pero se especula con la posibilidad de que exista

una pérdida de la integridad de las mucosas, defectos en la inmunidad celular y humoral, y anomalías cualitativas de los leucocitos. Merece la pena destacar que la mayor parte de estas infecciones en esta población se adquieren en la comunidad, a diferencia de la transmisión hospitalaria documentada para casi todas las infecciones por *P. aeruginosa* en los pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La neumonía representa una parte importante de las infecciones por *P. aeruginosa* en los pacientes con SIDA. También son frecuentes las infecciones hematógenas, como las relacionadas con los catéteres de presión venosa central, y las infecciones de los senos paranasales, la piel y los tejidos blandos, y las vías urinarias. La bacteriemia, ya sea primaria o secundaria a una infección a distancia, suele ser recurrente y se vincula con una mortalidad alta, y en ocasiones conlleva manifestaciones cutáneas parecidas a las que se observan en los pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Como las infecciones por *P. aeruginosa* aparecen en pacientes con SIDA avanzado, la supervivencia posterior a la recuperación de

la infección inicial puede estar limitada a unos meses. No obstante, gracias a la utilización generalizada de tratamientos antirretrovíricos de gran actividad y al incremento consiguiente del recuento de células CD4+, es probable que descienda la incidencia de la infección por *P. aeruginosa* en los pacientes con SIDA y que cambie el curso natural de la infección. (11, 14)

2.3.5. Tratamiento

Sitio anatómico o entidad diagnóstica	Terapia preferente	Comentarios
Bacteriemia, endocarditis, infecciones de heridas o incisiones, o neumonía.	Penicilina antiP y además un AMN	En la bacteriemia por infección de un catéter a permanencia en una vena central, por lo común se necesita extraerlo. En pacientes sin neutropenia, en caso de neumonía concomitante por <i>Pseudomonas</i> , choque séptico o algún otro padecimiento coexistente que puede

		<p>ser mortal, cabe recurrir a un solo fármaco que tenga actividad contra <i>Pseudomonas</i>, como penicilina, cefalosporinas, carbapenémicos o una fluoroquinolona.</p> <p>Endocarditis: utilizar las dosis máximas. En el caso de los AMN es preferible DM en vez de UDD. Los niveles séricos del AMN deben ser 10 veces mayores que CBM del microorganismo patógeno. A menudo se necesita sustituir la válvula cardíaca.</p> <p>Heridas o incisiones: se necesita desbridamiento.</p> <p>Neumonía: se utilizará al principio una combinación de fármacos contra la neumonía grave si se sospecha decididamente la presencia de <i>P. aeruginosa</i> o se confirma por resultados del cultivo. En personas</p>
--	--	--

		<p>con SIDA se necesita a veces el tratamiento repetitivo o duradero.</p> <p>Terapia por inhalación en FQ: administrar una solución con 300 mg de tobramicina para inhalación cada 12 h por medio de un nebulizador de chorro.</p>
Sistema nervioso central	Ceftazidima, <i>combinada o no</i> con un AMN	Es necesario administrar los AMN por vía intrarraquídea en caso de infecciones del SNC que no mejoran con el tratamiento IV inicial. Los abscesos encefálicos que tienen más de 2 cm de diámetro necesitan evacuación.
Huesos y articulaciones	Penicilina antiP y <i>además</i> , un AMN o ciprofloxacina	Por lo regular se sugiere que el tratamiento se dé en un ciclo de cuatro a seis semanas. Datos escasos sugieren que el tratamiento duradero con una fluoroquinolona oral puede equivaler a la administración IV. Suele ser

		necesario el desbridamiento quirúrgico en la osteomielitis crónica o que está vinculada con traumatismo, inoculación directa del hueso o extensión desde tejidos vecinos.
Otitis externa maligna	Cefalosporina antiP o un carbapenem o ciprofloxacina (IV o PO)	Por lo regular se necesita desbridamiento quirúrgico. Se sugiere que el tratamiento dure por lo menos cuatro a seis semanas. Cabe utilizar ciprofloxacina oral, con vigilancia minuciosa, en el caso de enfermedad limitada o después de terapéutica IV inicial.
Vías urinarias	Ciprofloxacina (PO o IV)	Es necesario eliminar las obstrucciones y extraer los cuerpos extraños (como sondas a permanencia en la vejiga y cálculos en dicho órgano). Por lo común basta el uso de un solo fármaco.

Dermatitis o foliculitis	Ninguna	La foliculitis difusa después de usar piscinas, baños de remolino o el agua caliente de tinas no necesita tratamiento en hospedadores normales.
--------------------------	---------	---

AntiP: Antipseudomona

CBM: Concentración bactericida mínima

AMN: Aminoglucósido

UDD: Una sola dosis al día

DM: Dosis múltiple

* En todas las cepas de *Pseudomonas* se harán pruebas de sensibilidad (antibiogramas) para orientar en el tratamiento definitivo.

Las infecciones más graves o que ponen en peligro la vida por *P. aeruginosa* se tratan combinando dos antibióticos a los que la cepa es sensible (o es probable que lo sea). A pesar de la amplia aceptación del tratamiento combinado para las infecciones por *P. aeruginosa*, todavía hay pocos datos clínicos desde la aparición de los modernos betalactámicos que prueben si el tratamiento combinado es más eficaz que el tratamiento con un solo antibiótico o si realmente se anticipa a la adquisición de resistencia a los antimicrobianos. No obstante, el tratamiento combinado sigue siendo el recomendado para gran parte de las infecciones agudas o fulminantes. (10, 25)

La duración adecuada del tratamiento antibiótico en los procesos secundarios a *P. aeruginosa* depende del tipo, localización y gravedad de la infección. En general, las infecciones crónicas que conllevan lesión hística intensa, alteración de la anatomía normal, presencia de cuerpos extraños o material protésico y accesibilidad antibiótica difícil requieren tratamiento durante semanas o incluso meses, en vez de días. Las infecciones más agudas se pueden tratar de manera más drástica y durante períodos más breves. (11, 13, 14)

2.3.6. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos

Pseudomonas aeruginosa es resistente, tanto de manera natural como adquirida, a un gran número de antibióticos (ATB), como cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos (30). Esto se debe a las características de su membrana celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad. La resistencia a los ATB usualmente activos sucede en el medio hospitalario. Las cepas pueden transmitirse entre ellas el material genético que media la resistencia, incluso a partir de otras bacterias Gram negativas como las enterobacterias (18). Los mismos ATB son capaces de inducir los mecanismos de resistencia que un aislamiento tiene latentes. Otras sustancias como el zinc, componente

de una clase de catéteres urinarios, también inducen cambios moleculares que activan la resistencia a imipenem (8). Se ha evidenciado que en 10,2% de los tratamientos para *P. aeruginosa* emerge una cepa resistente que antes del tratamiento era sensible. Esta inducción de resistencia varía dependiendo de cada antibiótico. Por ejemplo, ceftazidima, una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomonas, tiene el más bajo riesgo de inducir resistencia en bacterias previamente sensibles a ceftazidima; en contraste, imipenem presenta la más alta tasa de emergencia de resistencia después del tratamiento. (6, 16)

Los principales mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* comprenden:

2.3.6.1. β -lactamasas

Son enzimas que hidrolizan el anillo β -lactámico de los antibióticos, de esta manera destruyen el sitio activo del ATB e impiden su actividad. *P. aeruginosa* posee dos clases de β -lactamasas: Amp-C y las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Amp-C, está codificada en el cromosoma de la bacteria y tiene la capacidad de ser inducida por los propios β -lactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina. Cuando esto sucede, hay resistencia a penicilinas y cefalosporinas (ceftazidime, cefepime); el grado de resistencia, depende del grado de represión de la Amp-C. El problema radica en que esta enzima, es inducida en cuestión de días, por tanto, antes del tratamiento, los β -lactámicos parecen servir, pero clínicamente el paciente no mejora y se descubre posteriormente la inducción completa de la enzima.

