

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD Y LA EPIDEMIOLOGÍA
ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR PSEUDOMONAS
AERUGINOSA PRODUCTORA DE METALOBETALACTAMASAS
LUEGO DE LA INTRODUCCIÓN DE LA POLIMIXINA B Y
AZTREONAM EN EL HOSPITAL MÉXICO DURANTE EL
PERIODO DEL 2015 AL 2017.**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna
para optar al grado y título de Especialista en Medicina
Interna**

LUIS FELIPE BLANCO CERDAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

Dedicatoria:

Le dedico este trabajo en primera instancia a Dios que me dio las fuerzas para terminarlo. A mis seres queridos, en especial a mi esposa que siempre estuvo a mi lado y me brindo consejo cuando lo necesitaba. A todos ellos mil gracias, pues sin su apoyo este proyecto no hubiera sido posible.

Agradecimiento

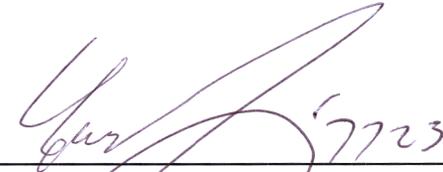
Agradezco al Hospital México y al servicio de Infectología de dicho nosocomio, en especial al Dr. Ramírez y Dr. Villalobos.

Además, agradezco a los servicios de farmacia y bacteriología del Hospital México por toda la información brindada y sin la cual, este estudio no hubiera sido posible.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.”

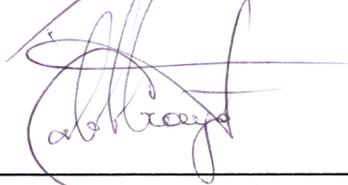
Decano

Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Carlos Ramírez Valverde

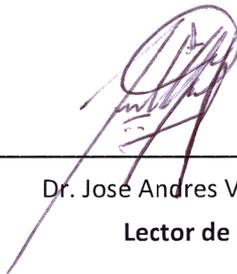
Director de Tesis



Dr. Carlos Araya Fonseca

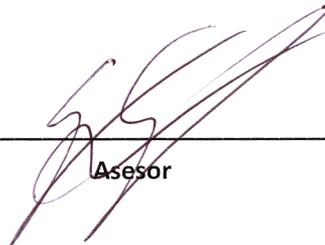
Director

Programa de Posgrado de Medicina Interna



Dr. José Andrés Vargas Chaverri

Lector de la Tesis



Asesor



Dr. Luis Felipe Blanco Cerdas

Candidato

Tabla de contenido

Dedicatoria	ii
Agradecimiento.....	iii
Hoja de aprobación	iv
Resumen.....	vii
Abstract.....	viii
Listado de Figuras y cuadros	ix
Lista de abreviaturas.....	xii
Marco Teórico.....	1
Resistencia antimicrobiana en Bacilos Gram-negativos.....	1
La resistencia antimicrobiana en regiones en vías de desarrollo.....	2
La Pseudomonas aeruginosa y su papel como agente infeccioso.....	3
Factores de riesgo para la adquisición de Pseudomonas aeruginosas multiresistentes...3	
Carbapenemasas presentes en la Pseudomonas aeruginosa.....	5
Metalobetalactamasas alrededor del mundo.....	5
Pseudomonas productoras de Metalobetalactamasas en América latina.....	6
Situación en Costa Rica.....	6
Tratamiento con Polimixina y Aztreonam.....	7
Proposito del estudio.....	8
Pregunta de investigación.....	8
Hipótesis de investigación.....	8
Objetivos de la investigación.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9
Metodología de investigación.....	10
Sujetos de investigación.....	10
Tipo de investigación.....	10
Reclutamiento de sujetos.....	10
Análisis de datos.....	11
Variables del estudio.....	11
Resultados.....	13

Población seleccionada.....	13
Características de la población.....	14
Comorbilidades.....	16
Factores de riesgo.....	17
Resultados de PCR, PCT y creatinina.....	19
Características de los aislamientos.....	21
Tratamiento previo al aislamiento bacteriológico y tratamiento alternativo.....	24
Mortalidad a 30 días.....	26
<i>Discusión.....</i>	28
<i>Conclusiones y limitaciones.....</i>	36
<i>Bibliografía.....</i>	38
Anexo.....	42

Resumen

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se han convertido en un importante problema tanto en el ámbito de la comunidad como en el nosocomial, siendo este último el que más interés ha generado, entre otras cosas, por la capacidad de esta bacteria para resistir a la acción de amplia gama de los antibióticos utilizados en la actualidad. Entre los mecanismos con los que este patógeno logra lo anterior podemos citar la producción de Metalobetalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar carbapenemas, antibióticos fundamentales para tratar a la gran mayoría de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistentes. Ante este panorama, se vuelve imperativo la utilización de antibióticos que mantengan su efectividad contra estos microorganismos, por lo que la utilización de Polimixinas y de monobactamas toma cada vez mayor relevancia.

En el presente estudio evaluamos si la introducción de dichos antibióticos en el Hospital México incidió en un mejor pronóstico para el paciente, reflejado en una disminución de mortalidad.

A lo largo del periodo de tiempo que abarco el actual estudio observamos como la mortalidad fue muy similar tomando en cuenta la mayoría de los sitios de infección, pero aunque dicho dato no llego a ser estadísticamente significativo, se observó una tendencia a que aquellos pacientes con bacteriemia tratados con Polimixina y Aztreonam mostraran una marcada disminución de la mortalidad, esto toma mayor relevancia pensando en que este ha sido el sitio de infección que muestra mayor mortalidad en los pacientes infectados por el microorganismo del estudio.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa infections have become an important problem both in the community as well as in the nosocomial areas; the latter being the one that has generated the most interest because of the ability of this bacterium to resist the action of the wide range of antibiotics used nowadays. Among the mechanisms with which this pathogen achieves the above, we may mention the production of metallo-beta-lactamases, enzymes capable of hydrolyzing carbapenems, fundamental antibiotics to treat the majority of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

In light of this scenario, it becomes imperative the usage of antibiotics that will keep their effectiveness against these microorganisms becomes imperative, consequently, the use of polymyxins and monobactams becomes more relevant.

In the present study, we evaluated if the introduction of such antibiotics in the Hospital México influenced a better prognosis for the patient, reflected in a decrease in the mortality rate.

Throughout the period taken by the current study, we observed that mortality was very similar taking into consideration most sites of infection, but although this data was not statistically significant, a noticeable tendency on decreasing mortality was identified on those patients with bacteremia treated with polymyxin and aztreonam. This takes a greater relevance when the fact that this has been the site of infection that has shown a higher mortality is considered

Lista de figuras y cuadros

Lista de Figuras:

- **Figura #1:** Flujograma de reclutamiento de pacientes en el estudio.....13

Lista De cuadros:

- **Cuadro #1:** Variables del estudio.....11
- **Cuadro #2:** Características generales de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.....15
- **Cuadro #3:** Comorbilidades de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.....17
- **Cuadro #4:** Factores de riesgo de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.....18
- **Cuadro #5:** Distribución de la PCR, PCT y creatinina de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, tratados con Polimixina B y Aztreonam y negativización de los cultivos.....20
- **Cuadro #6:** Características de los aislamientos de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.....21

- **Cuadro #7:** Distribución de la duración del tratamiento y del tiempo entre el aislamiento y el inicio del tratamiento en los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, tratados con Polimixina B y Aztreonam y negativización de los cultivos.....24
- **Cuadro #8:** Características de los tratamientos previo y alternativos de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.....25
- **Cuadro #9:** Mortalidad a 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y sitio de la infección.....27

Lista de Gráficos:

- **Gráfico #1:** Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.....14
- **Gráfico #2:** Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según grupo de edad y tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.....16
- **Gráfico #3:** Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y valor del QSOFA..... 19
- **Gráfico #4:** Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo

del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y sitio de la infección.....	22
• Gráfico #5: Distribución de los pacientes con infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y presencia de colonización.....	23
• Gráfico #6: Distribución de los pacientes con infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México durante, el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y negativización de los cultivos.....	24
• Gráfico #7: Distribución de los pacientes con infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México durante, el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y tratamiento alternativo.....	26

Lista de abreviaturas

RA: resistencia antibiótica

BGN: bacilos gram negativos

PA: Pseudomonomas aeruginosa

MAB: Metalobetalactamasas

HTA: hipertensión arterial

DM: diabetes mellitus

ITU: Infección de tracto Urinario

ATB: antibioticos

Marco Teórico

Las infecciones por microorganismos desde épocas incipientes de la historia produjeron estragos en las diferentes poblaciones humanas. Esto fue así hasta la aparición de los primeros antibióticos, los cuales, llegaron a convertirse en un arma fundamental para el tratamiento de infecciones que, previo a su introducción, eran mortales.¹

De la mano del surgimiento de los primeros antibióticos, se empezaron a describir los primeros indicios de algo que a la larga llegaría a convertirse en un importante problema de salud pública y que actualmente se traduce en importantes pérdidas humanas y económicas. Dicho problema lo conocemos como resistencia antimicrobiana(RA).¹

La RA, comprende al conjunto de mecanismos biológicos mediante los cuales ciertos microorganismos son capaces de resistir el efecto deletéreo producto de la exposición a antibióticos, que previamente eran capaces de eliminarlos o limitar su crecimiento.¹

La RA se ha vuelto cada vez un problema más serio, sobre todo a la luz del surgimiento de bacterias capaces de resistir a gran parte de los antibióticos de que se dispone en la actualidad. A raíz de esto, actualmente se habla de Bacterias multiresistentes que serían aquellas capaces de tolerar tres o más clases de antibióticos.²

Ante este panorama cabría esperar que los diferentes gobiernos del mundo, organizaciones relacionadas con la salud y la industria farmacéutica se abocaran en la creación de nuevos agentes antimicrobianos capaces de eliminar a las cepas bacterianas multiresistente. Pero la realidad no es esa, en vez de esto, el dinero invertido por la industria farmacéutica es insuficiente para desarrollar nuevos agentes antimicrobianos a la tasa necesaria para hacer frente al problema.¹

Resistencia antimicrobiana en Bacilos Gram-negativos:

Como parte del análisis para esclarecer qué tan grave es el problema de la RA se partirá de un enfoque en la RA asociada a los bacilos Gram-negativos (BGN) y posteriormente se realizará un énfasis especial en uno de ellos que es la *Pseudomonas aeruginosa* (PA) y en uno de los mecanismos de RA que presenta esta bacteria como lo es la producción de metalobetalactamasas (MAB).

