

Factores de riesgo para bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio 2008-2014

SANDRA LILIANA VALDERRAMA BELTRÁN MD.

FABIAN GIL. MSc

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO CHILE

CHILE

2014

Factores de riesgo para bacterias por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio 2008-2014



SANDRA LILIANA VALDERRAMA BELTRÁN MD.

FABIAN GIL. ESTADÍSTICO

**Director de Tesis:
Ximena Collao Ferrada**

**Trabajo de Tesis para optar al título de
Magister en Ciencias Médicas Mención en Infecciones Intrahospitalarias y
Epidemiología Hospitalaria**

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO CHILE

CHILE

2014

AUTORES

Investigador Principal

Sandra Liliana Valderrama B. MD,

Médico Especialista en Infectología

Jefe Unidad de Infectología. Hospital Universitario San Ignacio.

Profesor adscrito. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana

Coinvestigador

Fabian Gil. MD, MSc

Estadístico Universidad Nacional de Colombia. Bioestadístico, MSc, Universidad de Chile.

Profesor asistente de Bioestadística. Departamento de Epidemiología clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana

DEDICATORIA

A mi esposo y mis hijos por ser mi inspiración, por enseñarme que la felicidad radica en la unión y en trabajar cada día por lograr nuestros sueños

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Alejandra Caro y al Dr. Pedro Gonzalez por su apoyo en la revisión de historias clínicas para la selección de controles.

Al laboratorio clínico del Hospital Universitario San Ignacio por su apoyo en alimentar la base de datos WHONET, insumo fundamental en la búsqueda de los pacientes del estudio

CONTENIDO

	Pag.
1. RESUMEN.....	12
2. INTRODUCCION.....	14
3. MARCO TEORICO.....	16
3.1 Generalidades de <i>P. aeruginosa</i>	16
3.2 Susceptibilidad de <i>P. aeruginosa</i> a los antibióticos	17
3.3 Bacteremia por <i>P. aeruginosa</i>	19
3.4 Búsqueda de la literatura según metodología PICO.....	20
4. JUSTIFICACION.....	25
5. OBJETO DE INVESTIGACIÓN.....	27
6. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	27
7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
8. HIPÓTESIS.....	28
8.1 Hipótesis Nula H0.....	28
8.2. Hipótesis Alternativa H1.....	28
9. OBJETIVOS.....	29
7.1 Objetivo General.....	29
7.2 Objetivos Específicos.....	29
10. METODOLOGÍA.....	30
10.1 Diseño del Estudio.....	30
10.2 Universo.....	30
10.3 Lugar y duración del estudio.....	30
10.4 Población.....	30
10.5 Criterios de selección (inclusión y exclusión).....	30
10.6 Definición de caso y control.....	31
10.7 Criterios de apareamiento.....	31
10.8 Calculo del tamaño de la muestra	32
10.9 Técnicas y procedimientos para la recolección de la información.....	32
10.10 Control de sesgos y calidad de la información.....	33
11. VARIABLES.....	34

11.1 Variable Dependiente.....	34
11.2 Variable Independiente.....	34
12. ASPECTOS ÉTICOS.....	39
13. ANALISIS ESTADISTICO.....	40
14. RESULTADOS.....	41
15. DISCUSION.....	46
16. CONCLUSIONES.....	51
17. RECOMENDACIONES.....	52
18. CRONOGRAMA.....	53
19. PRESUPUESTO.....	54
20. ANEXOS.....	55
ANEXO A.....	55
ANEXO B.....	57
21. BIBLIOGRAFIA.....	58

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios clínicos que evalúan factores de riesgo para bacteremia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos..	21
Tabla 2. Definición de variables independientes.....	35
Tabla 3. Descripción de los factores de riesgo asociados a bacteremia por <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos.....	42
Tabla 4. Modelo multivariado no ajustado	44
Tabla 5. Modelo multivariado ajustado	45

LISTA DE DIAGRAMAS

Diagrama 1. Pacientes incluidos en el estudio.....	41
--	----

LISTA DE GRAFICAS

Gráfico 1. Casos de bacteremia por <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos adquirido en el hospital por año (Enero de 2008 a Junio de 2014)	41
--	----

GLOSARIO

APACHE II: De las siglas en inglés: “Acute Physiology And Chronic Health Evaluation”, evaluación de la fisiología aguda y de la salud crónica.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

Carbapenémicos: Para efectos de este trabajo nos referimos a los antimicrobianos del grupo de betalactámicos, de tipo II, que incluyen meropenem, doripenem e imipenem.

CIM: Concentración inhibitoria mínima

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CVC: catéter venoso central

CRF: Formato de recolección de datos

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

HUSI: Hospital Universitario San Ignacio

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

IIH: Infección Intrahospitalaria

NIH: Instituto Nacional de salud de los Estados Unidos

NPT: Nutrición parenteral

SHEA: Sociedad de Epidemiología para el Cuidado de la Salud de América

UCI: Unidad de cuidado intensivo

1. RESUMEN

Título: Factores de riesgo para bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) 2008-2014

Introducción: Las bacteremias por *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos son un problema en cuanto a la limitación de opciones terapéuticas disponibles, el aumento de la estancia hospitalaria, los costos y el riesgo aumentado de mortalidad.