Las BLEE son codificadas por plásmidos, se adquieren mediante transporte de DNA extracromosomal y se manifiestan también por resistencia a penicilinas y a cefalosporinas. En un tipo de enzimas llamadas carbapenemasas se evidencia resistencia a carbapenémicos. (22)

2.3.6.2. Bombas de expulsión

Las bombas de expulsión son complejos enzimáticos de membrana que expulsan, de la célula, detergentes y sustancias anfipáticas que de otra manera destruirían la bacteria. Este

complejo llamado MexAB- OprM, se compone de una proteína bomba en la membrana citoplasmática, una proteína ligadora en el espacio periplásmico y un canal de salida en la membrana externa. Tiene la capacidad de expulsar al exterior de la bacteria y contra un gradiente de concentración, β -lactámicos, cloranfenicol, quinolonas, macrólidos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim. Estos sistemas de expulsión son los responsables de la "impermeabilidad" a la mayoría de los antibióticos. Las bombas de expulsión, tienen también la capacidad de ser inducidas por antibióticos, especialmente ciprofloxacina. (23)

Ésta última bomba tiene una importante particularidad debido a que su expresión está estrechamente relacionada con el gen Mex T, que también está involucrado en la mutación que origina la pérdida de la porina OprD como se verá mas adelante. La sobreexpresión de MexXY-OprM afecta a los b-lactámicos, las quinolonas, el meropenem y los aminoglucósidos sin afectar la acción del imipenem. (37, 38)

2.3.6.3. Porinas de membrana

Las porinas son proteínas transmembranales que se ubican en la membrana externa de las bacterias y cumplen diversas

funciones. OprD es una porina de membrana presente en *Pseudomonas aeruginosa*.

Su papel primitivo es permitir la captación pasiva de aminoácidos básicos a través de la membrana externa. Se sabe además, que es capaz de permitir la entrada de carbapenémicos, aunque no de otros β -lactámicos. La afinidad y la capacidad de difusión de imipenem a través de esta porina son casi 70 veces más altas que la de meropenem. La mutación del gen OprD se sospecha ante una cepa francamente resistente a imipenem con susceptibilidad reducida o preservada a meropenem y sin afectar a otros β -lactámicos, a menos que estén presentes otros mecanismos de resistencia. (24, 33)

2.3.6.4. Otros mecanismos de resistencia

Mecanismos de resistencia menos frecuentemente documentados incluyen la resistencia a quinolonas asociadas a mutaciones de los sitios blancos (31). Desde el punto de vista epidemiológico este mecanismo se considera menos importante, debido a que en el medio hospitalario el aumento de la resistencia

a ciprofloxacina, está asociado con mayor frecuencia a bombas de expulsión que tienen como sustrato a este antibiótico. (20)

2.3.7. Tratamiento de *P. aeruginosa* MDR

Colistina (polymixina E) es usado por vía intravenosa, a pesar de su toxicidad. Este agente, o un antibiótico relacionado de péptido, polymyxin B, se está convirtiendo rápidamente en el agente terapéutico de último recurso en pacientes contagiados por *P. aeruginosa* MDR. Las dosis recomendadas están en el rango del 2,5 al 5.0 / el día mg/kg en dos a tres dosis divididas para colistin y 2,5 para 3.0 / el día mg/kg divididas en cuatro dosis para polymyxina B. Se considera que Polymyxina B es más nefrotóxica y no es, por lo tanto, generalmente la primera elección. La dosis de éste antibiótico necesita estar ajustada para la insuficiencia renal. (07)

El resultado clínico de las infecciones por *P. aeruginosa* MDR tratadas con colistina es difícil de juzgar por los escasos casos reportados y por las múltiples drogas usadas en estos pacientes complicados. Mientras que la mayor parte de la literatura encontró

eficacia parcial, informes más recientes han sido más alentadores, en particular considerando las terapias alternativas limitadas. Colistina muestra sinergia con otros antimicrobianos en vitro, y eso puede ayudar a reducir la dosis de colistina cuando está combinada con otro agente si hay toxicidad inaceptable, pero no hay estudios en humanos o en animales que avalen este dato hasta el momento. Otro aporte para el manejo de cepas de *P. aeruginosa* MDR puede ser utilizar combinaciones de antibióticos para los cuales la cepa es resistente, tales como aztreonam con amikacina u otras combinaciones (29). La necesidad de nuevos antimicrobianos es urgente. Considerando que de 7 a 10 años es el tiempo límite requerido para el desarrollo clínico, *P. aeruginosa* MDR es propenso a ser el mayor agente patógeno del siglo XXI. (27)

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Cobertura del estudio

3.1.1. Campo de verificación

3.1.1.1. Delimitación Espacial

- **Ámbito General:** Región de Tacna
- **Ámbito Específico:** Distrito de Calana.
- **Ámbito institucional:** Todos los servicios del Hospital III Daniel Alcides Carrión.

3.1.1.2. Delimitación Temporal

La investigación se realizará entre el periodo 2005 al 2008.

3.1.2. Población del estudio

3.1.2.1. Población

Pacientes adultos con cultivo positivo a *Pseudomonas* MDR del Hospital III D. A. C. aislada durante el periodo 2005 – 2008 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

3.1.2.2. Muestra

Debido a la muestra no muy amplia se tomará en cuenta las historias clínicas de todos los pacientes con cultivo positivo a *P. aeruginosa* MDR incluyendo también a los resistentes a los carbapenem.

3.1.2.3. Criterios de inclusión

Historias clínicas de pacientes con cultivo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente, incluyendo también a los que eran resistentes a los carbapenem (Imipenem y Meropenem) para así aumentar la muestra.

3.1.2.4. Criterios de exclusión

No se incluyó en el estudio aquellos pacientes cuyas historias clínicas no eran ubicadas en el archivo general del Hospital, así como tampoco aquellos cuyos datos se encontraban incompletos.

Todo paciente fallecido por otra causa diferente a la asociada a infección por *P. aeruginosa*: Infarto agudo de Miocardio, TEP, ACV hemorrágico, etc.

3.2. Diseño de investigación

Este estudio es de tipo descriptivo – retrospectivo, observacional y longitudinal. Se realizará un estudio descriptivo con recolección retrospectiva de los datos, se seleccionarán a todos los pacientes con cultivos positivos a *Pseudomonas aeruginosa* y que en el antibiograma muestren resistencia a múltiples fármacos (MDR), obtenidos de la base de datos del laboratorio de microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión durante el período 2005 al 2008.

3.3. Estrategia de recolección de datos

3.3.1. Organización

- Autorización para llevar a cabo el trabajo de investigación en la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNJBG de Tacna
- Autorización para llevar a cabo el trabajo de investigación en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Tacna.
- Una vez concedida la autorización para la realización del trabajo de investigación, se procederá a seleccionar a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

3.3.2. Recursos

3.3.2.1. Recursos Humanos

- **Investigador:** Jhon Lucas Pacori Achata, que asumirá el rol exclusivo.
- **Asesor:** Dr. Neil Flores Valdez

3.3.2.2. Recursos Físicos

- **Infraestructura:** Hospital III Daniel Alcides Carrión - Essalud Tacna.
- **Ambientes:** Todos los servicios de dicho Hospital.

3.3.2.3. Recursos Económicos

El presupuesto para la recolección será propio del investigador.

3.3.2.4. Recursos institucionales

La investigación contara con el apoyo de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann de Tacna (por su asesoría y capacitación permanente) y del Hospital III Daniel Alcides Carrión EsSalud de Tacna (por el proceso de recolección de datos).

3.4. Método estadístico

El ordenamiento, organización y control de calidad de la información recolectada se realizó en una base de datos. Los cálculos

se realizaron utilizando el Software SPSS v15.0. En el análisis univariado se utilizó estadística descriptiva.

Se realizó análisis divariado aplicando Test de Chi Cuadrado con promedios y límites de confianza a nivel de significación 0.05. Finalmente se diseñó tablas estadísticas y gráficos para facilitar el análisis, discusión y representación de los resultados obtenidos.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se revisó las historias clínicas de 204 pacientes portadores de *Pseudomonas aeruginosa* encontrados durante el periodo 2005 – 2008 en la base de datos del servicio de microbiología del Hospital III Daniel Alcides Carrión del distrito de Calana, provincia de Tacna, encontrándose 52 casos *P. aeruginosa* MDR, revisándose dichas historias.