La RA asociada a los BGN ha adquirido gran importancia ya que varios de los miembros de este grupo han sido capaces de expresar una amplia gama de mecanismos que los ha hecho capaces de tolerar buena parte de antibióticos. Además, a esto hay que sumarle el hecho de que la presencia de estas cepas bacterianas se ha extendido a lo largo del mundo llegando a encontrarse tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En Grecia, más de la mitad de los aislamientos de *K. pneumoniae* son resistentes a carbapenemas, un antibiótico miembro de los betalactámicos, y esta tendencia es aún mayor al observar la incidencia en unidades de cuidado intensivo, tendencia que no es un problema aislado de este país, sino que globalmente estas unidades son las que tienen mayor prevalencia de estas cepas multiresistentes relacionado con la gran presión que ejerce el uso tan importante de antibióticos en estos entornos, a la hora de seleccionar cepas cada vez con mayor resistencia.²

Por otra parte, la mortalidad asociada a las infecciones por BGN multiresistentes no es despreciable y en algunas partes del mundo llegan a producir gran cantidad de muertes. En términos generales se estima que el número de decesos producto de infecciones causadas por microorganismos multiresistentes podría llegar a las 700000 personas por año.¹

La resistencia antimicrobiana en regiones en vías de desarrollo

En los países en vías de desarrollo este problema se exagera dado que no se llenan ciertas condiciones necesarias para una prevención y control adecuado de las infecciones asociadas a microorganismos multiresistentes a antibióticos. Aunado a las condiciones higiénicas subóptimas y seguimiento epidemiológico inadecuado.³

La amenaza de las infecciones por patógenos multiresistentes trae consigo consecuencias devastadoras en sitios con pocos recursos en donde la mortalidad por estos patógenos llega a ser alta, es de destacar que esto también ocurre en lugares con mayores recursos. El gasto económico relacionado con estancias hospitalarias prolongadas y la alta prevalencia de este tipo de infecciones en unidades de cuidado intensivo es muy alto y encarece la sustentabilidad de los servicios médicos en estas zonas del mundo dotadas de menos recursos.³

La Pseudomonas aeruginosa y su papel como agente infeccioso

La *Pseudomonas aeruginosa* (PA) es un bacilo Gram negativo (BGN) no fermentador capaz de producir infecciones tanto en la comunidad como en ambientes hospitalarios. En Estados Unidos, ocupa la quinta posición en frecuencia como causante de infecciones de origen bacteriano.⁴

La PA tiene una gran capacidad de desarrollar resistencia a los antibióticos utilizados en su contra, en los Estados Unidos la presencia de cepas multiresistentes puede llegar inclusive a 5,7- 17,7% de todos los casos producidos por esta bacteria.⁴

Entre los mecanismos que explican la resistencia a antibióticos que exhibe la PA, encontramos las alteraciones de porinas, presencia de bombas de eflujo y de enzimas modificadoras de antibióticos. La resistencia antibiótica es tan importante que incluso en pacientes con adecuada cobertura antibiótica se puede presentar falla terapéutica en un 50% de las ocasiones, sobre todo en ciertas circunstancias como neutropenia y fibrosis quística.⁴

La PA de manera paulatina y conforme ha sido expuesta a los antibióticos más frecuentemente utilizados como lo son los aminoglicósidos, cefalosporinas de tercera generación e inclusive combinaciones con inhibidores de betalactamasas como lo es la piperacilina-tazobactam, ha ido desarrollando resistencia a los mismos, en este contexto, es donde las carbapenemas juegan un papel fundamental. El problema es que han surgido mecanismos de resistencia, incluso, para este último grupo de antibióticos.⁵

Entre estos mecanismos tenemos la producción por parte de la PA de un grupo de enzimas llamadas carbapenemasas. Dichas enzimas son capaces de hidrolizar carbapenemas.⁵

Factores de riesgo para la adquisición de Pseudomonas aeruginosa multiresistentes

Aquellos pacientes que llegan a presentar infecciones por PA productoras de MAB tienen una serie de características que los predisponen a presentar mayor riesgo que el resto de la población. Entre estos factores de riesgo podemos considerar condiciones patológicas

propias de los pacientes que comprometan sus vías aéreas como fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la presencia de bronquiectasias. También es de vital importancia la relación que existe entre la ventilación mecánica y el aumento del riesgo de padecer este tipo de infecciones.⁶

Además, aquellos pacientes con estancias hospitalarias en unidades de cuidados intensivos e inclusive aquellos que no estuvieron internados en las mismas pero que presentaron estancias prolongadas en otras partes del hospital, presentan mayor riesgo de infectarse por PA multiresistente. Después del quinto día del ingreso del paciente al hospital, dicho riesgo comienza a ser más notable. Otro factor a considerar es el grado de severidad del cuadro infeccioso que presenta el paciente, aquellos pacientes que llegan a cursar con shock séptico tienen mayor predisposición comparado con otros pacientes y aunado a esto pacientes con múltiples invasiones y además aquellos sometidos a nutrición parenteral tienen mayor riesgo.⁷

La exposición a antibióticos es un factor de riesgo primordial, se considera que incluso la exposición dentro de los últimos 90 días todavía se podría considerar un factor de riesgo.⁷ Pero aparte de esto, también toma relevancia el tipo de antibiótico que recibió el paciente. El uso de amikacina predispone la aparición de resistencia contra sí mismo. De igual manera ocurre al utilizar carbapenémicos. La aplicación concomitante de piperacilina-tazobactam junto a aminoglicosidos promueven de igual forma, la aparición de resistencia. Un dato destacable es que incluso, el uso en combinación de varios de estos agentes, no disminuye el riesgo de que la PA presente resistencia, pero lo que sí influyó, fue la exposición por menos de 3 días, ya que limitó la aparición de dicha condición.⁸

La colonización previa por cepas de PA multiresistente es otro factor de riesgo muy importante. Se ha documentado que la colonización por PA multiresistente, principalmente en vía urinaria, aumenta de manera considerable, el riesgo de presentar un proceso infeccioso por este patógeno. Cabe agregar, que la colonización por estos agentes puede contribuir hasta en un tercio la mortalidad a largo plazo. Incluso, W. Tseng, et.al, demostraron que en aquellos pacientes en los que se había documentado la colonización, el 48% de ellos llegaba a presentar la infección en los siguientes 12 meses.⁹

Carbapenemasas presentes en la Pseudomonas aeruginosa

En términos generales, existen carbapenemasas relacionadas a serina y metalobetalactamasas(MAB), que necesitan de zinc para llevar a cabo su acción catalítica. A las primeras pertenecen los grupos A, C y D de Ambler, mientras que en el otro grupo se encuentran las de clase B de Ambler. En el caso de las MAB, estas pueden hidrolizar de manera eficiente a las carbapenemas, pero a diferencia de las carbapenemasas relacionadas con serina, no pueden hidrolizar aztreonam. Otra de las características de las metalobetalactamasas es su resistencia a los inhibidores de betalactamasas relacionadas con serina.³

La primera metalobetalactamasa identificada fue la IMP(IMPenemasa) en Japón, en el año de 1988. Dicha MAB se ha aislado en cepas de *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.* y en *Enterobacteriaceae* y ha logrado extenderse por todo el mundo.

En el año de 1977, aparece la MAB VIM (Verone IMPenemasa), que fue aislada en Italia, hasta la fecha se encuentra de manera preponderante en regiones de Europa y tiene el mismo espectro de acción que la anterior.¹⁰

Además, en el año de 1999, en la ciudad de Sao Paulo, Brasil, se aisló otra MAB, en este caso se le nombró como SPM (Sao Paulo Metalobetalactamasa). Posteriormente, en el año de 2002, se documentó en Alemania una nueva MAB a la que se llamó GIM (Germany IMipenemasa).¹⁰

Finalmente, en el año de 2010, se aisló en la India, una nueva variedad de MAB la cual se denominó NDM (Nueva Delhi Metalobetalactamasa). Inicialmente los primeros aislamientos de esta MAB se realizaron en regiones de Asia, pero en la actualidad se han reportado casos en Europa y en América.¹¹

Metalobetalactamasas alrededor del mundo

Los distintos tipos de metalobetalactamasas se presentan alrededor del mundo con distintas prevalencias. Por una parte, en el Pacífico asiático se informó del aislamiento principalmente de MAB_{IMP} y de MAB_{VIM}.¹²

Mientras tanto, en Alemania, en un estudio que abarcó pacientes en el 2007, se documentó una prevalencia en relación con todos los aislamientos de PA de apenas 1,6%,

mientras que tomando en cuenta solo las cepas que eran resistentes a imipenem, las *Pseudomonas aeruginosas* productoras de MAB abarcaban un 11,7%. La metalobetalactamasa de tipo VIM, fue la única que se logró aislar en esta serie.¹³

En Egipto, la prevalencia de cepas de PA productoras de MAB fue de un 17% y por lo menos en este país la mayor parte de las cepas aisladas expresaron MAB de la clase IMP.¹⁴

En los Países de la liga árabe la mayoría de las infecciones por PA productoras de MAB se deben a la clase IMP y VIM. Se han observado prevalencias que van desde un 3% en el caso de Kuwait hasta de un 23% en Arabia Saudita.¹⁵

En un metanálisis publicado en Irán en este año, se reporta que de manera general la prevalencia de Infecciones por PA productora de MAB es de alrededor de 32,4% de todos los aislamientos. Y en este país la clase de MAB predominante es la VIM y en segundo lugar la variedad IMP.¹⁶

Pseudomonas productoras de Metalobetalactamasas en América latina

En un estudio realizado en Brasil se documentó que un 28,9% de todos los aislamientos por PA se debían a cepas productoras de MAB, de las cuales la gran mayoría se debía a la variedad SPM. En este estudio encontraron una mortalidad de 51,2% en el caso de los pacientes con PA productora de MAB.¹⁷

En Argentina, en el 2006 se realizó un estudio en el que participaron 129 pacientes con aislamientos de PA, de estos solamente en el 14% se logró documentar la presencia de metalobetalactamasas. En esta serie la variante más común de MAB fue la variedad IMP.¹⁸

A nivel latinoamericano, se observa un predominio de la variante SPM en Brasil. Mientras que en estudios más pequeños en Chile, Colombia y México se documentó que en estos países predomina el tipo VIM.¹⁹

Situación en Costa Rica

En Costa Rica, la presencia de PA productoras de MAB no es despreciable, por lo menos en el Hospital Mexico, del total de aislamientos de PA, el 63,1% es resistente a carbapenemas y de estas, el 81,6% debe su resistencia a la producción de

metalobetalactamasas. En este entorno, la mayoría de las cepas producen tanto metalobetalactamasas IMP como VIM.²⁰

Además, en el Hospital México se efectuó un estudio retrospectivo en el 2012 en el que se incluyó a pacientes con bacteremia por PA productora de MAB en el que se documentó una mortalidad en este grupo específico de 63%.²¹

Tratamiento con Polimixina y Aztreonam

Ante este panorama, en donde la presencia de cepas de PA multiresistentes es cada vez mayor, cabe preguntarse cuáles opciones terapéuticas podrían mostrarse como candidatas para tratar a los pacientes afectados por estos patógenos. Entre los agentes con los que se cuenta, tenemos a las Polimixinas y al Aztreonam.

Las Polimixinas, grupo al que pertenecen la Colistina(polimixina E) y la Polimixina B, son antibióticos lipopeptídicos efectivos contra las bacterias Gram negativas(BGN). Fueron creadas en 1950 y retiradas en 1970, principalmente debido a la asociación de su uso con nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Ante el advenimiento de cepas de BGN multiresistentes, se volvieron a utilizar dichos antibioticos para tratar estos casos.⁸

La toxicidad asociada al uso de las polimixinas se relaciona con el aumento de la permeabilidad de la membrana celular lo cual produce un flujo de entrada de cationes, aniones y agua que consecuentemente produce edema tisular. Los primeros estudios que se hicieron para valorar el grado de nefrotoxicidad asociada al uso de estos antibióticos denotaban una mayor nefrotoxicidad de la Polimixina B, pero este dato se descartó en estudios más recientes en donde el riesgo con Polimixina B era de entre 10-14%, mientras que el riesgo de la colistina se encontraba entre 14-18,6%.²²

El antibiótico, Aztreonam es un monobactámico monocíclico con espectro contra BGN. Tiene alta afinidad por la proteína de unión a penicilinas tipo 3. Puede ser hidrolizado por serina carbapenemasas y es resistente a la acción de MAB; lo que la hace una posible opción terapéutica contra infecciones por PA productora de esta enzima.¹

Propósito del estudio

Pregunta de Investigación:

¿Cuál fue el impacto, en cuanto a mortalidad, que tuvo la introducción de la Polimixina B y Aztreonám, en el tratamiento de los pacientes infectados de *Pseudomonas aeruginosa* productora de Metalobetalactamasas entre el año 2015 al 2017?