Objetivo: Evaluar los factores de riesgo de presentación de bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el HUSI, Bogotá, D.C, Colombia durante enero de 2008 a junio de 2014

Diseño del estudio: casos y controles

Lugar del estudio: Hospital Universitario San Ignacio (HUSI)

Pacientes: Pacientes adultos hospitalizados durante el periodo comprendido entre Enero de 2008 a Junio de 2014 en HUSI, que presentaron aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en sangre, adquirida en el hospital con al menos un hemocultivo positivo para este microorganismo. Los pacientes caso presentaban bacteremia resistente a carbapenémicos y los controles eran sensibles a carbapenémicos.

Intervenciones: Estudio observacional

Mediciones: se midieron las siguientes variables: edad, sexo, servicio hospitalario, estancia hospitalaria, tiempo de estancia en UCI, urgencias, tiempo de uso previo de antibióticos, uso de imipenem, ertapenem, meropenem, ciprofloxacina, cefepime, y piperacilina/tazobactam, APACHE II, uso de ventilación mecánica, días de ventilación mecánica, neoplasias, neutropenia, falla renal, cirugía previa, inmunosupresión, EPOC, procedimientos invasivos, origen de la bacteremia, nutrición parenteral, terapia antimicrobiana empírica adecuada, y mortalidad

Resultados: Se evaluaron 148 pacientes, 42 casos y 126 controles, en el análisis bivariado se encontraron como factores de riesgo: estancia hospitalaria, tiempo de uso de antibióticos, uso de meropenem, uso de ciprofloxacina, uso de cefepime, cirugía previa y nutrición parenteral. En el modelo multivariado se encontraron como factores de riesgo relacionadas con bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital: uso de nutrición parenteral OR 8,28, (IC 95%: 2,56 – 26,79; P: 0), uso de meropenem OR 1,15 (IC 95%: 1,03-1,28; P:0,01) y uso de ciprofloxacina OR 81,99 (IC 95%: 1,14 – 5884; P=0,043)

Conclusión: Para el control de la emergencia de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos se deben fortalecer los programas de control de antimicrobianos, promoviendo el uso prudente de carbapenems, quinolonas e incentivando el cumplimiento de las medidas básicas de control de infección como son la adherencia a la higiene de manos y el cumplimiento de aislamientos. Para el caso particular del HUSI; se debe revisar todo el proceso de atención de los pacientes con nutrición parenteral, y fomentar en el equipo las prácticas de prevención de IIH.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, bacteremia, nutrición parenteral, meropenem

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, bloodstream infection, parenteral nutrition, meropenem

2. INTRODUCCIÓN

La infección por *Pseudomona aeruginosa* (PA), un bacilo Gram negativo móvil ampliamente distribuido en el medio ambiente, toma fuerza en el contexto epidemiológico actual, debido a la emergencia en este microorganismo de resistencia a carbapenémicos como una amenaza a la salud pública mundial.

En la literatura internacional, cerca de 3-5% ⁽¹⁾ de todas las infecciones bacterianas, son causadas por este microorganismo; pero hasta un 28-38% de las bacteremias por Gram negativos se le adeudan ⁽²⁾, con tasas de incidencia de 4.7 casos por 100.000 personas año ^(3, 4), especialmente en países en vías de desarrollo. En Colombia, aproximadamente el 4,9% de las bacteremias son secundarias a *Pseudomonas aeruginosa*, y el porcentaje en este microorganismos de resistencia a meropenem varía del 22 al 30.5%, con una tendencia anual al incremento en los aislamientos de Unidades de cuidado intensivo (UCI). ^(5,6).

P. aeruginosa es intrínsecamente resistente a varios medicamentos, y capaz de adquirir resistencia a otros tantos. Sus mecanismos principales, relacionados con

¹ **Horino T, Chiba A, Kawano S, Kato T, Sato F, Maruyama, et al.** Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Patients with Bacteremia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Intern Med. 2012; 51: 59-64

² **Suarez C, Peña C.** Influence of Carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. Int J infect Dis. 2010; 14s : e73-e78.

³ **Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujo-Rojo M, Rodriguez-Baño J, Salavert-Lleti M.** Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25 (2):111-30.

⁴ **Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM.** Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a population-based study. Am J Med. 2008;121(8): 702-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.03.029.

⁵ **Hernández-Gómez C, Blanco VM, Motoa G, Correa A, Vallejo M, Villegas MV; Grupo de Resistencia Bacteriana Nosocomial en Colombia.** Evolution of antimicrobial resistance in Gram negative bacilli from intensive care units in Colombia. Biomedica. 2014 Apr;34 Suppl 1: 91-100

⁶ **Villa LM, Cortés JA, Leal AL, Meneses A, Meléndez MP; GREBO.** Resistance to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* in Colombian hospitals. Rev Chilena Infectol. 2013 Dec; 30(6):605-10

la pérdida o disminución en la expresión de porinas (OprD) y bombas de eflujo con hiperproducción de AmpC, han generado gran curiosidad; sin embargo ha sido el descubrimiento de la producción de metalobetalacamasas y otras carbapenemasas, lo que hoy en día genera mayor investigación, en Colombia la carbapenemasa mas producida por *P. aeruginosa* es VIM (5).