A continuación se esquematizan los resultados mediante tablas y gráficos.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 01

INCIDENCIA POR AÑOS

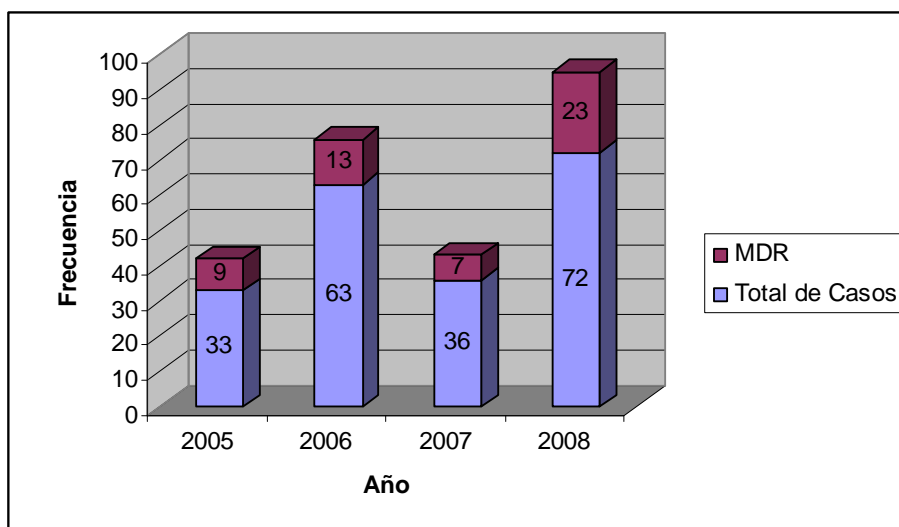
Año	N°	N° MDR	%
2005	33	9	27,3
2006	63	13	20,6
2007	36	7	19,4
2008	72	23	31,9
Total	204	52	25,5

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO Nº 01

INCIDENCIA POR AÑOS



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico Nº 01 se puede apreciar que el año en el que más casos de *P. aeruginosa* MDR fue reportado fue en el 2008 con 23 casos que corresponde al 31,9% del total, seguido del año 2005 con 9 casos (27,3%), año 2006 con 13 casos (20,6%) y año 2007 con 9 casos (19,4%).

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 02

INCIDENCIA SEGÚN EL SEXO Y EDAD

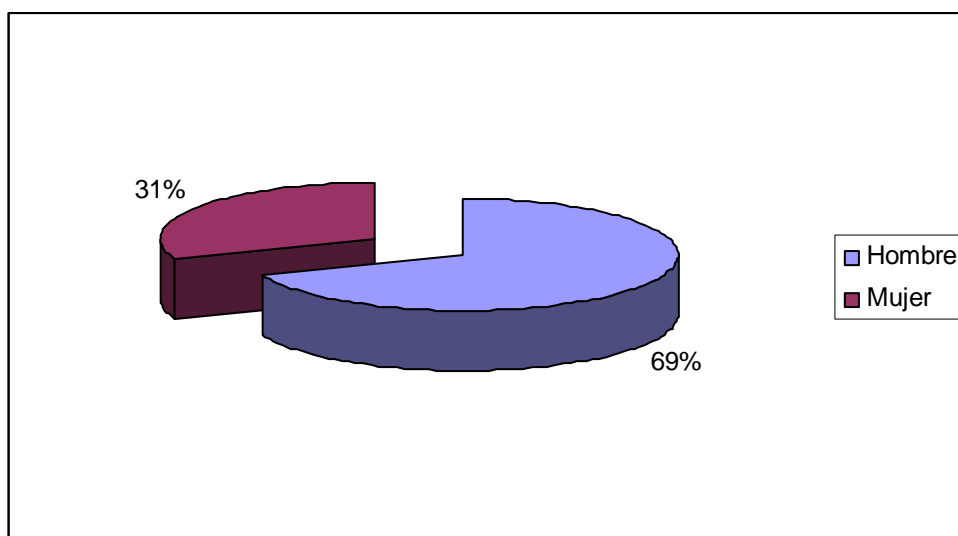
		Nº	%
Sexo	Hombre	36	69,2 %
	Mujer	16	30,8 %
	Total	52	100,0 %
Edad (años)	40 - 50	3	5,8 %
	51 - 60	9	17,3 %
	61 - 70	5	9,6 %
	71 - 80	19	36,5 %
	81 - 90	14	26,9 %
	91 - 100	2	3,8 %
	Total	52	100,0 %

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO N° 02

INCIDENCIA SEGÚN EL SEXO



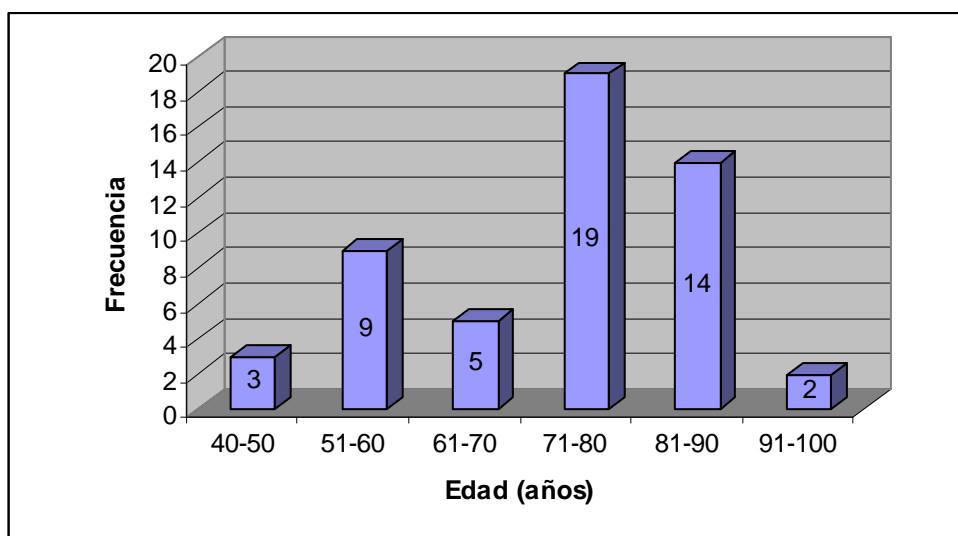
Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 02 se observa que, de acuerdo al sexo, los varones son los más frecuentemente afectados con 36 casos que corresponden al 69% en comparación con las mujeres con 16 casos que corresponden al 31%, ambos portadores de *P. aeruginosa* MDR.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO N° 03

INCIDENCIA SEGÚN LA EDAD



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 03 se observa, de acuerdo a la edad, los tres grupos donde hubieron más pacientes: 19 casos (36,5%), 14 casos (26,9%) y 9 casos (17,3%) para las edades de 71 a 80 años, 81 a 90 años y 51 a 60 años respectivamente que resultaron positivos para *P. aeruginosa* MDR, con una edad media de 73,4 años.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 03

INCIDENCIA SEGÚN LAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS

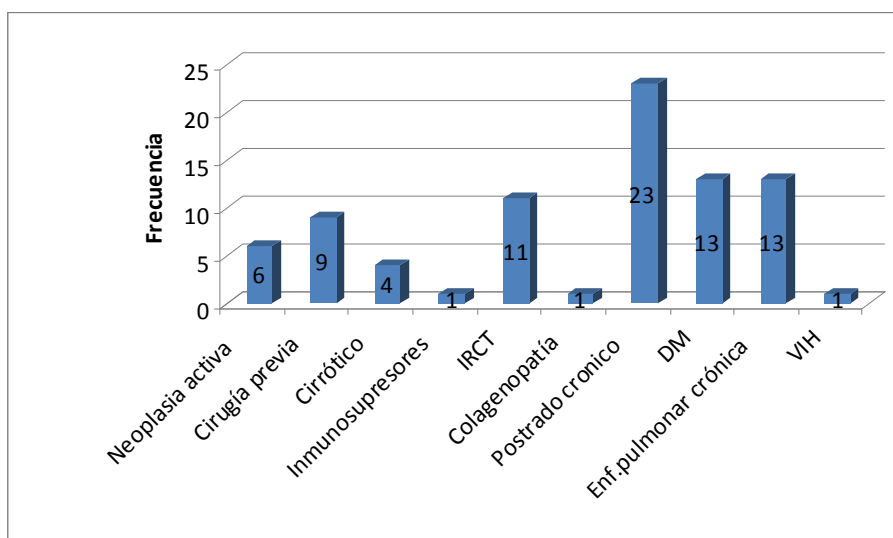
Comorbilidades	N°	%	N°	%
Neoplasia activa	6	7,3	3	5,8
Cirugía previa	9	11	5	9,6
Cirrótico	4	4,9	3	5,8
Inmunosupresores	1	1,2	1	1,9
IRCT	11	13,4	7	13,5
Colagenopatía	1	1,2	1	1,9
Postrado crónico	23	28	15	28,8
DM	13	15,9	8	15,4
Enf. pulmonar crónica	13	15,9	8	15,4
VIH	1	1,2	1	1,9
Total	82	100,0	52	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO Nº 04

INCIDENCIA SEGÚN LAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS



Fuente: Ficha de recolección de datos

En cuanto a las patologías asociadas y/o estados de inmunodepresión en relación a *P. aeruginosa* MDR, se obtuvo que el diagnóstico más frecuente fue postración crónica (28%), seguido de diabetes mellitus tipo 2 (15,9%), enfermedad pulmonar crónica (15,9%) e insuficiencia renal crónica terminal (13,4%).