Hipotesis de investigación:

La introducción del tratamiento con Aztreonam y Polimixina B puede ser capaz de producir un impacto positivo en cuanto al pronóstico, en pacientes infectados de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalobetalactamasas, traducido en disminución de la mortalidad.

Objetivos de la investigación:

Objetivo general:

Evaluar si la introducción de la Polimixina B y el Aztreonam fueron efectivas para disminuir la mortalidad asociada a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamas en el periodo comprendido entre el 2015-2017.

Objetivos específicos:

1. Describir las características clínicas y epidemiológicas de la población del estudio.
2. Comparar la mortalidad de aquellos pacientes que presentaron infección por *Pseudomonas aeruginosa* que recibieron Polimixina y Aztreonam con aquellos pacientes con la misma infección, pero que hayan utilizado otras alternativas terapéuticas.
3. Comparar, tomando como marco de referencia el estudio de Araya S. (2012), la mortalidad que presentaron los pacientes con bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* productora de Metalobetalactamasas en dicho estudio contra la mortalidad que presentaron los pacientes con bacteriemia en el grupo tratado con polimixina y aztreonam en el actual estudio.
4. Determinar la incidencia de nefrotoxicidad asociada al uso de Polimixinas en nuestro entorno.
5. Comprobar si la efectividad del tratamiento con Polimixina B y Aztreonam se asoció con un descenso con respecto del valor inicial de la procalcitonina y la Proteína C reactiva.

Metodología de Investigación

Sujetos de la Investigación

El estudio reclutó a todos los pacientes mayores de 12 años internados en el Hospital México, que habían presentado una infección por PA productora de MAB en el periodo comprendido entre el 2015 y el 2017.

Se excluyeron a aquellos pacientes que no presentaron aislamientos por PA, o que la presentaron, pero no se logró documentar la expresión de Metalobetalactamasas. Por otra parte, no se incluyeron aquellos aislamientos de otras especies de *Pseudomonas*.

Tipo de investigación:

Se trató de un estudio observacional retrospectivo, en el cual se analizó la efectividad del uso de Polimixina B y Aztreonam en el tratamiento de las infecciones por PA productora de MAB, esto se valoró comparando la mortalidad a 30 días en este grupo de pacientes con la de aquellos pacientes que no habían recibido dicho esquema antibiótico durante el mismo periodo. Además, se comparó la mortalidad que presentaron los pacientes del actual estudio, que hayan presentado bacteriemia por PA productora de MAB y hayan recibido el tratamiento, con los resultados obtenidos en el estudio realizado por Araya S. (2012), en donde se documentó la mortalidad asociada a la infección por PA productora de Metalobetalactamasas en este mismo subgrupo de pacientes, pero en una época previa a la introducción del esquema antibiótico, evaluado en este estudio. Además, se verificó si la adecuada respuesta al tratamiento se asoció con la caída de los marcadores inflamatorios.

Reclutamiento de sujetos

El reclutamiento de sujetos se realizó, en primera instancia, revisando la base de datos de pacientes con aislamiento de PA productoras de MAB suministradas por el Departamento de bacteriología del hospital México. Luego se revisó la base de datos recabada por la farmacia del Hospital México, de los pacientes a los que se les despacharon Aztreonam y Polimixina B. Además, se realizó un control cruzado con los registros de formularios de no LOM (Lista oficial de medicamentos) del Departamento de infectología para corroborar cuántos de los pacientes con el aislamiento de interés, recibieron el tratamiento antes citado.

Análisis de datos

Para la descripción de los datos se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizaron pruebas de T Student o análisis de varianza, y en el caso de las variables cualitativas pruebas de Chi cuadrado. Para el análisis de la sobrevida a 30 días, se efectuaron estimaciones de Kaplan Meier y las comparaciones de las curvas de sobrevida se hicieron por medio de la prueba de Log Rank, se efectuó un análisis multivariado de la sobrevida por medio de la regresión de Cox. El nivel de significancia para los análisis del estudio será de 0,05.

Cuadro 1. Variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	DE
Edad	Edad del paciente al momento del diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa	Años	
Género	Masculino o femenino.	Cualitativa	Masculino o Femenino	
Servicio donde se adquirió la infección	Lugar donde se documentó la infección	Cualitativa	Servicio hospitalario	
Estancia Hospitalaria promedio	Tiempo transcurrido durante la hospitalización	Cuantitativa	Días	
Tipo de muestra	Cultivo en el cual se aisló la infección y es el sitio del foco infeccioso, no se toman en cuenta sitios de colonización a menos que solo sea colonización	Cualitativa	Tipo de cultivo aislado	
Sitio de la Infección	Foco infeccioso producto de la PA productora de MAB	Cualitativa	Foco infeccioso	
Fecha de aislamiento	Fecha en que fue tomado el cultivo positivo por PA productora de MAB	Cuantitativa	Fecha	
Fecha de cultivo negativo	Fecha del primer cultivo en que no se aisló la PA productora de MAB	Cuantitativa	Fecha	

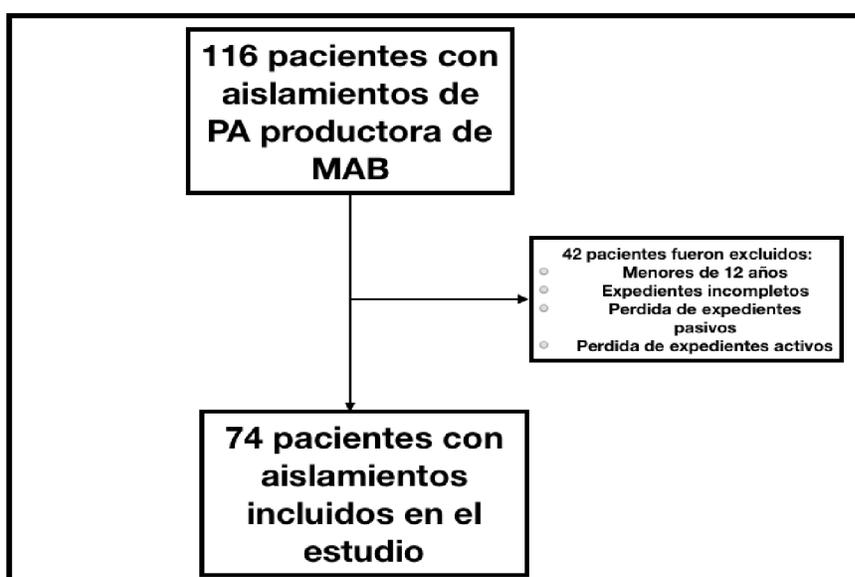
Tratamiento antibiótico Previo	Antibióticos a los que estuvo expuesto el paciente antes del aislamiento	Cualitativo	Familias de antibióticos
Tratamiento alternativo	Antibióticos que se aplicaron de manera concomitante con polimixina B y aztreonam, o en vez de estos	Cualitativo	Familia de antibióticos
Comorbilidades	Condiciones clínicas	Cualitativa	Enfermedades
Escala SOFA	Escala SOFA	Cuantitativa	Escala numérica
Factores de Riesgo	Condiciones que podrían impactar en el riesgo de padecer la enfermedad	Cualitativa	Condiciones de riesgo
Duración del Esquema de tratamiento con polimixina y aztreonam	Tiempo comprendido entre el momento en que se prescribe el medicamento y el momento en que se suspende.	Cuantitativa	Días
PCR	Resultados de PCR durante la aplicación del esquema de polimixina y aztreonam	Cuantitativa	Concentración sérica
PCT	Resultados de PCT durante la aplicación del esquema de polimixina y aztreonam	Cuantitativa	Concentración serica
Creatinina	Resultado inicial, 48h y 72h	Cuantitativos	Valores séricos
Mortalidad cruda	Tiempo de inicio antibiótico hasta resolución muerte, en 30 días	Cuantitativa	Días

Resultados

Población seleccionada

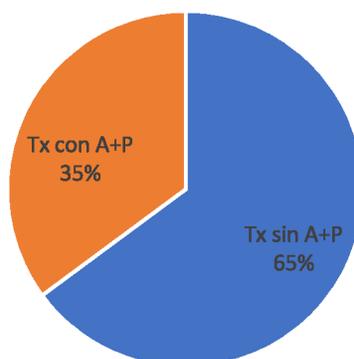
Durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 hasta el 31 de diciembre del 2017, en total se documentaron 116 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. De estos solamente se logró recabar los datos de 74, la principal limitante fue la incapacidad de encontrar la información de los internamientos de estos pacientes, ante este inconveniente se decidió excluirlos.

Figura 1: Flujograma de reclutamiento de pacientes en el estudio.



En el gráfico 1 como el número de pacientes incluidos en el estudio que no recibieron tratamiento con Aztreonam y Polimixina B fue mayor, ya que representaron un 65% de los casos mientras que aquellos pacientes que sí recibieron ese esquema antibiótico abarcaron el 35% de los pacientes.

Gráfico 1. Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.



Características de la población

Con base en el cuadro 1 se puede detallar varias características que presentaron los dos grupos involucrados en este estudio. Por una parte, la diferencia entre hombres y mujeres en los dos grupos no fue significativa, incluso en el grupo tratado con Aztreonam y Polimixina B se puede observar que se registró el mismo número de hombres y mujeres. En cuanto a la edad de los pacientes en los dos grupos, la infección por PA productora de MAB afectó en mayor cuantía a pacientes mayores de 60 años, este estrato de la población representó el 44,6% de los pacientes afectados.

Además, en forma general, el mayor número de aislamientos fueron realizados en los servicios de medicinas, seguido por los servicios de cirugías, en tercer lugar aparece el servicio de hemato-oncología y en los que se hizo menor número de aislamiento fue en las unidades de cuidados intensivos, seguido de la unidad de transplante hepático. A pesar de lo anterior, la tendencia en el subgrupo de pacientes tratados con polimixina-B y aztreonam mostró ciertas diferencias, por una parte, la incidencia en la unidad de cuidado intensivo quirúrgico fue superior a la de los servicios de cirugía, mientras que la incidencia de la unidad de cuidados intensivos médicos fue igual a la detectada en los servicios de cirugía. En tanto, la tendencia de que la mayoría de los aislamientos se realizaran en los servicios de medicinas se mantuvo.