Las bacteremias por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos se asocian con aumento en mortalidad, prolongación de estancia hospitalaria y aumento considerable en los costos de manejo (⁷, ⁸). El tipo de hésped afectado, generalmente inmunocomprometido, de edad avanzada, con múltiples comorbilidades o en estado crítico, asociado al uso frecuente de terapia inapropiada, hace que el desenlace de la enfermedad se torne sombrío, favoreciendo altas tasas de mortalidad (⁹)

Teniendo en cuenta el aumento de casos de bacteremia por *P. aeruginosa* adquirida en el hospital en Colombia y específicamente en el Hospital Universitario San Ignacio se decidió realizar un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar los factores de riesgo asociados con la aparición de este microorganismo.

⁷ **Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, Kim JM, Lee K.** Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 80(2) 130-5.

⁸ **Tumbarello M, Repetto E, Treacacrichi EM, Bernardini C, De Pascale G, Parisini A, et al.** Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and mortality. *Epidemiol Infect.* 2011; 139: 1740-1749.

⁹ **Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH.** *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Apr; 49(4):1306-11.

3. MARCO TEORICO

3.1 Generalidades de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa es un b3cilo Gram negativo en forma de bast3n, mide 0.5-1 um de ancho y 1-3 um de longitud, es ubicuo y puede encontrarse en el suelo, agua, colonizando plantas, animales, su crecimiento se ve favorecido por ambientes h3medos. Dentro de sus principales factores de virulencia se encuentran: quorum sensing, pili, flagelos, sistemas de secreci3n de enzimas tipo I (proteasa alcalina), tipo II (elastasa, exotoxina A, fosfolipasa A, proteasa IV), tipo III (exotoxinas S, T, Y

y U), endotoxinas (lipopolisacarido), alginato, entre otros; crece en una variedad de medios de cultivos formando colonias lisas, redondeadas, con una característica forma de uva, u olor a taco de maíz y una coloración azul verdosa. Su identificación es basada en la morfología de la colonia, color, oxidasa positiva y crecimiento a 42C. ⁽¹⁰⁾

P. aeruginosa fue descrito desde 1800 causando infecciones en heridas y dejando una coloración azul verdosa en los vendajes y un olor peculiar, inicialmente se denominó *Bacillus pyocyaneus*, pero sólo hasta 1940 se describen detalladamente las características microbiológicas de *P. aeruginosa* y en 1990 se reconoce como uno de los agentes principales causando infecciones de heridas y de quemaduras ⁽¹¹⁾.

El genoma de *P. aeruginosa* es grande, tiene mas de seis millones de pares de bases y complejo, a diferencia de otros no tiene abundantes genes repetidos, y tiene diferentes familias de genes, lo que explica la mayor diversidad genética y funcional de este microorganismo. De manera relevante, el proyecto de microbiota humano liderado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, de sus siglas en inglés) ha revelado que *P. aeruginosa* en huéspedes sanos, esta ausente como colonizador en fosas nasales y piel, y sólo ocasionalmente se encuentra en heces y cavidad oral, lo que confirma su poca capacidad de colonización en huéspedes libres de enfermedad y el papel relevante del cuidado de la salud como un factor para su aparición ⁽¹²⁾

¹⁰ **Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ.** *Pseudomonas aeruginosa* and Other *Pseudomonas* Species. En: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Copyright © 2015 por Saunders, Elsevier Inc. Octava edición. Páginas: 2518-2531.

¹¹ **Villavicencio RT.** The history of blue pus. J Am Coll Surg 1998; 187: pp. 212-216

¹² **Segata N, Haake SK, Mannon P, et al.** Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. Genome Biol 2012; 13: pp. R42

3.2 Susceptibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos

Pseudomonas aeruginosa tiene resistencia natural a muchos antimicrobianos y posee la capacidad de desarrollar resistencia durante el tratamiento a través de adquisición de material genético transmisible como plásmidos e integrones (¹³).

3.2.1 Resistencia natural

Los mecanismos que confieren resistencia natural de *P. aeruginosa* son: permeabilidad de la membrana externa, presencia de B-lactamasa inducible tipo AMPc, la expresión de sistemas de expulsión tipo MexAB-OprM, estos 3 factores confieren resistencia a penicilina, penicilinas semisintéticas con y sin inhibidor de la betalactamasa, cefalosporinas de primera, segunda y algunas de tercera generación, cloranfenicol, sulfas, trimetoprim, tetraciclinas, nitrofurantoina y ácido nalidíxico (¹⁴).

Por la presencia de porinas, la membrana externa de *P. aeruginosa*, es semipermeable, lo que limita la difusión de sustancias hidrofóbicas, como los B-lactámicos. Las porinas funcionan como canales ocupados por agua, siendo esta característica lo que le da permeabilidad 90 veces menor que otras bacterias como *E. coli*. La porina más abundante en la membrana es la OprF, pero es poco usada por los antimicrobianos actuales (¹⁵).

¹³ **Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP.** Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. J Antimicrob Chemother. 2001 Jul; 48 Suppl 1:87-102.