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 04

**INCIDENCIA SEGÚN LOS PROCEDIMIENTOS INVASIVOS
REALIZADOS**

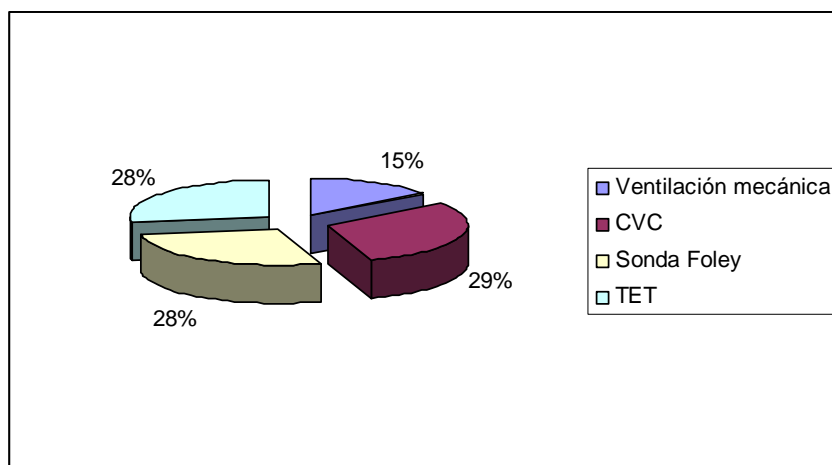
Procedimientos invasivos	N°	%	N°	%
Ventilación mecánica	12	15	8	15,4
CVC	24	30	16	30,8
Sonda Foley	22	27,5	14	26,9
TET	22	27,5	14	26,9
Total	80	100,0	52	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO Nº 05

INCIDENCIA SEGÚN LOS PROCEDIMIENTOS INVASIVOS



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico Nº 05 se puede apreciar que el procedimiento invasivo previo más frecuentemente asociado a pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR fue el catéter venoso central presente en 24 casos que corresponde al 30%, seguido del uso de sonda Foley y tubo endotraqueal con 22 casos (27,5%) cada uno y finalmente la ventilación mecánica presente en 12 casos (15%).

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 05

INCIDENCIA SEGÚN EL ANTIBIÓTICO UTILIZADO PREVIAMENTE

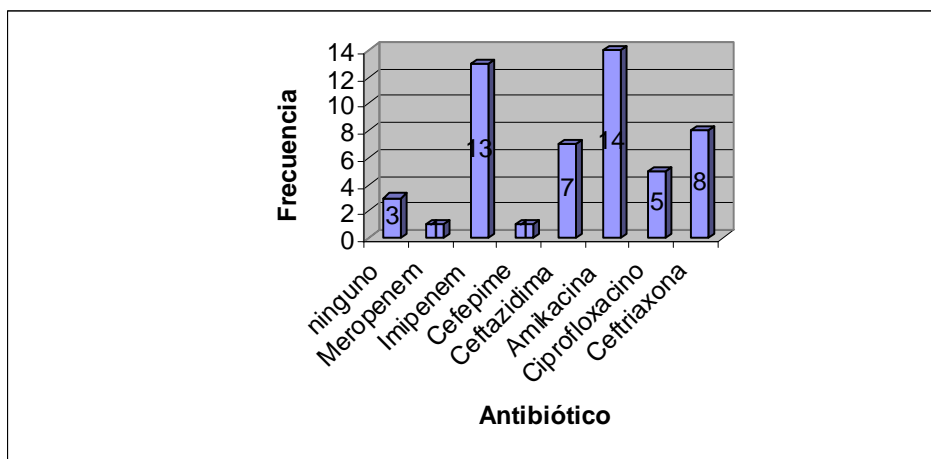
Antibiótico	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	3	5,8
Meropenem	1	1,9
Imipenem	13	25,0
Cefepime	1	1,9
Ceftazidima	7	13,5
Amikacina	14	26,9
Ciprofloxacino	5	9,6
Ceftriaxona	8	15,4
Total	52	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO N° 06

INCIDENCIA SEGÚN EL ANTIBIÓTICO UTILIZADO PREVIAMENTE



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 06 se observa que los antibióticos, utilizados previamente, más frecuentes son la amikacina con 14 casos (26,9%), seguido del imipenem con 13 casos (25%), ceftriaxona con 8 casos (15,4%), ceftazidima con 7 casos (13,5%), ciprofloxacino con 5 casos (9,6%), ningún antibiótico con 3 casos (5,8%) y cefepime y meropenem con 1 caso cada uno (1,9%).

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 06

INCIDENCIA SEGÚN EL TIPO DE MUESTRA

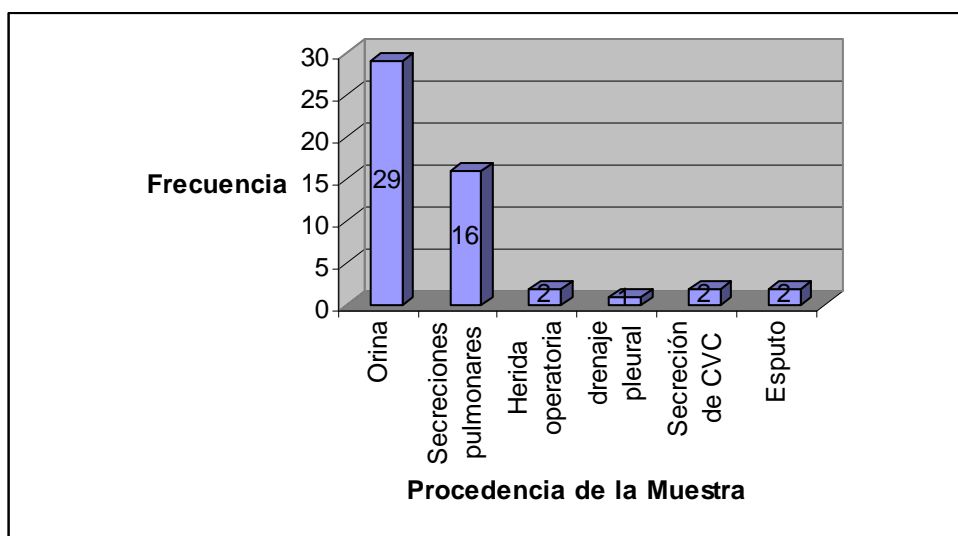
Tipo de muestra	Frecuencia	Porcentaje
Orina	29	55,8
Secreciones pulmonares	16	30,8
Herida operatoria	2	3,8
drenaje pleural	1	1,9
Secreción de CVC	2	3,8
Espuito	2	3,8
Total	52	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO N° 07

INCIDENCIA SEGÚN EL TIPO MUESTRA



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 07 se observa que el tipo de muestra donde se aisló más frecuentemente *P. aeruginosa* MDR fue la orina con 29 casos (55,8%), seguido de secreciones pulmonares con 16 casos (30,8%), esputo, secreción de CVC y de herida operatoria cada una con 2 casos (3,8%) y una (1,9%) muestra de drenaje pleural.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 07

INCIDENCIA SEGÚN LA EVOLUCIÓN

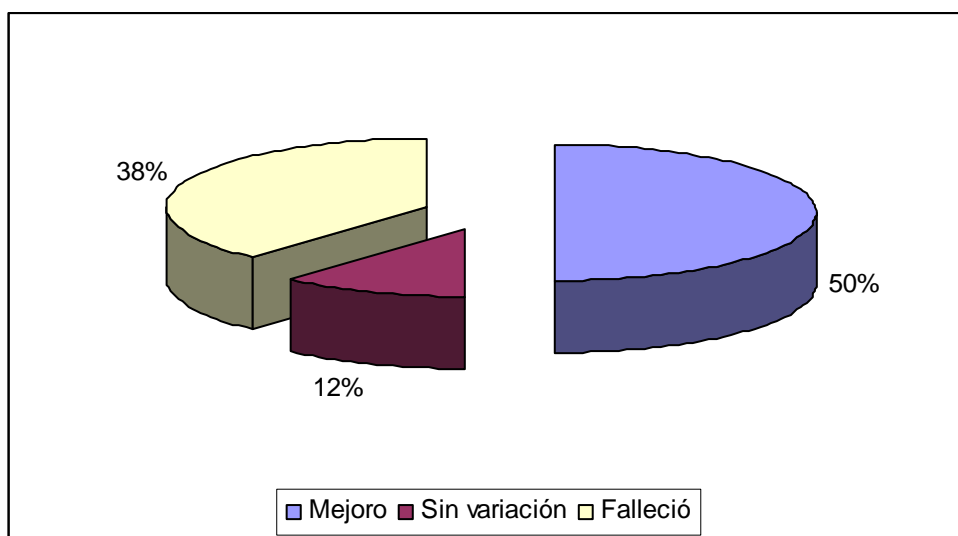
Evolución	Frecuencia	Porcentaje
Mejoro	26	50,0%
Sin variación	6	11,5%
Falleció	20	38,5%
Total	52	100,0%