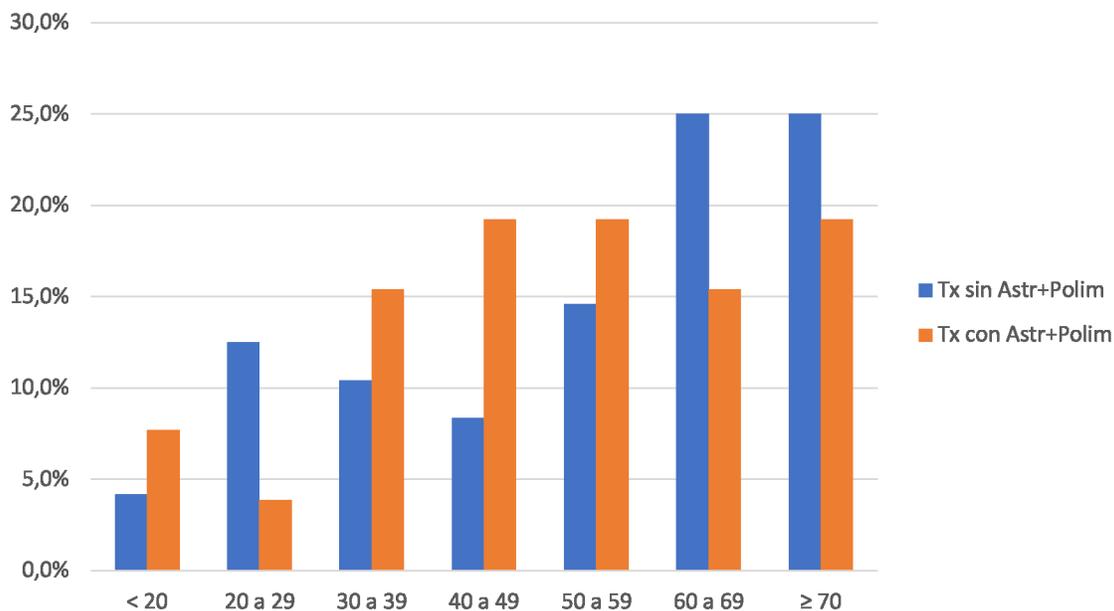
Cabe agregar, que la estancia hospitalaria, que presentaron los pacientes de este estudio, fue prolongada, con una media de estancia hospitalaria de 38 días y desde el ingreso hasta que se realizara el aislamiento del patógeno, se alcanzó una media de 16 días.

Cuadro 2. Características generales de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.

Variable	Tx sin Astr+Polim		Tx con Astr+Polim		Total	
	Cantidad (n=48)	% / IQR	Cantidad (n=26)	% / IQR	Cantidad (n=74)	% / IQR
Sexo						
Femenino	20	41,7%	13	50,0%	33	44,6%
Masculino	28	58,3%	13	50,0%	41	55,4%
Grupo de edad (años)						
< 20	2	4,2%	2	7,7%	4	5,4%
20 a 29	6	12,5%	1	3,8%	7	9,5%
30 a 39	5	10,4%	4	15,4%	9	12,2%
40 a 49	4	8,3%	5	19,2%	9	12,2%
50 a 59	7	14,6%	5	19,2%	12	16,2%
60 a 69	12	25,0%	4	15,4%	16	21,6%
≥ 70	12	25,0%	5	19,2%	17	23,0%
Servicio donde se realizó el aislamiento						
UCI Medica	2	4,2%	3	11,5%	5	6,8%
UCI Quirúrgica	2	4,2%	4	15,4%	6	8,1%
Medicas	24	50,0%	11	42,3%	35	47,3%
Hemato-oncología	7	14,6%	4	15,4%	11	14,9%
Cirugías	13	27,1%	3	11,5%	16	21,6%
Trasplante hepático	0	0,0%	1	3,8%	1	1,4%
Mediana de estancia hospitalaria en días (IQR)	35	(22 - 59)	42	(23 - 62)	38	(23 - 61)
Mediana de estancia a aislamiento en días (IQR)	14	(6 - 24)	23	(15 - 37)	16	(9 - 29)

En el gráfico 2 se observa, de manera clara, la tendencia de la presentación de la infección por PA productora de MAB a edades más tardías.

Gráfico 2. Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según grupo de edad y tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.



Comorbilidades

Entre las principales comorbilidades presentes en los dos subgrupos del estudio, se nota primeramente que poco más de la mitad de los pacientes presentaban hipertensión arterial seguido de diabetes, en tercer lugar se aprecia la inmunosupresión y en cuarto lugar la presencia de una neumopatía de fondo. Entre el resto de comorbilidades que presentaban estos pacientes cabe destacar el antecedente de Enfermedades de TGI y cursar con algún tipo de neoplasia hematológica.

Cuadro 3. Comorbilidades de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.

Comorbilidades	Tx sin Astr+Polim		Tx con Astr+Polim		Total	
	Cantidad (n=48)	%	Cantidad (n=26)	%	Cantidad (n=74)	%
HTA	26	54,2%	14	53,8%	40	54,1%
DM	16	33,3%	9	34,6%	25	33,8%
Inmunosupresión	14	29,2%	7	26,9%	21	28,4%
Neumopatía	10	20,8%	7	26,9%	17	23,0%
Enfermedad del TGI	8	16,7%	6	23,1%	14	18,9%
Cardiopatía	6	12,5%	4	15,4%	10	13,5%
Neoplasia hematológica	7	14,6%	3	11,5%	10	13,5%
ERC	9	18,8%	1	3,8%	10	13,5%
Síndrome de Inmovilización	7	14,6%	2	7,7%	9	12,2%
Neoplasia sólida	5	10,4%	1	3,8%	6	8,1%

Factores de riesgo

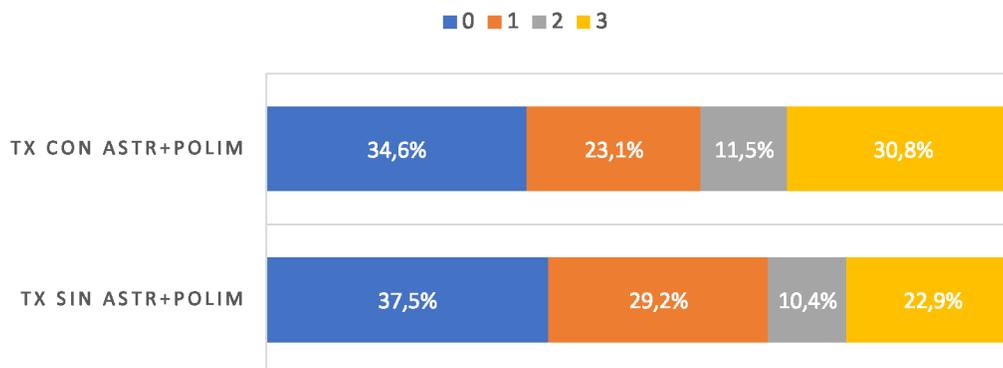
Entre los factores de riesgo, en primera instancia, se tiene que destacar el haberse presentado una infección previa, ya que en ambos subgrupos fue lo que presentó la mayor parte de los pacientes. En el subgrupo de pacientes que recibieron polimixina y aztreonam estaba presente en un 73,1% mientras que en el otro grupo estaba presente en el 72,9% de los pacientes. Seguidamente se nota la presencia de invasiones, que jugaron un papel importante como factor de riesgo. Entre estos fueron relevantes la presencia de CVC y de sondas vesicales, seguidos de otras invaciones como la sonda nasogástrica y la VMA. Además, la ocurrencia de otras infecciones de manera concomitante se nota en el 55,4% de los sujetos y también fue importante el antecedente de una cirugía reciente que se presentó en el 43,8% de los pacientes que no recibieron polimixina y aztreonam mientras que en el otro grupo se dio en el 50% de los casos.

Cuadro 4. Factores de riesgo de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.

Factores de riesgo	Tx sin Astr+Polim		Tx con Astr+Polim		Total	
	Cantidad (n=48)	%	Cantidad (n=26)	%	Cantidad (n=74)	%
Infecciones Previas	35	72,9%	19	73,1%	54	73,0%
Sonda Foley	24	50,0%	20	76,9%	44	59,5%
CVC	26	54,2%	16	61,5%	42	56,8%
Infecciones concomitantes	26	54,2%	15	57,7%	41	55,4%
Cirugía Reciente	21	43,8%	13	50,0%	34	45,9%
Sonda Nasogástrica	19	39,6%	13	50,0%	32	43,2%
Nutrición enteral	17	35,4%	11	42,3%	28	37,8%
VMA	17	35,4%	10	38,5%	27	36,5%
Uso de vasopresores	13	27,1%	6	23,1%	19	25,7%
Traqueostomía	10	20,8%	7	26,9%	17	23,0%
Uso de esteroides	10	20,8%	6	23,1%	16	21,6%
TRR	4	8,3%	9	34,6%	13	17,6%
Sonda de Tórax	4	8,3%	6	23,1%	10	13,5%
QT-RT	7	14,6%	3	11,5%	10	13,5%
Nutrición Parenteral	3	6,3%	4	15,4%	7	9,5%
Diálisis Peritoneal	5	10,4%	0	0,0%	5	6,8%

En el grafico 3 se muestra los resultados de QSOFA acuñados en cada uno de los dos grupos. El grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con polimixina B y aztreonam evidenciaba un mayor porcentaje de pacientes con un QSOFA de 3, esta tendencia alcanzó el 30,8% mientras que en el otro grupo fue de 22,9%. Por lo demás, las tendencias en los otros valores de QSOFA fueron similares.

Gráfico 3. Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y valor del QSOFA.



Resultados de PCR, PCT y creatinina

Con respecto de la PCR, en el caso del grupo que no recibió polimixina y aztreonam, la PCR reveló inicialmente una tendencia a la baja con una media inicial de 98,9, luego a las 48h disminuyó a 82,7 para finalmente a las 72 horas tener un discreto repunte con una media de 87,3.

En cambio, en el grupo que recibió el tratamiento, la PCR mostró una tendencia a lo largo de las primeras 72h a la alta. Inicialmente se presentó una media de 113,9, a las 48 horas fue de 120,7 y por último a las 72h fue de 123,8.

En el caso de la procalcitonina, en ambos grupos mostró un comportamiento similar. A las 48h presentó en ambos grupos un aumento, inicialmente en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento ATB el valor de la PCT fue de 17,6, mientras que en el otro grupo fue de 46,2. Ya a las 48 horas el valor de la PCT alcanzó 35,2 y 95,6 respectivamente. A las 72h la tendencia cambió y se dio un descenso de los niveles de PCT en ambos grupos. En el que recibió el esquema de ATB resultó en un valor de 20,9 mientras en el otro grupo fue de 10,1.

Los valores de creatinina en el grupo que no recibió aztreonam ni polimixina inicialmente fueron de 2,86, en el transcurso de las primeras 48h bajó a 2,64 y finalmente cayó a 1,80 a las 72h. Mientras tanto, en el otro grupo el valor inicial fue de 2,18, a las 48 tuvo un pequeño aumento a 2,22 y finalmente a las 72h descendió a 1,87.

Cabe destacar, que en el caso de las tres variables, entre los dos grupos, ninguna logró diferencias que llegaran a ser significativas.

Cuadro 5. Distribución de la PCR, PCT y creatinina de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, tratados con Polimixina B y Aztreonam y negativización de los cultivos.

Prueba	Tipo de Tx	Media	IC95%	
PCR Inicial	Tx sin Astr+Polim	98,9	69,3	128,4
	Tx con Astr+Polim	113,9	63,4	164,3
	Total	104,8	79,2	130,4
PCR 48h	Tx sin Astr+Polim	82,7	46,0	119,4
	Tx con Astr+Polim	120,7	34,9	206,5
	Total	94,9	60,5	129,4
PCR 72h	Tx sin Astr+Polim	87,3	52,0	122,6
	Tx con Astr+Polim	123,8	59,1	188,6
	Total	105,6	70,3	140,8
PCT Inicial	Tx sin Astr+Polim	46,2	-30,4	122,8
	Tx con Astr+Polim	17,6	-3,4	38,5
	Total	33,6	-8,6	75,7
PCT 48h	Tx sin Astr+Polim	95,6	-106,1	297,3
	Tx con Astr+Polim	35,2	-30,1	100,6
	Total	68,4	-37,7	174,6
PCT 72h	Tx sin Astr+Polim	10,1	-7,4	27,5
	Tx con Astr+Polim	20,9	-14,3	56,1
	Total	15,7	-3,0	34,4
Creat inicial	Tx sin Astr+Polim	2,86	1,42	4,31
	Tx con Astr+Polim	2,18	1,11	3,26
	Total	2,63	1,63	3,63
Creat 48h	Tx sin Astr+Polim	2,64	1,04	4,24
	Tx con Astr+Polim	2,22	0,86	3,58
	Total	2,49	1,38	3,61
Creat. 72h	Tx sin Astr+Polim	1,80	0,78	2,83
	Tx con Astr+Polim	1,87	0,96	2,78
	Total	1,83	1,14	2,52

Características de los aislamientos

En el grupo de pacientes que no recibieron polimixina y aztreonam los aislamientos de PA productora de MAB se dieron principalmente en muestras de tejido, seguido de aspirados de tubo endotraqueal(ATE) y en tercer lugar de muestras de hemocultivos(HC). Respectivamente la media de estos aislamientos fue de 25,05%, 22,9% y 18,8%. En tanto, en el otro grupo se documentaron principalmente aislamientos en HC y en segundo lugar tenemos a las muestras de ATET y urocultivos.