¹⁴ **Tafur JD, Torres JA, Villegas MA.** Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Infectio 2012; 12(3): 223-233

¹⁵ **Vila J, Marco F.** Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(10): 726-736

3.2.2 Resistencia a los betalactámicos y a otros antimicrobianos:

En estado salvaje se conserva la sensibilidad a carboxipenicilinas y ureidopenicilinas (ticarcilina y piperacilina), carbapenémicos, cefalosporinas de cuarta generación, ceftazidime y monobetalactámicos. *P. aeruginosa* puede llegar a producir cualquiera de los 4 tipos de B-lactamasas existentes (15):

- Betalactamasas de clase A: Hidrolizan las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas, y tienen la característica que son potencialmente inactivadas por inhibidores de las B-lactamasas, los genes encargados de la producción de estas enzimas están en el cromosoma, plásmidos e integrones, dentro de estas se encuentran moléculas que le dan la capacidad de BLEEs (beta lactamasas de espectro extendido)
- Betalactamasa tipo AMPc (Clase C): Es producida por betalactamasas inducibles de clase C, su nombre esta dado porque se codifica en el gen ampC, característica que comparte con otros Gram negativos (*Enterobacter spp*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*), tiene la actividad de cefalosporinasa y en condiciones normales se produce en pequeñas cantidades por eso la resistencia a cefalosporinas de bajo espectro, y tiene la característica de no inactivarse por inhibidores de la betalactamasa. Con antibióticos inductores como cefoxitina o imipenem su producción puede incrementarse hasta 1000 veces (¹⁶).
- Betalactamasas de clase D: También llamadas oxacilinasas, no se inhiben por ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam, su detección es compleja, las de mayor importancia son las que expresan actividad hidrolítica a cefotaxime, ceftazidime, cefepima y aztreonam, es por eso que se parece a la actividad de las betalactamasas de espectro extendido.

¹⁶ **Kaye K, Engemann J, Fraimow H, Abrutyn E.** Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. Infect Dis Clin N Am 2004; 18; 467–511

- Metallo betalactamasas (clase B): Estas enzimas necesitan la presencia de Zinc para su actividad, y dan resistencia a la mayoría de betalactámicos, incluidos los carbapenémicos, sin incluir resistencia in vitro a los mono-B-Lactámicos, no son inactivadas por inhibidores de las B-lactamasas (¹⁷)

Los otros mecanismos frecuentes de adquisición de resistencia adquirida son:

- Modificación de la permeabilidad de las porinas como OprD: La molécula más afectada cuando existe esta mutación es el imipenem, el meropenem se ve menos afectado, porque utiliza otras vías de acceso (MIC para imipenem 8-32ug vs MIC para meropenem: 2-4ug); la potencia intrínseca del meropenem y doripenem hacia la *P. aeruginosa* es 4 veces mayor a la del imipenem.
- Sistemas de expulsión activa: Existen 5 súper familias, estas usan un sistema constituido por tres proteínas, la primera se localiza en la membrana actuando como transportador, otra se localiza en la membrana externa y la tercera está en el espacio periplasmico y une las otras dos; afectan tanto betalactámicos como otros antibióticos como quinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, lincosamidas y novobiocina. Dentro de los carbapenems, meropenem se afecta predominantemente de este mecanismo comparado a imipenem, que tiene estructura a nivel de cadena lateral que lo hace invisible a estas proteínas (15).
- La resistencia a aminoglucósidos en *P. aeruginosa* usa el cambio enzimático del antibiótico, disminuyendo la afinidad por el ribosoma. La resistencia a fluoroquinolonas principalmente se da por cambios estructurales como la DNA girasa y la topoisomerasa IV y mecanismos de expulsión activa (16)

3.3 Bacteremia por *P. aeruginosa*:

¹⁷ **Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM.** Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams?. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 381–93

La bacteremia por *P. aeruginosa* es una de las manifestaciones más graves de la infección por este microorganismo y presenta tasas de mortalidad que pueden llegar hasta al 60%, se calcula que las bacteremias por *Pseudomonas* spp son la tercera causa de infección sanguínea causada por bacilos Gram negativos, causan el 28-38% de estas bacteremias con incrementos alarmantes en los últimos años de 83 a 240 casos por 100.000 habitantes respectivamente de 1979 al 2000 (2, 3). Usualmente las bacteremias son monomicrobianas, pero cuando su origen es en la comunidad hay más riesgo de presentación polimicrobiana (4).

En la última publicación del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY con datos de Latinoamérica (Argentina, Brazil, Chile y México) de 2008 a 2010, en 6035 aislamientos, la quinta causa de bacteremia fue *P. aeruginosa* con 7.5% de los aislamientos ⁽¹⁸⁾. El porcentaje de resistencia de este microorganismo a meropenem fue 34.7%. En Colombia, aproximadamente el 4,9% de las bacteremias son secundarias a *Pseudomonas aeruginosa*, y el porcentaje de resistencia a meropenem en este microorganismos varía del 22 al 30.5%, con una tendencia anual al incremento en los aislamientos de Unidades de cuidado intensivo (UCI). (5, 6).

Los factores de riesgo para la presentación de bacteremia incluyen: edad avanzada, inmunosupresión, hospitalización previa, uso de antimicrobianos previos, cirugía previa y uso de dispositivos médicos invasivos ⁽¹⁹⁾.

La bacteremia nosocomial por *P. aeruginosa* tiene mayor mortalidad que otras bacteremias por Gram negativos, la tercera parte de las mortalidades ocurren en

¹⁸ **Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS.** Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Aug;73(4):354-60.