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO
2005 AL 2008**

GRÁFICO N° 08

INCIDENCIA SEGÚN LA EVOLUCIÓN



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 09 se puede apreciar que del total de pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, el 50% (26 casos) mejoraron, el 38,5% (20 casos) fallecieron y el 11,5% (6 casos) permaneció sin variación.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 08

INCIDENCIA SEGÚN LA ESTANCIA PREVIA EN LA UCI

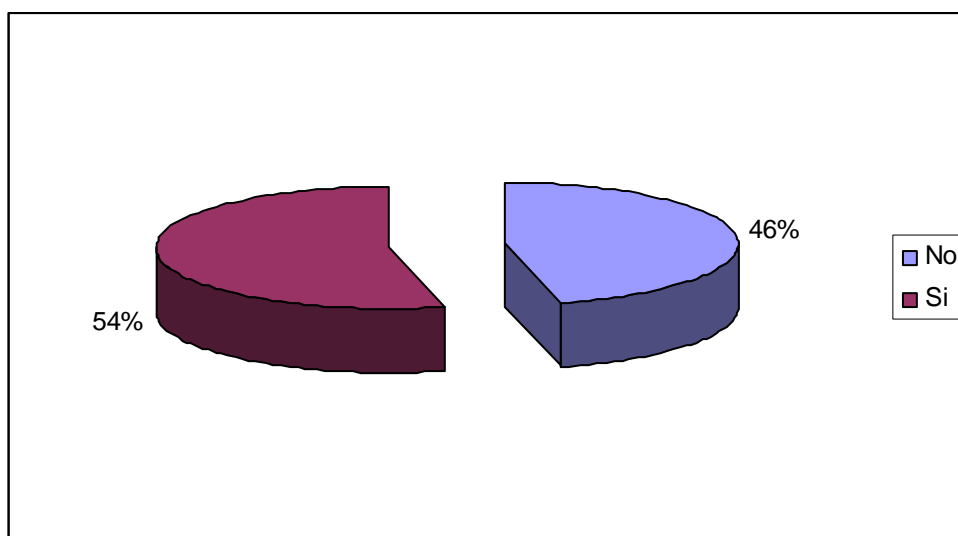
Estancia en UCI	Frecuencia	Porcentaje
No	24	46,2
Si	28	53,8
Total	52	100,0

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO N° 09

INCIDENCIA SEGÚN LA ESTANCIA PREVIA EN UCI



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 10 se puede apreciar que del total de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, el 53,8% (28 casos) estuvieron hospitalizados previamente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de dicho Hospital, en comparación con el 46,2% (24 casos) que no lo estuvo.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 09

INCIDENCIA SEGÚN LOS DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN

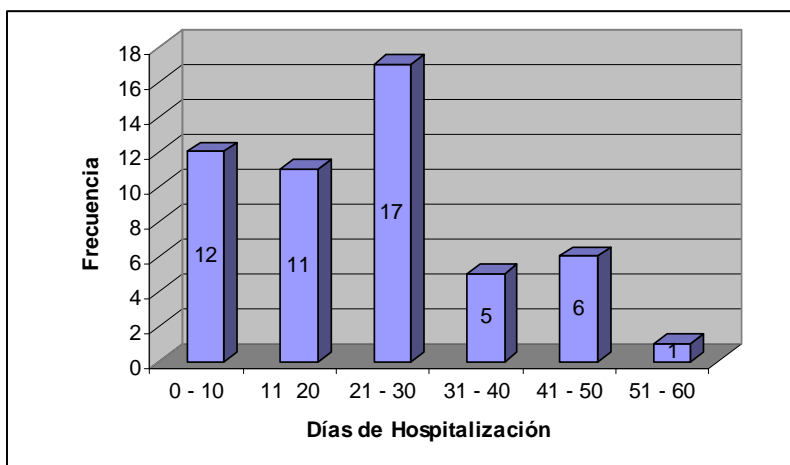
Días de hospitalización	Frecuencia	Porcentaje
0 - 10	12	23,1 %
11 - 20	11	21,2 %
21 - 30	17	32,7 %
31 - 40	5	9,6 %
41 - 50	6	11,5 %
51 - 60	1	1,9 %
Total	52	100,0 %

Fuente: Ficha de recolección de datos

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

GRÁFICO N° 10

INCIDENCIA SEGÚN LOS DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN



Fuente: Ficha de recolección de datos

En el gráfico N° 11 se puede apreciar, en función de rangos de 10 días, que el 32,7% del total de pacientes (17 casos) tuvo un tiempo de hospitalización que fluctuaba entre los 21 y 30 días, seguido de los pacientes con estancia de 1 a 10 días con 12 casos (23,1%) y los de estancia entre los 11 a 20 días con 11 casos (21,2%), con una media de 23 días de hospitalización.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA Nº 10

RELACIÓN ENTRE LA EDAD Y LA EVOLUCIÓN

EDAD (AÑOS)	Evolución		Total
	No falleció	Falleció	
40 - 50	2	1	3
51 - 60	6	3	9
61 - 70	2	3	5
71 - 80	12	7	19
81 - 90	8	6	14
91 - 100	2	0	2
Total	32	20	52

Fuente: Ficha de recolección de datos

	Valor	gl	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	2,499	5	0,777

*Significativo si $p < 0,05$

En la Tabla N° 11 se puede apreciar la correlación existente entre los distintos tipos de evolución (Mejoría, sin variación o fallecimiento) y la edad, en rangos de 10 años, de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, observándose que el rango donde más fallecidos hay es entre los 71 a 80 años con 7 casos (35% del total de fallecidos), seguido del rango de 81 a 90 años con 6 casos (30%), el rango de edad de 61 a 70 años y de 51 a 60 años con 3 casos cada uno (15% cada uno) y finalmente el rango de edad de 41 a 50 años con un sólo caso (5%).

Estadísticamente se obtuvo un valor de $p=0,629$, lo que significa que no hay relación entre la edad, en rangos de 10 años, y evolución de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 11

RELACIÓN ENTRE EL SEXO Y LA EVOLUCIÓN

SEXO		Evolución		Total
		No Falleció	Falleció	
	Hombres	21	15	36
	Mujeres	11	5	16
Total		32	20	52

Fuente: Ficha de recolección de datos

	Valor	gl	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	0,508	1	0,476
* Significativo si $p < 0,05$			

En la Tabla N° 11, se puede apreciar la relación existente entre el sexo del paciente y su evolución, observándose que del total de fallecidos el 75% (15 casos) correspondían a varones y 25% (5 casos) a mujeres.

Estadísticamente se obtuvo un valor de $p= 0,774$, lo cual significa que no hay relación entre el sexo y la evolución del paciente portador de *P. aeruginosa* MDR.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA Nº 12

**RELACIÓN ENTRE LOS PROCEDIMIENTOS INVASIVOS Y LA
EVOLUCIÓN**

Nº de Procedimientos	Evolución		Total
	No falleció	Falleció	
Ninguno	13	2	15
Uno	10	4	14
Dos	6	2	8
Tres	3	7	10
Cuatro	0	5	5
Total	32	20	52

Fuente: Ficha de recolección de datos

	Valor	gl	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	17,395	4	0,002
* Significativo si $p < 0,05$			

En la Tabla N° 12 se puede observar la relación entre los procedimientos invasivos y la evolución de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, apreciándose una disminución en la tasa de mejoría conforme más procedimientos invasivos sufre el paciente: ningún procedimiento invasivo con 12 casos (46,2% del total de pacientes mejorados), pacientes con 1 procedimiento invasivo con 6 casos (23,1%), pacientes con 2 procedimientos invasivos con 5 casos (19,2%), pacientes con 3 procedimientos invasivos con 3 casos (11,5%) y pacientes con 4 procedimientos invasivos con ningún caso de mejoría. A la inversa se aprecia que en los pacientes del grupo de 4 procedimientos invasivos no hay ninguna mejoría ni casos de evolución sin variación sino 5 casos de fallecimientos (25% del total de fallecidos).