El sitio de infección más prevalente en el grupo que no recibió aztreonam y polimixina fue el de infección de vía respiratoria inferior (IVRI), seguido de bacteriemia y luego infecciones de piel y mucosas. Por otra parte, el sitio de infección más importante en el otro grupo fueron las bacteriemias, y luego con una misma prevalencia están las IVRI y las infecciones del tracto urinario(ITU).

En ambos grupos se presentaron casos que fueron catalogados como colonización. La diferencia fue que la cantidad de pacientes en el grupo que recibió Polimixina y Aztreonam fue muy pequeña y equivalía al 3,8%; mientras que en el otro grupo esta porción de pacientes fue del 37,5%.

Cuadro 6. Características de los aislamientos de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam

Variable	Tx sin Astr+Polim		Tx con Astr+Polim		Total	
	Cantidad (n=48)	%	Cantidad (n=26)	%	Cantidad (n=74)	%
Tipo de muestra						
Sangre	9	18,8%	12	46,2%	21	28,4%
AET	11	22,9%	5	19,2%	16	21,6%
Tejido	12	25,0%	3	11,5%	15	20,3%
Otros	8	16,7%	1	3,8%	9	12,2%
Orina	2	4,2%	5	19,2%	7	9,5%
LCR	3	6,3%	0	0,0%	3	4,1%
Heces	3	6,3%	0	0,0%	3	4,1%

Sitio de infección						
Bacteriemia	9	18,8%	12	46,2%	21	28,4%
VRI	14	29,2%	5	19,2%	19	25,7%
Piel y mucosas	7	14,6%	1	3,8%	8	10,8%
Tracto urinario	2	4,2%	5	19,2%	7	9,5%
Intraabdominal	5	10,4%	2	7,7%	7	9,5%
SNC	3	6,3%	0	0,0%	3	4,1%
Herida quirúrgica	2	4,2%	1	3,8%	3	4,1%
TGI	3	6,3%	0	0,0%	3	4,1%
Otro	3	6,3%	0	0,0%	3	4,1%
Colonización						
No	30	62,5%	25	96,2%	55	74,3%
Sí	18	37,5%	1	3,8%	19	25,7%
Cultivo negativo postTx						
No	34	70,8%	6	23,1%	40	54,1%
Sí	14	29,2%	20	76,9%	34	45,9%

Gráfico 4. Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y sitio de la infección.

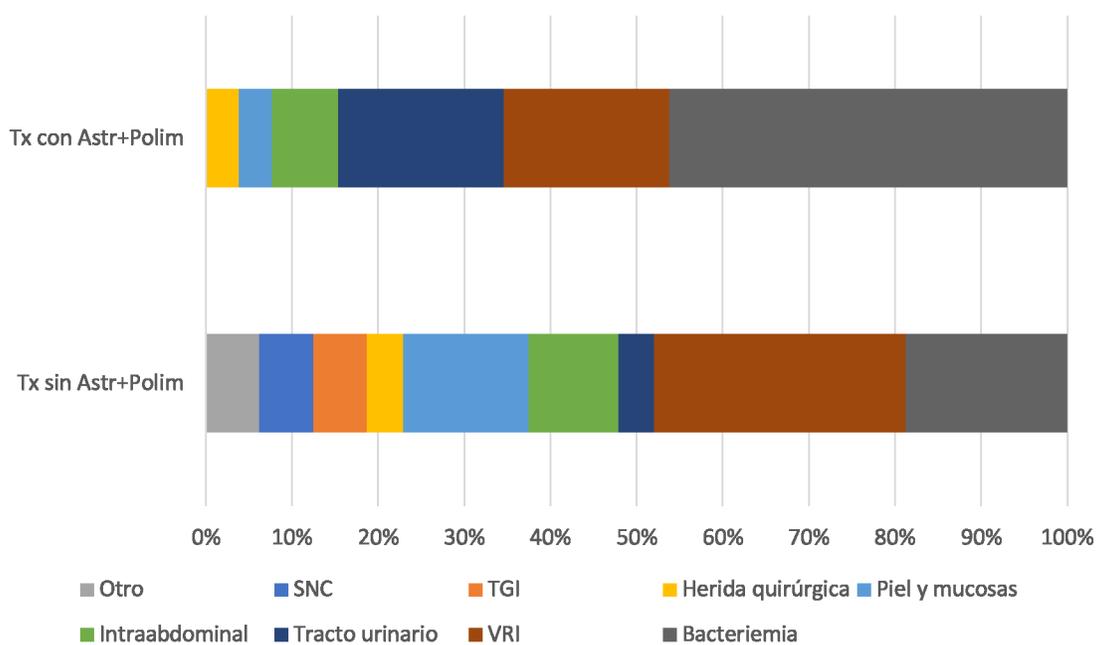
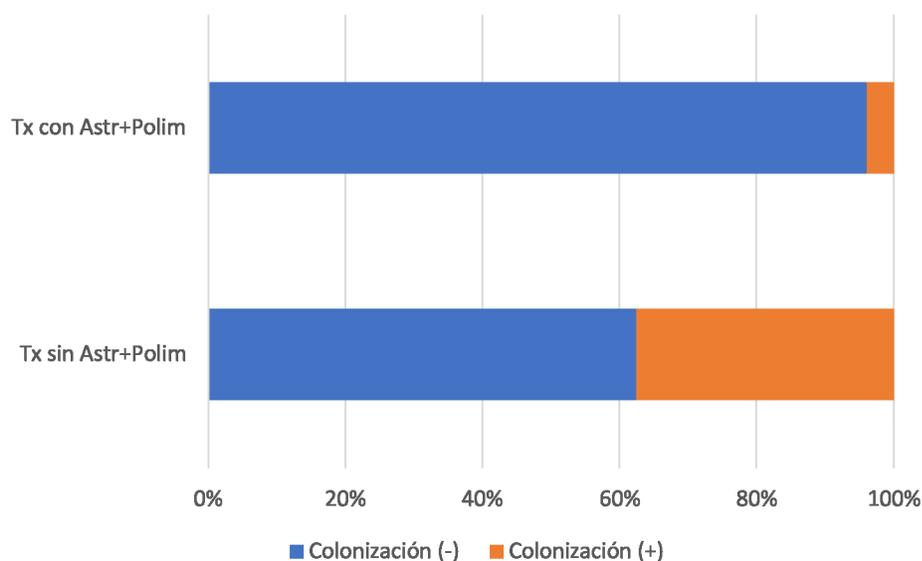


Gráfico 5. Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y presencia de colonización.

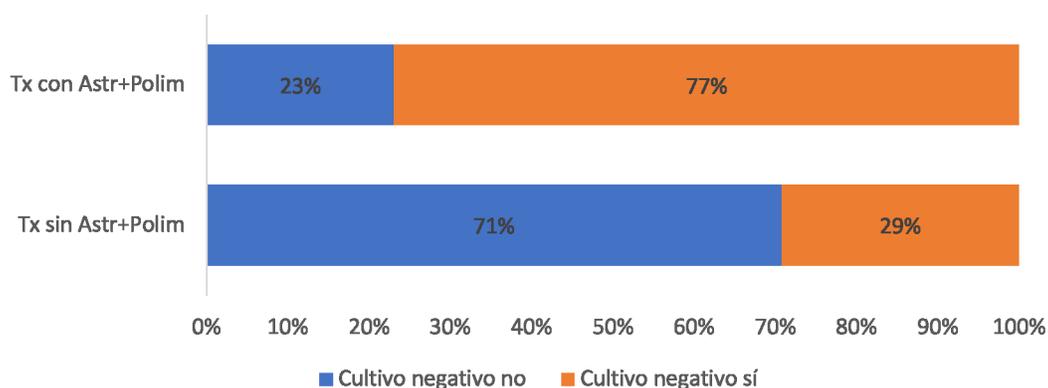


El gráfico 5 muestra la proporción de pacientes colonizados distribuidos entre los grupos de pacientes con exposición a Polimixina B y Aztreonam, y aquellos que no estuvieron expuestos. En el primer grupo el 96% no presentaron colonización, mientras que en el otro grupo se documentó un 38% de los pacientes con colonización.

En el gráfico 6 se observa que los pacientes en el grupo de tratamiento con aztreonam y polimixina B presentaron una mayor tasa de negativización de cultivos, la cual alcanzó el 76,9% de los casos, en comparación con el otro grupo que fue de 29,2%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa.

En el cuadro 6 se expresan datos acerca de la duración del tratamiento y el tiempo que se duró desde la toma del cultivo hasta el momento en que se inició el tratamiento con polimixina y aztreonam. Dichos datos se expresan con respecto de los percentiles 25, 50 y 75.

Gráfico 6. Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México durante, el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y negativización de los cultivos.



Cuadro 7. Distribución de la duración del tratamiento y del tiempo entre el aislamiento y el inicio del tratamiento en los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, tratados con Polimixina B y Aztreonam y negativización de los cultivos.

Medida	Duración del Tx	Tiempo entre aislamiento y Tx
P25	5,8	2,0
P50	10,0	5,0
P75	12,5	10,0

Tratamiento previo al aislamiento bacteriológico y tratamiento alternativo:

Antes del aislamiento de la PA productora de MAB, los pacientes estuvieron expuestos a una serie de familias de antibióticos. En forma general, los que más se utilizaron en la mayoría de pacientes, fueron los betalactámicos antipseudomónicos en un 52,7%, mientras que los betalactámicos no antipseudomónicos en un 47,3%, en tercer lugar vancomicina en un 45,9% de los casos y en cuarto lugar de frecuencia los pacientes estuvieron expuestos a carbapenémicos en un 43,2%.

En el contexto de cada grupo, en el caso de los pacientes que no recibieron Aztreonam y polimixina se observó un discreto aumento del uso de betalactámicos no antipseudomónicos por lo que ocupó el primer lugar en cuanto al uso en este grupo, y de esta manera desplazando a los betalactámicos antipseudomónicos a un segundo lugar.

En el caso del grupo tratado, solamente se observó un aumento en la exposición previa a carbapenémicos, ya que igualó en primer lugar a los betalactámicos antipseudomónicos, ambos con un 61,5% de pacientes expuestos. El resto de los antibióticos mostró la misma tendencia general.