¹⁹ **Lee CC, Lee CH, and Hong MY** Risk factors and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among adults visiting the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30: pp. 852-860

las primeras 48 horas, la tasa de mortalidad a los 28 días varía de 25 – 60%, factores asociados a este desenlace son la edad, comorbilidades, el sitio primario de infección y el tratamiento antimicrobiano, entre otros (1, 7, 8).

Presentar bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos es también un factor de riesgo para mortalidad, la probabilidad de morir es dos a tres veces mayor comparado a los pacientes con infección por *P. aeruginosa* sin multiresistencia, el principal determinante es el uso de manejo antimicrobiano inapropiado, por tal razón muchos expertos recomiendan utilizar terapia antimicrobiana combinada cuando las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* son altas. ⁽²⁰⁾

3.4 Búsqueda de la literatura según metodología PICO acerca de los factores de riesgo de bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos:

Pregunta PICO: ¿Cuáles son los factores de riesgo de aparición de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos de origen nosocomial comparado a pacientes con bacteremia por *P. aeruginosa* sin resistencia a carbapenémicos de origen nosocomial?

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura determinando los límites de búsqueda desde enero de 2000 hasta septiembre de 2013, en idioma inglés y español: MEDLINE, COCHRANE con términos MESH establecidos (ver adelante). Los desenlaces tenidos en cuenta en los estudios fueron consolidados en términos de RR (Riesgo relativo) u OR, con intervalos de confianza del 95% para los factores de riesgo y la mortalidad asociada. Los tipos de estudios incluidos en esta búsqueda fueron estudios tipo cohorte, y casos y controles

²⁰ **Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, Sterzik H, Núñez R, Hernández C, Mensa J.** Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Sep;56(9):4833-7. doi: 10.1128/AAC.00750-12. Epub 2012 Jul 2.

Criterios de inclusión de la búsqueda bibliográfica: Estudios de factores de riesgo de bacteremia por *P. aeruginosa* en pacientes mayores de 18 años.

Términos de búsqueda: "Bacteremia"[Mesh] AND "*Pseudomonas aeruginosa*"[Mesh] AND "Risk Factors"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("male"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2013/09/30"[PDAT]))

Resultados de la búsqueda: 43 artículos de los cuales se seleccionaron 10 artículos para revisar, en la selección se tuvo en cuenta que los estudios evaluaran factores de riesgo para *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y que incluyeran el resto de criterios de inclusión.

Tabla 1: Características de los estudios clínicos que evalúan factores de riesgo para bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos

Estudio (Autor)	Diseño	Tamaño de la muestra	Resultados – Factores de riesgo	Observaciones
Kang CL, y cols. 2005 (21)	Casos y controles anidada en cohorte. Evaluó mortalidad	190 pacientes	Factores de riesgo de resistencia de <i>P. aeruginosa</i> a imipenem: Uso previo de carbapenem OR 40.96 (8.92-188), uso previo de fluoroquinolonas OR 5.6 (1.64-19.11), procedimientos	Factores independientes de mortalidad: Choque séptico OR 23.7 p<0.001, neumonía OR 9.98 p<0.001, AB inapropiado OR 10 p<0.001, APACHE cada punto

²¹ **Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al.** Risk factors for antimicrobial resistance and influence of resistance on mortality in patients with bloodstream infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Microb Drug Resist. 2005 Spring;11(1):68-74.

			invasivos dentro de las 72 horas previas OR 4.51 (1.56-13.04)	Incrementa el OR 1.29 p<0.001
Lodise TP y cols. 2007 ⁽²²⁾	Estudio de casos y controles	100 pacientes	EPOC, OR 5.4 p=0.01	Predictores de mortalidad: tratamiento inapropiado a las 48h OR 4.1 p=0.03, úlceras por presión p=0.03, resistencia a antimicrobianos OR 4.6 p=0.001
Suarez C y cols. 2010 (2)	Estudio de cohorte retrospectiva (casos y controles anidado en cohorte)	108 pacientes	Duración de la estancia hospitalaria (mediana de 19 vs 9 días p: 0.03) y mayor duración de terapia antimicrobiana (p ≤0.01)	El foco de bacteremia más frecuente fue urinario (31%) seguido de origen desconocido (22%).
Johnson L.E. y cols. 2009 ⁽²³⁾	Estudio de casos y controles anidado en cohorte	503 pacientes, 149 transplantados, incluyen bacteremia de la comunidad	Riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> MR en toda la población fue mayor en transplantados, OR 2.38 (IC 95%: 1.51-3.76, p<0.001), y admisión en UCI en el año previo OR 2.04 (IC	Mortalidad de transplantados fue 42% vs 32% en no transplantados OR 1.55 p=0.108 Para los transplantados el inicio más temprano de bacteremia fue el

²² **Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, Lomaestro B, McGregor JC.** Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3510-5. Epub 2007 Jul 23.