Estadísticamente se obtuvo un valor de $p= 0,013$, lo cual significa que hay relación entre el número de procedimientos invasivos y la evolución del paciente portador de *P. aeruginosa* MDR, es decir a mayor número de procedimientos invasivos mayor posibilidad de muerte.

**FACTORES ESPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA Nº 13

**RELACIÓN ENTRE LA ESTANCIA PREVIA EN LA UCI Y LA
EVOLUCIÓN**

Estancia previa en UCI		Evolución		Total
		No Falleció	Falleció	
	Si	18	6	24
	No	14	14	28
Total		32	20	52

Fuente: Ficha de recolección de datos

	Valor	gl	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	3,413	1	0,065
* Significativo si $p < 0,05$			

En la Tabla N° 13 se puede apreciar la relación entre la estancia previa en la UCI y la evolución de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, observándose que en el grupo de los que si estuvieron hospitalizados en dicho servicio hubo 14 casos de decesos (70%) comparados con los 6 casos (30%) de decesos en el grupo de los que no estuvieron hospitalizados en la UCI.

Estadísticamente se obtuvo un valor de $p= 0,155$, lo cual significa que no hay relación entre la estancia previa en la UCI y la evolución del paciente portador de *P. aeruginosa* MDR.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA N° 14

**RELACIÓN ENTRE LA TERAPIA ANTIBIÓTICA PREVIA RECIBIDA
DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN Y LA EVOLUCIÓN**

Antibióticos recibidos	Evolución		Total
	No falleció	Falleció	
ninguno	1	2	3
Meropenem	0	1	1
Imipenem	11	2	13
Cefepime	0	1	1
Ceftazidima	0	7	7
Amikacina	12	2	14
Ciprofloxacino	2	3	5
Ceftriaxona	6	2	8
Total	32	20	52

Fuente: Ficha de recolección de datos

	Valor	gl	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	23,383	7	0,001
* Significativo si $p < 0,05$			

En la Tabla N° 14 se puede apreciar la relación entre la terapia antibiótica previa recibida durante la hospitalización y la evolución de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, observándose que los pacientes que mejoraron recibieron mayormente Imipenem con 10 casos (42,3% del total de mejorados) y Amikacina con 9 casos (34,6%), en cambio dentro de los fallecidos el antibiótico más usado fue Ceftazidima con 7 casos (35% del total de fallecidos) seguido de Ciprofloxacino con 3 casos (15%).

Estadísticamente se obtuvo un valor de $p= 0,028$, lo cual significa que hay relación entre la terapia antibiótica previa recibida durante la hospitalización y la evolución del paciente portador de *P. aeruginosa* MDR.

**FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD DE
PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE TACNA DURANTE EL PERÍODO 2005
AL 2008**

TABLA Nº 15

RELACIÓN ENTRE EL TIPO DE MUESTRA Y LA EVOLUCIÓN

Tipo de muestra	Evolución		Total
	No falleció	Falleció	
Orina	20	9	29
Secreciones pulmonares	7	9	16
Herida operatoria	1	1	2
drenaje pleural	1	0	1
Secreción de CVC	1	1	2
Espuito	2	0	2
Total	32	20	52

Fuente: Ficha de recolección de datos

	Valor	gl	Sig.*
Chi-cuadrado de Pearson	4,915	5	0,426

* Significativo si $p < 0,05$

En la Tabla N° 15 se puede apreciar la relación entre el tipo de muestra y la evolución de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, observándose que los tipos de muestra más frecuente dentro de los pacientes que fallecieron fueron la de orina y secreciones pulmonares cada una con 45%.

Estadísticamente se obtuvo un valor de $p= 0,139$, lo cual significa que no hay relación entre el tipo de muestra y la evolución del paciente portador de *P. aeruginosa* MDR.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

En este estudio señalamos los factores epidemiológicos asociados a mortalidad en pacientes adultos portadores de *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

En un estudio realizado por Hsueh (19) en Estados Unidos de América (EUA), de un total de 53921 casos durante el periodo de 1999 y 2002, halla una incidencia promedio de aparición de *P. aeruginosa* MDR de 23,1%. Esto se corrobora en nuestro estudio donde la incidencia fue de 25,5% con un valor mínimo y máximo de 19,4% y 31,9% respectivamente. Se puede evidenciar valores bajos durante los años 2005 y 2007, esto es debido a que en dichos años el mencionado Hospital no contaba, en forma permanente, con los insumos necesarios para el cultivo de *P. aeruginosa*, cosa que no sucedió durante el 2006 y 2008. (Tabla N° 01).

En cuanto a la edad Lopez (26) en Perú contó con 50 casos de pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR durante el periodo 2000 al 2002, determinando una edad media de 61,2 años. Aloush (01) en Israel con una muestra de 82 pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR durante el periodo 2001 al 2004 determinó una edad media de 65 años. En el presente trabajo de investigación la edad media fue de 73,4 años (Tabla N° 02) que está algo por encima de lo hallado en otros trabajos pero que al momento de relacionarlo con la evolución de los pacientes no fue estadísticamente significativo (Tabla N° 10), sin embargo, se evidencia la tendencia a que es la población de mayor edad, la que tiene mayor número de casos aislados con el patógeno, ello quizá explicado por el estado de inmunodepresión de diferentes causas así como a la presencia de otras comorbilidades: enfermedad renal, cardíaca, hepática, etc.

En cuanto al sexo, en el trabajo de Lopez (26) el sexo predominante en pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR fue el femenino con un 52%; en cambio Aloush (01) encontró que el sexo predominante era el varón (60%). En nuestro estudio se halló que el sexo predominante fue el masculino con 69,2% (Tabla N° 02). Sin embargo no fue estadísticamente significativo al momento de

relacionarlo con la mortalidad (Tabla N° 11), cabe notar que la mayoría de casos correspondían a portadores de sonda vesical se evidencia que es éste el factor asociado a la presencia de aislamiento de *P. aeruginosa*.

En lo que se refiere a las patologías asociadas y/o estados de inmunodepresión, según Lopez (26), la patología más frecuentemente asociada a pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR son las cirugías previas (42%) seguida de neoplasia activa (21,4%) y Diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica y postración crónica (cada una con 7%) en cambio Wang (41) en Taiwán, con una muestra de 37 pacientes portadores de *P. aeruginosa* recolectada durante el periodo de enero a diciembre del 2003, determinó que la patología más asociada era la inmunodepresión (54,1%) seguida de enfermedad renal con 45,9%. Los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren, siendo la patología asociada más frecuente la postración crónica (28%), seguida de diabetes mellitus y enfermedad pulmonar crónica (cada una con 15,9%), en tanto la cirugía previa y la neoplasia activa (11% y 7,3% respectivamente) cuentan con cifras más bajas que el estudio precedente (Tabla N° 03).

En relación a los procedimientos invasivos, Lopez (26), encuentra que el procedimiento invasivo más frecuente fue el catéter venoso central (78%), seguido de la ventilación mecánica (74%) y el tubo endotraqueal (26%); es importante recordar que dicho estudio fue realizado sólo en pacientes hospitalizados en la UCI, en cambio Aloush (01) determinó que el más frecuente era la sonda foley (76%) seguida de la ventilación mecánica (51%) y el catéter venoso central (47%). En el presente trabajo de investigación esto se corrobora al menos en parte, aunque no con las mismas cifras, siendo el procedimiento invasivo más frecuente el catéter venoso central (30%), seguido del tubo endotraqueal y la sonda Foley cada uno con 27,5% (Tabla N° 04). Ahora, realizándose una tabla de contingencia entre el número de procedimientos invasivos a los que es sometido el paciente y la evolución se obtiene que a mayor número de procedimientos mayor será la tasa de mortalidad, lo cual es estadísticamente significativo (Tabla N° 12). Sin embargo, dichos procedimientos invasivos suelen formar parte de la “rutina” a la que es sometido un paciente en la UCI, al intentar hacer una relación entre la estancia previa en la UCI y la evolución del paciente no se halló significancia estadística, lo cual si suele ser importante en cuanto a la aparición de *P. aeruginosa* MDR.