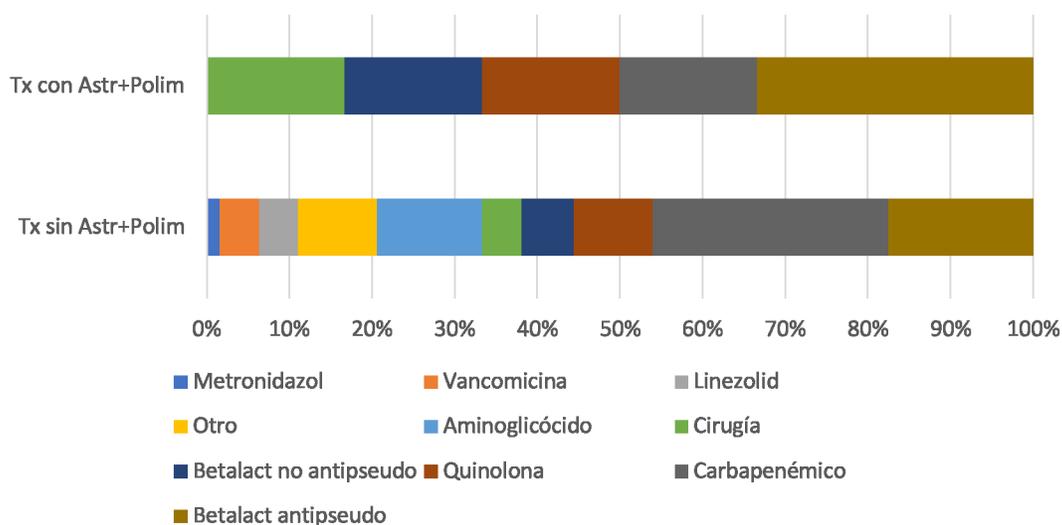
En cuanto a tratamientos alternativos, en el caso del grupo que no recibió polimixina y aztreonam, se utilizaron carbapenémicos en un 37,5% de los casos y Betalactámicos antipseudomónicos en un 22,9%. El resto de familias de antibióticos se utilizaron con una frecuencia menor. En el otro grupo el uso de otros tratamientos junto a polimixina y aztreonam fue muy bajo, los que más se utilizaron, fueron los betalactámicos antipseudomónicos.

Cuadro 8. Características de los tratamientos previo y alternativos de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam.

Variable	Tx sin Astr+Polim		Tx con Astr+Polim		Total	
	Cantidad (n=48)	%	Cantidad (n=26)	%	Cantidad (n=74)	%
Tratamiento ATB Previo						
Betalact antipseudo	23	47,9%	16	61,5%	39	52,7%
Betalact no antipseudo	24	50,0%	11	42,3%	35	47,3%
Vancomicina	23	47,9%	11	42,3%	34	45,9%
Quinolona	11	22,9%	5	19,2%	16	21,6%
Aminoglicósido	13	27,1%	10	38,5%	23	31,1%
Metronidazol	3	6,3%	2	7,7%	5	6,8%
Carbapenémico	16	33,3%	16	61,5%	32	43,2%
Linezolid	4	8,3%	8	30,8%	12	16,2%
Tratamiento alternativo						
Betalact antipseudo	11	22,9%	2	7,7%	13	17,6%

Betalact no antipseudo	4	8,3%	1	3,8%	5	6,8%
Vancomicina	3	6,3%	0	0,0%	3	4,1%
Quinolona	6	12,5%	1	3,8%	7	9,5%
Aminoglicócido	8	16,7%	0	0,0%	8	10,8%
Metronidazol	1	2,1%	0	0,0%	1	1,4%
Carbapenémico	18	37,5%	1	3,8%	19	25,7%
Linezolid	3	6,3%	0	0,0%	3	4,1%
Cirugía	3	6,3%	1	3,8%	4	5,4%
Otro	6	12,5%	0	0,0%	0	0,0%

Gráfico 7. Distribución de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México durante, el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y tratamiento alternativo.



Mortalidad a 30 días

En el grupo que no fue tratado con polimixina y aztreonam la mortalidad a 30 días de forma general, fue del 27,1% mientras que en el grupo tratado fue de 15,4%. Si se toma en cuenta aquellos pacientes que presentaron IVRI la mortalidad en el grupo no tratado fue de 28,6% mientras que en el grupo tratado fue de 20,0%.

En el caso de la mortalidad a 30 días asociado a bacteriemias, en el grupo no tratado fue de 44,4%, mientras que en el grupo tratado fue de 16,7%.

Y en el caso de la mortalidad a 30 días en pacientes con otros sitios de infección la mortalidad en el grupo no tratado fue de 20% y en el grupo tratado fue de 11,1%. Al final del análisis estadístico los resultados no mostraron diferencias significativas al comparar la mortalidad de ambos grupos.

Cuadro 9. Mortalidad a 30 días de los pacientes con infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalobetalactamasas, atendidos en el Hospital México, durante el periodo del 2015 al 2017, según tratamiento con Polimixina B y Aztreonam y sitio de la infección.

Sitio de infección / mortalidad a 30 días	Tx sin Astr+Polim		Tx con Astr+Polim		Total	
	Cantidad	%	Cantidad	%	Cantidad	%
General (n=74)						
Vivo	35	72,9%	22	84,6%	57	77,0%
Fallecido	13	27,1%	4	15,4%	17	23,0%
IVRI (n=19)						
Vivo	10	71,4%	4	80,0%	14	73,7%
Fallecido	4	28,6%	1	20,0%	5	26,3%
Bacteriemias (n=21)						
Vivo	5	55,6%	10	83,3%	15	71,4%
Fallecido	4	44,4%	2	16,7%	6	28,6%
Otros sitios (n=34)						
Vivo	20	80,0%	8	88,9%	28	82,4%
Fallecido	5	20,0%	1	11,1%	6	17,6%

Discusión

En cuanto a las características propias de la población evaluada en este estudio, es de vital importancia compararlas con el estudio previo, realizado en nuestro país en el mismo centro asistencial por S. Araya (2012), durante el periodo del 2007 al 2010. Aunque este estudio abarcó pacientes tanto con bacteremias por PA productora de MAB como los que no mostraron dicho mecanismo de resistencia. En términos generales, los resultados de este estudio guardan muchas similitudes con el estudio previo. Por una parte, la proporción de hombres y mujeres se acercó a 1:1 en ambos estudios. En cuanto a las edades el estudio del 2012 mostró una media a los 48 años, mientras que en el estudio actual se dio un comportamiento similar en el grupo no tratado, pero en el caso del grupo que sí fue tratado se observó una mayor proporción de pacientes más jóvenes. Cuanto más jóvenes eran los sujetos, menor era la prevalencia de comorbilidades. Lo anterior contribuyó a que presentaran una mayor capacidad de tolerancia a este tipo de infecciones, que a la vez permitió que sobrevivieran el tiempo necesario hasta que se detectara el agente infeccioso y se iniciara el tratamiento adecuado. Además, este hecho pudo propiciar que esta porción de pacientes recibiera con mayor frecuencia polimixina y aztreonam. También es importante destacar los tiempos de estancia hospitalaria tan prolongados que exhibieron ambos grupos, lo cual propició que estos pacientes presentaran múltiples infecciones nosocomiales y esto a su vez incidió en que estos pacientes se expusieran a múltiples esquemas antibióticos, con la concomitante selección de cepas de PA.

En cuanto a los lugares en donde se hicieron los aislamientos se puede observar que la tendencia se asemejó mucho a la del estudio anterior, en el cual la gran mayoría de los aislamientos se producen en primer lugar, en salones de medicinas, seguido por salones de cirugías, mientras que la proporción de pacientes que se documentaron en las unidades de cuidados intensivos no fue tan importante. Cabe destacar, que en el grupo tratado hubo una mayor proporción de aislamientos en las unidades de cuidados intensivos, mientras que el número de aislamientos en servicios de cirugías disminuyeron inclusive hasta ser desplazados por estas unidades, esta tendencia es similar a la documentada por A. Abaza(2017)¹⁴, quien determinó que la gran mayoría de los aislamientos en su estudio se

dieron en unidades de cuidados intensivos. Esto podría ser esperable dada la alta complejidad de los pacientes abordados en este tipo de unidades, teniendo en muchas ocasiones que recibir esquemas de antibióticos muy variados, y conociendo el papel tan preponderante que tiene la exposición previa a antibióticos como un mecanismo para seleccionar cepas que exhiban mayor perfil de resistencia, pudo haber propiciado este hallazgo.²³ Además, otro factor importante para explicar la diferencia en cuanto al predominio de aislamientos en servicios de medicina en nuestro medio, radica en los recursos propios del lugar donde se realice el estudio, ya que los pacientes que llegan a presentar este tipo de infecciones, tienden a cursar con cuadros sépticos severos los cuales en la mayoría de casos cumpliría con los criterios de estancia en unidades de cuidado crítico, pero en entornos con bajos recursos muchos de estos pacientes tendrán que ser manejados fuera de este tipo de unidades, esto provocaría una mayor prevalencia de casos en salones que no sean de cuidado intensivo en sitios con menos recursos.

En los grupos tratados y no tratados con Polimixina y Aztreonam predominaron los aislamientos en servicios de medicinas, este hallazgo fue similar al del estudio de M. Akhi, Et.al(2017)²⁴ , en donde documentó que el estar internado en servicios fuera de la unidad de cuidados intensivos, era factor de riesgo. Esto se refiere a la gran exposición a antibióticos que tienen los pacientes internados en este servicio, aunado a las múltiples comorbilidades presentes en estos pacientes y que en diferentes estudios se ha observado que aumentan el riesgo de presentar este tipo de infecciones. Además en el contexto del Hospital México se debe considerar que en las unidades de cuidados intensivos, principalmente en la médica, se tiene una vigilancia más estricta de los pacientes por parte de infectología y un mayor control del uso de antibióticos. Esto contribuyó a que hubiera un menor número de pacientes que presentarán este tipo de infección, a diferencia de los pacientes que estaban internados en otras dependencias como los servicios de medicinas en donde aunque también se tiene cierto grado de vigilancia y control por parte de infectología, no es tan estricto. Por otra parte cabe destacar que debido a las características del entorno hospitalario donde se realizó el estudio y ante las limitaciones en cuanto a espacio físico en las unidades de cuidado intensivo, buena parte de los pacientes que

formaron parte del estudio se manejaron en servicios de medicinas, a pesar que cumplían criterios para ser manejados en dichas unidades, que habría sido el caso en un entorno con más recursos.

En relación con las comorbilidades que mostraron ambos grupos, se observó la gran prevalencia de HTA y DM que son las condiciones más comunes en ambos grupos. Luego, en tercer lugar, se tiene la inmunosupresión, condición asociada a ciertas patologías, principalmente a pacientes con enfermedades oncológicas tanto de tumores hematológicos como sólidos, relacionado con los quimioterapéuticos utilizados como parte de su tratamiento. Todo esto los expone a infecciones a repetición y al uso de múltiples esquemas de antibióticos, los cuales seleccionan cepas cada vez más resistentes y en este contexto es donde tienden a aparecer cepas de PA productoras de MAB. Pero es importante agregar que varios pacientes de nuestro estudio presentaron la condición de inmunosupresión en relación con el tratamiento farmacológico inmunosupresor por condiciones reumatológicas y en pacientes con transplantes de órgano sólido.

Otra de las comorbilidades que presentaron los pacientes, fueron las enfermedades del tracto gastrointestinal, condición que se asoció con procedimientos quirúrgicos a repetición e internamientos muy prolongados en donde los pacientes presentaron una serie de infecciones nosocomiales y debido a la gravedad de ellas, llegaron a ameritar gran cantidad de invasiones e incluso nutrición parenteral, y todo esto finalmente desencadenó que presentaran infecciones por PA productora de MAB.^{25,26} Es importante destacar que gran parte de los pacientes, no solamente estos últimos, compartían el hecho de que en muchas ocasiones presentaran numerosas invasiones y esto los expusiera a un mayor riesgo.