²³ **Johnson LE, D'Agata EM, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, Peleg AY.** *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009 Jun;11(3):227-34

			95%: 1.15-3.63, p=0.015)	único predictor de mortalidad OR 8.0 p=0.008
Parkins M.D. y cols. 2010 ⁽²⁴⁾	Estudio de casos y controles anidados en cohorte, retrospectivo. Se evaluó sobrevida	284 pacientes, incluyo infecciones adquiridas en la comunidad.	cáncer RR 4.10, 95% CI 1.16–14.52, p = 0.02)	La mortalidad se asocio a sexo (masculino), enfermedad hepática crónica, foco pulmonar, falla cardíaca, EPOC
Tam VH, y cols. 2010 ⁽²⁵⁾	Estudio de casos y controles anidado en cohorte. Evaluó mortalidad	109 Pacientes	Mayor estancia hospitalaria previa 16+/- 23.6 en <i>P. aeruginosa</i> sensible y 26.4 +/- 28.3 en <i>P. aeruginosa</i> multirresistente (no reportan p, ni OR)	Mortalidad asociada a <i>P. aeruginosa</i> MR OR 6.8 (1.9 -24), inmunosupresión OR 5.0 (IC 1.4-7.5) y APACHE score ≥22 OR 29 (IC 5-168.2).
Tumbarello y cols. 2011 (8)	Estudio de casos y controles.	106 casos y 212 controles	Catéter venoso central (CVC) (p <0.001), terapia antimicrobiana previa (p 0.03), terapia con corticoesteroides (p 0.03).	Mortalidad global 33.9%

²⁴ **Parkins MD, Gregson DB, Pitout JD, Ross T, Laupland KB.** Population-based study of the epidemiology and the risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Infection*. 2010 Feb;38(1):25-32. doi: 10.1007/s15010-009-9145-9. Epub 2009 Dec 12.

²⁵ **Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW.** Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3717-22. doi: 10.1128/AAC.00207-10. Epub 2010 Jun 28.

Mikura S, y cols. 2011 ⁽²⁶⁾	Estudio de casos y controles	38 casos y 137 controles	Referencia de otro hospital OR 3.11; IC 95%: 1.10 - 8.81; p <0.033, uso de antifúngicos: OR: 5.79; 95% CI: 1.31 - 25.58; P < 0.02 y uso de carbapenem OR: 1.21; 95% CI: 1.08 -1.35; P < 0.001	
Tuon FF, et al. 2012 ⁽²⁷⁾	Estudio de casos y controles	29 casos y 48 controles	Uso previo de carbapenem, incluyendo ertapenem (p=0.014)	
Morata L, et al. 2012 (20)	Estudio de casos y controles	95 aislamientos de <i>P. aeruginosa</i> MS y 56 <i>P. aeruginosa</i> MR	Uso de fluoroquinolonas, OR 2.80; IC 95 % : 1.02–7.70; p: 0.004	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

Los factores de riesgo que se identificaron asociados a bacteremia por *P. aeruginosa* multiresistente fueron: uso previo de carbapenem en tres estudios OR que varían de 1.21 a 40.96, uso previo de fluoroquinolonas en dos estudios con OR que varían de 2.8 a 5.6, duración de la estancia hospitalaria en dos estudios, (p <0.05), mayor duración de terapia antimicrobiana previa en dos estudios (p <0.05), procedimientos invasivos dentro de las 72 horas previas OR 4.51 (1.56-13.04). EPOC OR 5.4, trasplante OR 2.38, admisión a UCI en el año previo

²⁶ Mikura S, Wada H, Okazaki M, Nakamura M, Honda K, Yasutake T, Higaki M, Ishii H, Watanabe T, Tsunoda T, Goto H. Risk factors for bacteraemia attributable to *Pseudomonas aeruginosa* resistant to imipenem, levofloxacin, or gentamicin. J Hosp Infect. 2011 Nov;79(3):267-8. doi: 10.1016/j.jhin.2011.07.003. Epub 2011 Aug 24.

²⁷ Tuon F, Gortz L, Rocha J. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. Braz J Infect Dis. 2012;16(4):351–356

OR 2.04, cáncer RR 4.1, uso de catéter venoso central (p 0.02), terapia con corticoesteroides (p 0.03), referencia de otro hospital RR 3.11.

El uso de antifúngicos como un factor de riesgo no se tendrá en cuenta dentro de las variables, teniendo en cuenta que se explica por el uso concomitante de carbapenems y otros antimicrobianos de amplio espectro.

4. JUSTIFICACIÓN

De todas las bacteremias por Gram negativos el 28 al 38% son causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (2), con incremento emergente en la resistencia a carbapenémicos, Colombia no es la excepción y existe una tasa reportada de resistencia en este microorganismo de hasta 30.5% entre el 2009 y el 2012 (5). Las bacteremias por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos se asocian con prolongación de estancia hospitalaria, aumento considerable en los costos de manejo y en múltiples reportes aumento en la mortalidad, probablemente favorecido por el manejo antimicrobiano no apropiado y por el tipo de huésped afectado, usualmente de edad avanzada y críticamente enfermo. (7, 8, 9)

La identificación, a nivel mundial, de microorganismos resistentes a diferentes grupos terapéuticos es quizás, la problemática más inquietante en el contexto de enfermedades infecciosas en la actualidad, puesto que representa uno de los mayores problemas de salud pública a los que nos enfrentamos en la práctica clínica diaria ⁽²⁸⁾. La limitación, cada vez mayor, de opciones terapéuticas posibles para patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenémicos, hacen necesaria la búsqueda e implementación de medidas inmediatas, que permitan contener la expansión de este microorganismo ⁽²⁹⁾

En el HUSI existe un aumento del 2008 al 2013, en los aislamientos de *P. aeruginosa* adquiridos en el hospital, en sangre, con aumento concomitante en la resistencia a carbapenémicos de hasta 30%, la tasa de mortalidad relacionada a estas infecciones es del 40%, por lo que se considera relevante conocer los factores asociados.