En cuanto a los antibióticos usados previamente durante la hospitalización Lopez (06) encuentra que los más frecuentemente utilizados en pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR son imipenem (36,5%), ciprofloxacino (17%) y amikacina (12,1%), lo cual se asocia a mayor inducción de resistencia, reportado particularmente en relación a los carbapenems. Wang (41) encuentra que los antibióticos usados previamente más frecuentes son: ciprofloxacino (54,1%), imipenem (48,6%), cefepime (40,5%) y ceftazidima (40,5%). En el presente trabajo de investigación el antibiótico más frecuente usado previamente fue la amikacina (26,9%), seguida de imipenem (25%), ceftriaxona (15,4%) y ceftazidima (13,5%) (Tabla N° 05), lo cual no difiere mucho de los estudios previos, lo que si se halla en nuestro estudio es una relación con la evolución del paciente, es decir, se asocia a mayor mortalidad lo cual es estadísticamente significativo (Tabla N° 14).

En cuanto al tipo de muestra en donde fue aislado *P. aeruginosa* MDR, Lopez (26) encuentra que esto fue más frecuente en muestras sanguíneas (50%), seguido de secreciones respiratorias (24%) y muestras de orina (18%); Briceño (04) en Venezuela, en una muestra de 105 pacientes durante el periodo 2000 al 2003, encontró que esto

fue más frecuente en secreciones traqueobronquiales (53,1%), seguida de urocultivo (31,1%) y catéter venoso central (8,3%); Camacho (05) en México, de un total de 1211 muestras recolectadas durante el periodo 2004 al 2006, encuentra que el aislamiento más frecuente fue en orina (25,7%), seguida de piel y heridas (13,9%) y secreciones traqueobronquiales (12,8%). En nuestro estudio el tipo de muestra en donde se aisló más frecuentemente *P. aeruginosa* fue en a orina (55,8%) seguida de de secreciones pulmonares (30,8%), secreción de herida operatoria y de catéter venoso central (cada uno con 3,8%); lo que si se corrobora con los otros estudios es la predominancia de las muestras de orina y secreciones pulmonares como principales focos de *P. aeruginosa* MDR, si bien las muestras de orina resultan las más frecuentes podría ser debido a la predominancia de varones, y el uso frecuente de sonda Foley, así como la facilidad que se tiene para obtener dichas muestras. En cambio como ya se había dicho anteriormente, los medios de cultivo para sangre estuvieron disponibles por periodos cortos lo cual muy probablemente tuvo que ver con su ausencia en este estudio (Tabla N° 06). Ahora bien, al momento de relacionar el tipo de muestra con la evolución del paciente, específicamente la mortalidad, no se hallaría significancia estadística (Tabla N° 15).

En cuanto a la evolución de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR, Lopez (26) describe que el 45,8% de estos pacientes fallecieron, Pazos (36) en España, con una muestra de 310 bacteriemias de las cuales el 4,2% fueron causadas por *P. aeruginosa* MDR durante el periodo 2000 al 2001, refiere una mortalidad de 40% y Camacho (05) refiere que esta suele fluctuar entre el 40 a 50%. Esto no dista mucho de lo hallado en el presente trabajo de investigación que es de 38,5% (Tabla N° 07).

En cuanto a la estancia previa en la UCI, Lopez (26) halla que el 76% de su muestra estuvo previamente en dicho servicio; Aloush (01) determina que el 39% de su muestra estuvo previamente en la UCI. En el presente trabajo de investigación se encuentra que el 53,8% de los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR estuvieron previamente en UCI, notándose que comparado con los estudios previos este valor estaría dentro del rango de los trabajos previos (Tabla N° 08). Si bien es conocida la importancia de la estancia previa en la UCI para adquirir *P. aeruginosa* MDR, no está aún muy bien descrita su relación con la mortalidad de los pacientes portadores de dicha bacteria; en nuestro estudio dicha relación estuvo cerca de alcanzar relevancia estadística ($p = 0,065$) (Tabla N° 13).

En cuanto a la estancia hospitalaria en los pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR de nuestro estudio, es importante destacar que esta es prolongada (con una media de 23 días), Aloush (01) encuentra que la estancia media es de 20 días; lo cual si bien en nuestro estudio no está relacionada con la mortalidad de estos pacientes, si acarrea un costo no sólo al hospital sino también al paciente que puede reflejarse en trastornos del estado de ánimo (09) (Tabla N° 09).

CONCLUSIONES

PRIMERA

La incidencia promedio anual pacientes portadores de *Pseudomonas aeruginosa* MDR durante el periodo 2005 al 2008 en el Hospital III D. A. C. de Tacna fue de 25,5%.

SEGUNDA

La edad y sexo no guardaron relación con la mortalidad de pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR. Sin embargo tanto el número de procedimientos invasivos ($p = 0,002$) así como la utilización de antibióticos previamente ($p = 0,001$) sí se asociaron a mayor mortalidad en pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR.

TERCERA

Si bien la relación de estancia previa en la UCI y la mortalidad de pacientes portadores de *P. aeruginosa* MDR no alcanzó la significancia estadística, estuvo muy cerca de hacerlo ($p = 0,065$).

CUARTA

El tipo de muestra en donde fue aislado más frecuentemente *Pseudomonas aeruginosa* MDR fue la orina, sin embargo ésta no guardó relación con la mortalidad de los pacientes portadores de dicha bacteria.

RECOMENDACIONES

1. Disponer de cifras nacionales confiables a través de una Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia que nos permita estimar la magnitud del problema.
2. Continuar con la restricción en el uso de antimicrobianos iniciada en cada uno de los hospitales de nuestro país, tratando de usarlos de la forma más idónea posible.
3. Evitar el abuso de antimicrobianos en su prescripción individual.
4. Robustecer los programas de control de infecciones intrahospitalarias.
5. Disponer de laboratorios de Microbiología adecuados, confiables capaces satisfacer las necesidades de los pacientes, siendo especialmente importante la certificación de la calidad de los resultados.

6. Evaluar la emergencia de la resistencia bacteriana que nos permitirá como país estimar las expectativas de vida útil de los antimicrobianos, para disponer de guías clínicas de tratamiento.

7. Continuar con la investigación en el ámbito nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente: Factores de riesgo e impacto clínico. *Agentes antimicrobianos y Quimioterapia* 2006; 50 (1): 43 – 48.
2. Arias C, Panesso D, Zuñiga M. Guías para el uso racional de antibióticos b-lactámicos: Mecanismos de resistencia y su interpretación clínica. *Revista Biomédica* 2003; 23 (2): 134-140.
3. Balloy V, Verma A, Kuravi S. El rol de los flagelos comparado con la motilidad en enfermedad pulmonar aguda causado por *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 2007; 196:289
4. Briceño I, Suárez M, Casteletti M, Dordelly T. Resistencia bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Los Andes. *Medicrit* 2006; 3 (2): 30-42.
5. Camacho A, Acosta G, Rositas F, Canizález J. Resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital de enseñanza del norte de México. *Enf Inf Microbiol* 2007 27 (2): 44-48.

6. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos G, Samore M. Emergencia de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antimicrobianos: Comparación del riesgo asociado al usar diversos agentes antipseudomonas. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1379-1382.
7. Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Kamysz W, Orlando F, Mocchegiani F. et al. Eficacia del colistin y el imipenem contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 24 (5): 25 – 39.
8. Conejo M, Garcia I, Martínez L, Picabea L, Pascual A. El Zinc extraído con solventes de catéteres urinarios de látex siliconizados disminuyen la expresión de Oprd, provocando resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* a los carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 7: 2313-2315.
9. Cosgrove F, McCabe C, Knaus F, Lautenbach A. Resistencia microbiana: ¿Cómo medir su impacto clínico? *Clin Infect Dis* 2006; 36:1433 - 1437.
10. Dubois V, Arpin C, Melon M, Andre C, Frigo C, Quentin C. Epidemia nosocomial debido a cepas de *P. aeruginosa* multirresistente: Eficacia de la terapia Cefepime – Amikacina y análisis de la resistencia a β – lactámicos. *J Clin Microbiol* 2005; 39(6): 2072–2078.

11. Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson L. et al. Principios de Medicina Interna - Harrison. Vol. 2. 17ª ed. EUA. McGraw-Hill. 2008.
12. García P, Valenzuela M, Santolaya J. Resistencia bacteriana en Chile. Rev Chil Infect 2003; 20 (1): 11 - 23.
13. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Sande M. Guía Sanford de Terapéutica Antimicrobiana. 36ªed. Editorial Médica. Argentina. Buenos Aires. 2007.
14. Goldman L, Ausiello D, Arend W, Armitage J, Clemmons D. Medicina Interna de Cecil. 23ªed. Editorial Saunders. Philadelphia, EUA. 2007.
15. Gómez C, Leal A, Pérez M, Navarrete M. Mecanismos de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*: Entendiendo a un peligroso enemigo. Rev Fac Med Univ Nac Coloma 2005; 53 (1): 48 – 57.
16. Henrichfreise B, Wiegand I, Pfister W, Wiedemann B. Mecanismos de resistencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente de Alemania y su correlación con la hipermutación. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007; 51 (11): 4062–4070.
17. Herrera K, Espinoza E, Mejía Y, Zambrana L, Silva E, Rojas J. et al. Resistencia antimicrobiana en Hospitales nor-occidentales de Nicaragua. Universitas 2007; 1 (2): 27-32.

18. Hsu D, Okamoto M, Murthy R, Wong-Beringer A. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas: Factores de riesgo para la adquisición e impacto sobre los resultados clínicos. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 55: 535–541.
19. Hsueh P, Labarca J, Deplano A, Iversen C, Bert J, Floret N et al. Emergencia de *Pseudomonas aeruginosa*: ¿Estamos listos? *J Clin Microbiol.* 2006. 36(5):1347-51. *Revista de Microbiología Clínica.* Vol. 104. Nº 1. Págs. 23 – 28.
20. Karlowsky J, Draghi D, Jones M, Thornsberry, Fridland I, Sahm D. Supervisión de la Susceptibilidad Antimicrobiana entre los casos aislados de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* de Pacientes Hospitalizados en los Estados Unidos. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1681-1688.
21. Köhler T, Hamzehpour M, Simone F, Pechere J. La actividad de los carbapenems en contra de *Pseudomonas Aeruginosa*: Las contribuciones respectivas de OprD y los sistemas del eflujo. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 424-427.
22. Livermore D, Woodford N. Carbapenemasas: ¿Un problema en espera? *Curr Opin Microbiol.* 2000; 3: 489-495.

23. Livermore D, Woodford N. Múltiples mecanismos de resistencia antimicrobiana en *Pseudomonas aeruginosa*: ¿Nuestra peor pesadilla? Clin Infect Dis 2002; 34: 634-640.
24. Livermore D, Woodford N. De *Pseudomonas*, porinas, bombas y carbapenems. J Antimicrob Chemother. 2001; 47: 247-250.
25. Lodise T, Lomaestro B, Drusano G. Piperacilina-tazobactam para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*: Implicancias clínicas de una estrategia de dosificación extendida. Clin Infect Dis 2007; 44: 357.
26. López de Loma L. Factores de riesgo asociados a la aparición *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en pacientes hospitalizados Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Febrero 2000 a Marzo 2002. Trabajo de tesis para especialidad. Lima, Perú. Universidad Mayor de San Marcos. 2003.
27. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades Infecciosas: Principios y práctica. 6ªed. EUA: El Sevier; 2005.
28. Martínez P, Espinal P, Máttar S. Epidemiología molecular de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a β -lactámicos de amplio espectro en el Hospital San Jerónimo de Montería. Infectio 2007; 11(1): 6-15.
29. Millena R, Pinheiro J, Lacerda H, Melo R, Maciel A. Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*: Factores relacionados a mortalidad con

- énfasis sobre la resistencia y el tratamiento antimicrobiano. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008; 12(6):509-515.
30. Morales J, Andrade J. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*. *Bol Méd Hosp Infant Mex* 2006; 63 (10): 291 – 300.
31. Mouneimné, H. Robert J, Jarlier V, Cambau E. Mutación de Topoisomerasas tipo II en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* ciprofoxacino – resistente. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 62-66.
32. Murray P, Rosenthal K, Pfaüer M. *Microbiología Médica*. 5ªed. Madrid, España: El Sevier España; 2006.
33. Ochis M, McCusker M, Bains M, Hancock R. Regulación negativa de las porinas OprD de la membrana externa de *Pseudomonas aeruginosa* selectiva para Imipenem y aminoácidos básicos. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1085-1090.
34. Osmon S, Ward S, Fraser V, Kollef M. Mortalidad en pacientes hospitalizados debido a bacteriemias por *Staphylococcus aureus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. *CHEST* 2004; 125:607–616.
35. Osvaldo S, Tuhay N, Gauna A, Ramírez H. *Pseudomonas aeruginosa*, Resistente a betalactámicos e inhibidores de betalactamasas

- (piperacilina/tazobactam). Revista Argentina de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina 2002; 15 (121): 49 - 53.
36. Pazos R, Fernández R, Tinajas A, Nanín C, Bustillo M, Paz I. et al. Estudio de la sensibilidad antibiótica en las bacteriemias en un hospital secundario. An Med Interna 2004; 21 (10): 483 – 487.
37. Poole K, Srikumar R, Paul C. Influencia de las mutaciones en el gen represor de mexR sobre la expresión de Mex A-MexB-OprM del sistema de eflujo para múltiples drogas de *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 2000; 182: 1410-1414.
38. Poole K, Tetro K, Zhao Q, Neshat S, Heinrichs D, Blanco N. Expresión de la resistencia a múltiples drogas de Operon mex A- mexB- OprM en *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2021-2028.
39. Restrepo A, Botero C, Menez J. Enfermedades Infecciosas. 6ªed. Colombia: Editorial CIB; 2003.
40. Sostarich A, Zolldann D, Haefner H, Luetticken R, Shculze-Roebecke R, Lemmen S. Impacto de la bacteriemia por gram negativos multirresistentes sobre la tasa de mortalidad y estancia hospitalaria. Infection 2008; 36: 31–35.
41. Wang C, Jerng J, Cheng K, Lee L, Yu C, Hsueh P. et al. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en pacientes hospitalizados:

Características clínicas, factores de riesgo y resultados. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 63–68

42. Weber D, Rutala A, Sickbert-Bennett E. Microbiología de la neumonía asociada a ventilación mecánica comparada con la neumonía intrahospitalaria. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:825.

ANEXO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE *PSEUDOMONAS*

***AERUGINOSA* MULTIRRESISTENTE**

Apellidos y nombres:							
Seguro social		Edad		Sexo			
Fecha ingreso hospital		Servicio		Piso			
Fecha ingreso al servicio							
Nro. Hospitalizaciones previas ultimo año							
Nro. reingresos a UCI ultimo año							

Comorbilidades

<input type="checkbox"/> Neoplasia activa	<input type="checkbox"/> IRCTHD/DIPAC	<input type="checkbox"/> Postrado crónico
<input type="checkbox"/> HIV	<input type="checkbox"/> Colagenopatía	<input type="checkbox"/> Qx previa
<input type="checkbox"/> Cirrótico	<input type="checkbox"/> Enf. Pulmonar crónica	<input type="checkbox"/> DM
<input type="checkbox"/> Inmunosupresores		

Factores asociados

Hemodiálisis	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> crónica <input type="checkbox"/> recién iniciada		
Estancia en UCI previa	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Servicio UCI previo	
Numero días Previos en UCI			
S. Foley			
Ventilación mecánica	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Nro días VM	
CVC	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Nro días CVC	
Tubo endotraqueal	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	Nro días TET	
Infección	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Diagnóstico de Infección			
Colonización	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		
Servicio donde se tomó la muestra			
Días de estancia en servicio			

Antibióticos recibidos

Antibiótico	Recibió en toda la hospitalización	Numero de días
Meropenem		
Imipenem		
Cefepime		
Ceftazidime		
Amikacina		
Ciprofloxacina		
Pipe/tazo		
Ceftriaxona		

Cultivos

Tipo de muestra	<input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> Sec pulmonar <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> Sec de CVC		
Fecha		Numero	
Gram			
Sensibilidad	Meropenem <input type="checkbox"/>	Ceftazidime <input type="checkbox"/>	Ciprofloxacina <input type="checkbox"/>
	Imipenem <input type="checkbox"/>	Cefepime <input type="checkbox"/>	Amikacina <input type="checkbox"/>
	Pipe/tazo <input type="checkbox"/>	Ceftriaxona <input type="checkbox"/>	

Esquema antibiótico ofertado	
Días de tratamiento	
Evolución	<input type="checkbox"/> Mejoro <input type="checkbox"/> Sin variación <input type="checkbox"/> Falleció