También fue relevante la presencia de neumopatías, este dato es esperable ya que entre las condiciones que se han asociado a infecciones por PA se da la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras, que en nuestro estudio no se presentaron como lo es la fibrosis quística. Estos pacientes, comúnmente se ven colonizados por PA y esto los expone a un mayor riesgo de selección de cepas con mayor resistencia a antibióticos.⁶

La relevancia de otras comorbilidades como cardiopatía y nefropatía crónica fue mucho menor si la comparamos con otros estudios en donde es más prevalente entre las poblaciones estudiadas.

En relación con los aislamientos microbiológicos, se observa que por lo menos en el grupo no expuesto a antibióticos, la tendencia es muy similar a la de varios estudios, en donde predominaron los aislamientos en vías respiratorias inferiores, pero difirieron en cuanto a que, en estos estudios se nota una mayor prevalencia de aislamientos urinarios,^{9,24} aunque es importante agregar, sobre este último punto, que se dio mayor importancia al aislamiento, que se suponía, era el causante del proceso infeccioso, por lo que pudo haberse omitido tomar en cuenta aislamiento urinarios ya que en gran parte de los pacientes era un colonizante y no tanto el causante de una ITU, este dato se correlaciona muy bien con investigaciones en donde se detalla que el principal sitio de colonización de BGN es a nivel urinario.⁹

Por otra parte, se nota que los aislamientos en el grupo de pacientes expuestos a Polimixina y Aztreonam, se comporta de manera atípica, si se compara con otras series, puesto que tuvo una alta proporción de aislamiento en sangre. Impresiona que la situación se debió que a la hora de documentarse una bacteremia por PA productora de MAB, se manejó siempre como una infección y no como un colonizante, lo que llevo a que en gran parte de la ocasiones fueran seleccionados para recibir tratamiento con polimixina B y aztreonam. A pesar de esto, en el grupo de pacientes que no recibieron estos antibióticos, había pacientes que presentaron bacteremias y no recibieron tratamiento con polimixina B y aztreonam, varios de ellos fallecieron antes de que se tuviera el resultado preliminar del cultivo, pues una de las características que enmarcó a las bacteremias fue la rapidez con la que fallecían los pacientes, por lo que no se les pudo iniciar un tratamiento que fuera eficaz.

Los pacientes que se incluyeron en este estudio, como era de esperarse, estuvieron expuestos a una amplia gama de antibióticos entre los que podemos citar, betalactámicos antipseudomónicos y carbapenemas entre los más importantes. En varios estudios esta realidad queda patente²⁷, principalmente pensando en la gran capacidad que tiene la PA de

generar resistencia a estos antibióticos, incluso, mientras se aplica el esquema y además de la facultad que tienen estos antibióticos de inducir su propia resistencia.²³

Por otro lado, en el caso del grupo que no recibió tratamiento con polimixina y aztreonam se utilizaron una serie de antibioticos los cuales se catalogaron como tratamiento alternativo. Estos antibióticos se iniciaron de manera concomitante a la toma de los cultivos, por lo que en un comienzo la terapia fue empírica y dadas las características de estos pacientes se puede observar un mayor uso de carbapenemas y betalactámicos antipseudomónicos junto a otros antibioticos que no eran eficaces contra la PA. Cabe agregar que el tiempo que tardan los cultivos en tipificar la clase de resistencia presente en la PA puede prolongarse en gran parte de los casos hasta más de 5 días, por lo que en varios de estos pacientes no se les pudo ofrecer una terapia eficaz y no fue inusual que algunos de ellos murieran antes de poderles ofrecer terapia con Polimixina y Aztreonam.

La importancia de toda la información concerniente a las características de los individuos del estudio radica en que permite discernir cuáles son aquellos pacientes con mayor riesgo de contraer este tipo de infecciones y de esta manera actuar oportunamente a la hora de iniciar el tratamiento antibiótico empírico más adecuado.

En relación con la mortalidad asociada a la infección por PA productora de MAB ha mostrado ser muy alta si nos referimos al estudio de S. Araya (2012)²¹, en dicho estudio la mortalidad incluso alcanzó el 63% en pacientes con bacteremia. Si la comparamos con los datos del presente estudio, es evidente que dicha mortalidad es similar a la tendencia que exhibió el grupo que no estuvo expuesto a polimixina y aztreonam cuando la infección era por bacteremia, que fue del 44,4%. A diferencia de la mortalidad del primer grupo, se puede observar que la mortalidad que presentó el grupo expuesto a polimixina B y aztreonam en este mismo segmento de la población, fue de 16,7%.

Para analizar estos resultados se debe considerar cuáles factores pueden influir para que se den estas variaciones. La mortalidad asociada a las infecciones por PA productora de MAB no depende de que estas cepas sean más virulentas, no existen estudios que permitan sustentar esta suposición, por lo que de primera entrada se tiene que descartar esta hipótesis.^{28,29} Entonces, a la hora de hablar, incluso de por qué la mortalidad de las cepas

sensibles a carbapenémicos, se asocian a menor mortalidad que aquellas productoras de metalobetalactamasas, no se le tiene que dar importancia al hecho de que por ser multiresistente se asocie a mayor virulencia, ya que incluso, puede ser contraproducente para la bacteria, dado que el hecho de presentar este rasgo la puede volver menos virulenta.²⁹ Lo que sí hay que tener en cuenta, es que conforme mayor sea la selección de cepas con mayor resistencia a ATB, más factible va a ser que la terapia empírica sea ineficaz y esto sí explicaría el aumento en la mortalidad en estos pacientes.

Por tanto, realmente lo que incide en esta mayor mortalidad es principalmente la incapacidad de brindar el tratamiento que sea capaz de superar estos mecanismos de resistencia. La mortalidad fue menor principalmente porque estos pacientes recibieron un tratamiento para el cual este grupo de pseudomonas no era resistente, pues ninguno de los antibiogramas, que se revisaron, mostraron resistencia a la polimixina B, dato que se correlaciona muy bien con otros estudios.¹⁷ Pero para sostener esta afirmación tendría que demostrarse que el antibiótico realmente fue efectivo, y para este fin sería razonable analizar qué porcentaje de los pacientes expuestos a polimixina y aztreonam lograron obtener cultivos negativos, dato que podría correlacionarse con la eficacia que tiene la polimixina y el aztreonam para resolver las infecciones causadas por estos microorganismos. Este porcentaje de pacientes fue del 77% y este resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$, $RR = 2,64$ IC95% 1,62 – 4,30), lo que revela que aquellos pacientes que recibían tratamiento con Polimixina y Aztreonam tenían una probabilidad de 164% mayor de asociar cultivos negativos.

Por otra parte, se podría suponer que tal vez la gravedad de los cuadros de los pacientes expuestos a polimixina y aztreonam fue menor y esto incidió en un mejor desenlace, pero si se observan los resultados de QSOFA, incluso, este grupo presentó un mayor porcentaje de puntajes de esta escala en 3, que aunque la diferencia no fue significativa con respecto al otro grupo, por lo menos, no se podría afirmar que fue diferente, por lo que esta posibilidad se descarta.

Aunque los resultados de mortalidad no tuvieran una diferencia estadísticamente significativa, en relación con los grupos del estudio, sí se puede afirmar que existe una

tendencia, que nos orienta a pensar que la introducción de la polimixina y el aztreonam, resultó en un beneficio para el paciente, por lo menos en el contexto de las bacteremias. La explicación de porque los resultados nos mostraron diferencia estadísticamente significativa radica principalmente en el tamaño de la muestra, esto se debió entre otras cosas a que no se pudo contar con todos los expedientes necesarios de todos los pacientes y además la tendencia año con año ha mostrado una disminución en el número de casos de PA productora de MAB en el Hospital México lo cual se relaciona con la introducción del programa de “Antibiotic Stewardship” desde el 2014 en dicho nosocomio y esto podría explicar este fenómeno.

En los otros sitios de infección, la mortalidad tendió a ser menor en ambos grupos en comparación con la observada en el caso de las bacteremias. De forma general, el otro gran foco de infección fue el de las infecciones de vía respiratoria inferior en donde la mortalidad alcanzó el 26,3%. Mientras que en el caso de otros sitios de infección presentaron una mortalidad del 17,6%. La gran mayoría de los estudios se centran en pacientes con bacteriemias por PA productora de MAB por lo cual es difícil comparar la mortalidad del grupo participante en este estudio. Uno de los detalles a tomar en cuenta es que, en el caso de esta investigación, no es de esperar que, en lo concerniente al foco infeccioso a nivel pulmonar, la mortalidad disminuya de manera considerable ya que la capacidad que tiene la polimixina de alcanzar parenquima pulmonar es muy bajo y la única forma de mejorar la situación es aplicarlo en forma de nebulizaciones, hecho que no ocurrió en ninguno de los pacientes del estudio. Además, es difícil dimensionar en forma acertada cuál fue el porcentaje real de pacientes que verdaderamente presentó una infección a nivel pulmonar y cuáles en realidad solo estaban colonizados, ya que aparte de la clínica, en la gran mayoría de los casos no se contaba con otra información que ayudara a sustentar esto, como podrían ser los marcadores inflamatorios.

Después de analizar cómo el tratamiento con aztreonam y polimixina B pudo haber incidido en la disminución de la mortalidad en caso de bacteriemias, queda por preguntarse si la exposición principalmente a polimixina B resultó en un efecto deleterio en relación con la función renal. Los hallazgos en cuanto a creatinina muestran que no hubo una diferencia

estadísticamente significativa entre el grupo expuesto y el que no fue expuesto, no se documentaron los hallazgos propios de nefrotoxicidad asociada a las polimixinas (aumentos de más de 2 veces la creatinina basal)²². La no afectación renal tiene relación con el uso en el hospital México de dosis menores que las utilizadas en el pasado, a pesar de que, en muchos casos, los pacientes ya tenían cierto grado de compromiso renal, la polimixina B no produjo un daño tangible.

Además, queda un apartado el cual genera muchas interrogantes y es el papel que tiene la colonización por PA productora de MAB o cualquier tipo enterobacteria. En el estudio por W. Tseng, et al.⁹, mostraron que de las enterobacterias, la PA es la que tiene la mayor tendencia a producir infecciones en pacientes ya colonizados. Ellos demostraron que hasta un 48% de los pacientes infectados terminaron cursando con una infección por el patógeno en cuestión en el transcurso de 12 meses. Este riesgo es mayor en los primeros tres meses. La importancia de este detalle es que en el presente estudio se documentó que en el grupo no expuesto a polimixina y aztreonam había hasta un 38% de pacientes, en los cuales, la presencia del patógeno se manejó como colonizante. La relevancia de esta situación solo se podrá determinar formulando estudios dirigidos en ese sentido y que permitan esclarecer el riesgo real que produce la colonización de los sujetos por estos microorganismos multiresistentes en el contexto ya descrito.

Conclusiones y limitaciones

La epidemiología propia de las dos poblaciones del estudio se mantuvieron muy homogéneas, con diferencias que a la larga no explicarían el porqué de las diferencias en cuanto a mortalidad que exhibieron ambos grupos.

El presente estudio deja interrogantes de gran importancia, que podrían dar pie a la formulación de una investigación, inclusive prospectiva, en la cual, con mayor número de pacientes, se podría demostrar el beneficio del uso de polimixina y aztreonam, sobre todo a la luz de los múltiples estudios enfocados en bacteriemias, en donde la mortalidad por infecciones por PA productora de MAB suele ser alta. Estos antibióticos podrían ser la respuesta para un mejor tratamiento de dichos pacientes y tal vez los hallazgos del actual estudio ayuden a quitar el estigma que se cierne sobre la polimixina B y que ha sido una de las limitantes para su uso de manera más generalizada en el mundo.