La transmisión de *P. aeruginosa* puede ocurrir tanto endógenamente como exógenamente. La adquisición exógena esta usualmente asociada a la transmisión por contacto a través de las manos contaminadas de los trabajadores de la salud o la contaminación de superficies ambientales o de equipos médicos por inadecuados procesos de limpieza y desinfección. Morgan y colaboradores reportan un total de 22% (4 de 18) de habitaciones con pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* multidrogo resistente con cultivos ambientales positivos para *P. aeruginosa* con este perfil, y una posibilidad de colonización de manos, guantes

²⁸**Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ.** Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. Clin Microbiol Rev. 2013 Apr;26(2):289-307. doi: 10.1128/CMR.00001-13.

²⁹**Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al.** European Society of Clinical Microbiology. ESCMID Guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55. doi: 10.1111/1469-0691.12427.

o batas de 17.4% después del contacto con el paciente ⁽³⁰⁾. La transmisión endógena esta determinada por la colonización por un germen multisensible, que secundaria a la presión del uso de antimicrobianos se transforma en un germen resistente. Este tipo de transmisión ha sido identificada por Johnson y colaboradores como la causa de adquisición de *P. aeruginosa* resistente a imipenem en UCI en el 19% de los casos ⁽³¹⁾. Teniendo en cuenta lo anterior, con este estudio se pretende identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de este microorganismo en el HUSI, para definir estrategias que permitan la prevención de futuras infecciones hospitalarias por este microorganismo e incluso brotes.

³⁰ **Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, et al.** Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. Crit Care Med. 2012 Apr;40(4):1045-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823bc7c8.

³¹ **Johnson JK1, Smith G, Lee MS, Venezia RA, Stine OC, Nataro JP, et al.** The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit. J Infect Dis. 2009 Sep 15;200(6):900-5. doi: 10.1086/605408.

5. OBJETO DE INVESTIGACIÓN

Bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital.

6. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital se ha relacionado con mayor estancia hospitalaria, costos de atención e incluso con mortalidad y no conocemos los factores de riesgo relacionados con la aparición de este microorganismo en el HUSI.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo de aparición de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos adquirida en el hospital comparado a pacientes con bacteremia por *P. aeruginosa* sin resistencia a carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio de 2008 a 2014?

8. HIPÓTESIS

6.1. Hipótesis nula (H_0): Los factores de riesgo evaluados en este estudio no están asociados con la aparición de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio Bogotá, D.C, Colombia durante enero de 2008 a junio de 2014.

6.2 Hipótesis alterna: Existe asociación con al menos una variable independiente de exposición con la aparición de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio Bogotá, D.C, Colombia, durante enero de 2008 a junio de 2014.

9. OBJETIVOS

9.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los factores de riesgo de presentación de bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio Bogotá, D.C, Colombia durante enero de 2008 a junio de 2014

9.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar si el uso previo de carbapenémicos es un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* adquirida en el hospital resistente a carbapenémicos
- Evaluar si la estancia prolongada es un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* adquirida en el hospital resistente a carbapenémicos
- Evaluar si la estancia previa en UCI es un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* adquirida en el hospital resistente a carbapenémicos
- Evaluar si la realización de procedimientos invasivos es un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* adquirida en el hospital resistente a carbapenémicos
- Describir la mortalidad en los casos y los controles

10. METODOLOGÍA

10.1 Diseño del estudio:

Se decidió realizar un diseño analítico de casos y controles con análisis retrospectivo, porque se trata de una entidad de baja prevalencia (menos del 2% de todas las bacteremias del HUSI), adicionalmente porque se necesitan obtener resultados de manera rápida, para instaurar medidas que contengan la aparición y diseminación de la resistencia bacteriana, adicionalmente es una investigación con un costo relativamente bajo, lo que hace de esta metodología ideal para esta pregunta de investigación.

10.2 Universo: Pacientes hospitalizados en HUSI, enero 2008 a junio 2014.

10.3 Lugar y duración del estudio: Hospital Universitario San Ignacio, enero 2008 a junio 2014

10.4 Población:

Pacientes hospitalizados durante el periodo comprendido entre Enero de 2008 a Junio de 2014 en HUSI, que presentaron aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en sangre con identificación y antibiograma por el sistema automatizado MicroScan®, en el laboratorio clínico, en la sección de microbiología del HUSI, con al menos un hemocultivo positivo para este microorganismo.