Dado que el inicio de una terapia efectiva, de manera rápida es lo que verdaderamente incide en una disminución real de la mortalidad, debería incentivarse el uso de técnicas de diagnóstico molecular que propicien diagnósticos más rápidos y que permitan determinar la presencia de mecanismos de resistencia como lo son la producción de metalobetalactamasas dado que en gran parte de los pacientes el cultivo tardó más de 52 horas en documentar este mecanismo de resistencia y en el estudio de T. Lodise, Et.al (2007)³⁰, este fue el tiempo a partir del cual la mortalidad aumentaba de manera significativa.

En lo que respecta a nefrotoxicidad por polimixina B, el medicamento resultó ser muy seguro, incluso en aquellos pacientes con cierto grado de compromiso renal, a la hora de iniciar el tratamiento.

Entre las limitantes que presentó este estudio se puede citar la dificultad que se tuvo para obtener la información de gran parte de los pacientes, principalmente porque muchos de los expedientes no se encontraban disponibles. Esto fue muy importante sobre todo en el caso de expedientes pasivos. Por otro lado, el no contar con un protocolo de manejo en estas situaciones, impidió que se diera un seguimiento adecuado, que incluyera estudios de

laboratorio y cultivos seriados; por lo que en gran parte de los pacientes no se contaba con marcadores inflamatorios iniciales o subsecuentes ni tampoco se contaba con cultivos negativos.

Al final el tamaño de la muestra afectó el poder estadístico de los datos, lo cual contribuyó, entre otras cosas, a que la tendencia de mortalidad en los pacientes tratados con polimixina y aztreonam no resultara tan significativa con respecto al grupo no expuesto a estos antibióticos.

Otra de las limitantes fue el no contar con un protocolo establecido de manejo de estos pacientes que permitiera contar con mediciones seriadas de marcadores inflamatorios y otros parámetros de laboratorio que habrían hecho más factible utilizar escalas como el SOFA. Además, al no encontrar en gran cantidad de los pacientes, datos de Proteína C reactiva y Procalcitonina, se perdió mucha de la validez de los datos obtenidos en este apartado y limitó la capacidad de dar una conclusión en este sentido.

Bibliografía

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist.* 2016;(May):84. doi:10.1016/j.jpha.2015.11.005.
2. Eckmann C, Rojas LJ, Lyon S. Know your enemy : managing resistant Gram-negative infections. *Future Microbiol.* 2018:1-4.
3. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and Economic Impact of Antibiotic Resistance in Developing Countries : A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017:1-18.
4. Bennett J, Dolin R. *Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica.* 8º. España: Elsevier; 2016.
5. Gupta V. Metallo beta lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(2):131-143. doi:10.1517/13543784.17.2.131.
6. Montero M, Sala M, Riu M, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(3):335-339. doi:10.1007/s10096-009-0850-1.
7. Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care.* 2018:1. doi:10.1097/MCC.0000000000000534.
8. Martínez JA, Delgado E, Martí S, et al. Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(3):439-447. doi:10.1007/s00134-008-1326-y.
9. Tseng W, Chen Y-C, Chen S-Y, Chen S, Chang S. Risk for subsequent infection and mortality after hospitalization among patients with multidrug-resistant gram-negative bacteria colonization or infection. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(1):93. doi:10.1186/s13756-018-0388-z.

10. Sacha P, Wieczorek P, Hauschild T, Zórawski M, Olszańska D, Tryniszewska E. Metallo-beta-lactamases of *Pseudomonas aeruginosa*—a novel mechanism resistance to beta-lactam antibiotics. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008;46(2):137-142. doi:10.2478/v10042-008-0020-9.
11. Khan E, Irfan S, Sultan BA, Nasir A. Dissemination and spread of New Delhi metallo-beta-lactamase-1 superbugs in hospital settings. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(8):999-1004.
12. López-garcía A, Rocha-gracia C, Juárez- C, et al. Characterization of antimicrobial resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying IMP variants recovered from a Mexican Hospital. 2018:1523-1536.
13. Valenza G, Joseph B, Elias J, et al. First survey of metallo-Betalactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a German University Hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3493-3497. doi:10.1128/AAC.00080-10.
14. Abaza AF, El Shazly SA, Selim HSA, Aly GSA. Metallo-beta-lactamase producing *pseudomonas aeruginosa* in a healthcare setting in Alexandria, Egypt. *Polish J Microbiol.* 2017;66(3):297-308. doi:10.5604/01.3001.0010.4855.
15. Moghnieh RA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Sharara SL, Awad LS, Kanj SS. Epidemiology of common resistant bacterial pathogens in the countries of the Arab League. *Lancet Infect Dis.* 2018;3099(18):1-16. doi:10.1016/S1473-3099(18)30414-6.
16. Vaez H, Khademi F, Salehi-Abargouei A, Sahebkar A. Metallo-beta-Lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Infez Med.* 2018;26(3):216-225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30246764>.
17. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves ALS, et al. The influence of metallo- β -lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):387-392. doi:10.1093/jac/dkl239.
18. Cejas D, Almuzara M, Santella G, et al. Caracterización fenotípica y genotípica de la resistencia a imipenem en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en un hospital de Buenos Aires. *Rev Argent Microbiol.* 2008;40(4):238-245.
19. Labarca JA, Salles MJC, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in

- Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(2):276-292. doi:10.3109/1040841X.2014.940494.
20. Toval F, Guzman-Marte A, Madriz V, Somogyi T, Rodriguez C, Garcia F. Predominance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying blaIMP and blaVIM metallo- β -lactamases in a major hospital in Costa Rica. *J Med Microbiol.* 2015;64(1):37-43. doi:10.1099/jmm.0.081802-0.
 21. Araya S. Bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* y su impacto en la morbimortalidad de los pacientes del Hospital México , del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2010. 2012.
 22. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10(1). doi:10.1186/cc3995.
 23. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis.* 2001;33(11):1859-1864. doi:10.1086/324346.
 24. Akhi MT, Khalili Y, Ghotaslou R, et al. Evaluation of Carbapenem Resistance Mechanisms and Its Association with *Pseudomonas aeruginosa* Infections in the Northwest of Iran. *Microb Drug Resist.* 2017;00(00):mdr.2016.0310. doi:10.1089/mdr.2016.0310.
 25. Ang H, Sun X. Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infection in intensive care units: A meta-analysis. *Int J Nurs Pract.* 2018;(August 2017):1-13. doi:10.1111/ijn.12644.
 26. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongchai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One.* 2018;13(2):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0193431.
 27. Rojo-Bezares B, Estepa V, Cebollada R, et al. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from a Spanish hospital: Characterization of metallo-beta-lactamases, porin OprD and integrons. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(3-4):405-414.

- doi:10.1016/j.ijmm.2014.01.001.
28. Zhang Y, Chen XL, Huang AW, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5(3):e27. doi:10.1038/emi.2016.22.
 29. Bolanos N, Dontas I. Stimulation of innate immunity by susceptible and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : an in vitro and in vivo study. *Survival (Lond)*. 2004:240-246. doi:10.1002/9781444325485.ch6.
 30. Lodise TP, Patel N, Kwa A, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3510-3515. doi:10.1128/AAC.00338-07.

Anexo

Hoja de recolección de datos

Siglas del Nombre						
Años						
Numero de paciente						
Edad						
Género						
Servicio donde se realizo el aislamiento						
Estancia hospitalaria	Fecha de Ingreso		Fecha de Egreso			
Duración del tratamiento antibiótico	Polimixina B		Aztreonam			
Mortalidad cruda a 30 días (fecha de Fallecimiento)						
PCR	Inicial		48 horas		72 horas	
PCT	Inicial		48 horas		72 horas	
Creatinina	Inicial		48horas		72 horas	
Comorbilidades	Inmunosupresión:			Neutropenia:		
	Hipertensión arterial			Neoplasia Hematológica		
	Enfermedad Renal Crónica			Neoplasias Sólida		
	Enfermedad del TGI			Diabetes Mellitus		
	Cardiopatía			Síndrome de Inmovilización		
QSOFA						
Factores de Riesgo	QT-RT			Cirugía Reciente		
	Diálisis			Sonda nasogástrica		

	Nutrición parenteral		Sonda Foley	
	Ventilación Mecánica asistida		Catéter venoso central	
	Infecciones previas (periodo de tre meses previos)		Infección concomitante	
	Uso de Vasopresores		Uso de esteroides	



01 de noviembre del 2018
CEC-HM-0081-2018

Dr. Felipe Blanco Cerdas
Investigador Principal

Asunto: Resolución de revisión de Protocolo "Análisis de la mortalidad asociada a las infecciones por Pseudomona aeruginosa productora de metalobetalactamasas antes y después de la introducción de Polimixina B y Aztreonam como tratamiento de elección en el Hospital México durante el período del 2015 al 2017": APROBADO

Tipo de solicitud:	Segunda vez
Número(s) de sesión(es):	Sesión #08
Fecha(s) sesión(es):	01 de noviembre del 2018
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dr. Luis García Dr. Eric Hirsch
Título de la investigación:	"Análisis de la mortalidad asociada a las infecciones por Pseudomona aeruginosa productora de metalobetalactamasas antes y después de la introducción de Polimixina B y Aztreonam como tratamiento de elección en el Hospital México durante el período del 2015 al 2017":
Número protocolo CCSS:	CEC-HM-0081-2018
Nombre del investigador principal:	Dr. Felipe Blanco Cerdas
Nombre de los sub-investigadores:	NA
Nombre del patrocinador:	NA
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	NA
Nombre del CRO (si aplica):	NA
Nombre del coordinador (si aplica):	NA
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	Dr. Carlos Ramirez Valverde
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	Hospital México
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	
Duración de la investigación (en meses):	2 meses
Versión del protocolo revisado:	1
Versión del consentimiento informado revisado (si aplica):	Se exime el uso del consentimiento informado siempre y cuando los datos personales se mantengan anonimizados en la aplicación de la encuesta.
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	NA
Versión de la Hoja de recolección de datos	NA



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Comité Ético Científico
Hospital México
Teléfono: 22426821 / 6196 / 6217 Fax 2232-46-14

01 de noviembre del 2018
CEC-HM-0081-2018

Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica): NA
Resolución del comité **Aprobado** Fecha de la resolución:
01/11/2018
No. de sesión: **Sesión #08.**

Estimado Dr. Felipe Blanco Cerdas, me permito trasladarle la resolución del Comité Ético Científico del HM.

Se recomienda eliminar de la redacción del proyecto, específicamente en el AP II las sugerencias realizadas por el Dr. Iván García.

- **PROYECTO APROBADO**


Dr. Irina Mesen Juárez
Presidente CEC-HM



CEC-HM-0081-2018
Cc: Archivo

CARTA DEL FILÓLOGO

La suscrita, Jeannette Moya Mora, Licenciada en la Enseñanza del Castellano y la Literatura, hace constar que realizó la revisión filológica de la tesis de graduación, presentada por el señor **Luis Felipe Blanco Cerdas**, con cédula de identidad **113550484**, titulada **Análisis de la mortalidad y la epidemiología asociada a la infección por pseudomonas aeruginosa productora de metalobetalactamasas luego de la introducción de poliximina B y astreonam en el Hospital México durante el período del 2015 al 2017.**

Esta tesis es sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna en la Universidad de Costa Rica.

Se realizaron las correcciones del caso en el documento y se le hicieron al postulante las observaciones que quedaron bajo su responsabilidad.

Se extiende esta certificación a los cinco días del mes de noviembre del dos mil dieciocho.



Jeannette Moya Mora

Ced. 104410997

Lic. en la Enseñanza del Castellano y la Literatura

Carnet 6813