10.5 Criterios de selección

Inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en HUSI en las fechas descritas

2. Pacientes con diagnóstico microbiológico confirmado de bacteremia adquirida en el hospital por *Pseudomonas aeruginosa* por la positividad de al menos un hemocultivo

Exclusión:

1. Pacientes que ingresaron al hospital Universitario San Ignacio y presentaron la infección dentro de las 48 horas posteriores al ingreso

10.6 Definición de caso y control

Caso: Paciente mayor de 18 años hospitalizado en cualquier servicio del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, D.C, Colombia en el periodo comprendido entre enero de 2008 a junio de 2014 que presente aislamiento en sangre de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (con la definición resistente a carbapenémicos, nos referimos a los tipo II que incluye meropenem, imipenem o doripenem) y que cumpla los criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes con más de un episodio de bacteremia durante la misma hospitalización se incluyeron una sola vez.

Control: Paciente mayor de 18 años hospitalizado en cualquier servicio del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, D.C, Colombia en el periodo comprendido entre enero de 2008 a junio de 2014, que presente aislamiento en sangre de *Pseudomonas aeruginosa* con sensibilidad a carbapenémicos y que cumpla los criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes con más de un episodio de bacteremia durante la misma hospitalización se incluyeron una sola vez.

10.7 Criterios de apareamiento:

Se seleccionaran tres controles por cada caso, para mejorar el poder del estudio. Cada caso, se apareo con tres controles con aislamientos 90 días antes o 90 días después del aislamiento, cuando existieran más de tres controles, se seleccionaron aleatoriamente.

10.8 Cálculo del tamaño de la muestra:

La muestra se calculó con el programa Epidat 3.0 de la Organización Panamericana de Salud, utilizando como referencia el estudio de Lodise y colaboradores (22) y como factor de riesgo EPOC, OR 5.4.

Proporción de casos expuestos: 39,30%; proporción de controles expuestos: 11,65%; OR esperado: 5.4, controles por caso: 3, nivel de confianza: 95,0%

Tamaño de muestra: sin corrección 23 casos y 69 controles, con corrección de Yates 28 casos y 84 controles. Se decidió incluir mínimo 28 casos y 84 controles, sin embargo si hay más casos se incluirán más pacientes para mejorar el poder del estudio.

10.10 Técnicas y procedimientos para la recolección de la información

Las fuentes de información son los reportes de laboratorio clínico, de la sección de microbiología, de aislamientos en sangre con *P. aeruginosa*, confirmados y con test de susceptibilidad antimicrobiana por el método automatizado MicroScan®, con confirmación manual de la sensibilidad a carbapenémicos por Kirby Bauer desde junio de 2010, todos estos aislamientos se ingresan al software WHONET, que se trata de una base de datos desarrollada en Windows, de acceso gratuito, para el manejo y análisis de los datos de microbiología, que utiliza el comité de infecciones del HUSI desde el 2005. Es importante aclarar que los puntos de corte para carbapenémicos por recomendación del “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI), se modificaron en mayo del 2012, bajando la concentración inhibitoria mínima (CIM) para sensibilidad de imipenem, meropenem y doripenem de <4ug/ml a <2ug/ml ⁽³²⁾, este punto de corte se utilizó para todos los

³² **Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; approved standard. Twenty second information supplement. CLSI Document M100-S-22.

aislamientos del estudio, para clasificarlos como sensibles o resistentes a carbapenémicos.

Para identificar los casos y controles, después de seleccionar todos los aislamientos por WHONET en sangre de *P. aeruginosa* de enero del 2008 a junio de 2014, se construyó una base de datos, se seleccionaron los probables casos y controles, según el perfil de susceptibilidad a carbapenems y con el número de cedula del paciente se revisó la historia clínica en el sistema electrónico del HUSI (que se utiliza desde el 2003), y se seleccionaron los casos y controles que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, en caso de contar con mas de tres controles por caso, se seleccionaron por números aleatorios.

Se realizó un formato de recolección de datos (CRF) con las variables del estudio (ver anexo 1), y una base de datos en Excel, protegida con clave que se alimentaba de los datos del CRF, se realizó una prueba piloto de este instrumento con diez historias clínicas seleccionadas aleatoriamente, para realizar ajustes del CRF si fuesen necesarios.

10.9 Control de sesgos y calidad de la información:

Respecto a la calidad de la información, se construyó una base de datos que tiene filtros y límites para el adecuado ingreso de los datos. Para la confiabilidad y seguridad de la información, se registraron los datos por primera vez en el formato CRF, posteriormente, se procedía a registrar la información escrita en el CRF a la base de datos. La seguridad de los datos se garantiza por tener una base de datos con un usuario y contraseña y los CRF guardados bajo llave en las instalaciones de la unidad de infectología.

Para controlar los sesgos más frecuentes de los estudios de casos y controles se tomaron las siguientes precauciones:

-Sesgo de selección: Se seleccionaron casos incidentes de bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, no se excluyeron pacientes tanto en casos o controles que hubiesen muerto.

-Sesgo de información: Se controló teniendo una información retrospectiva a través de la historia clínica electrónica, en que no hay riesgo de pérdida de historias clínicas o de secciones de la historia clínica. Adicionalmente las definiciones de las variables de exposición se realizaron previo a la revisión de historias clínicas y fueron precisas.

11. VARIABLES

11.1 Variable dependiente: Bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital

11.2 Variables independientes: edad, sexo, servicio hospitalario, estancia hospitalaria, tiempo de estancia en UCI, tiempo de estancia en urgencias (esta variable se seleccionó, teniendo en cuenta que por sobrecupo del hospital por dificultades de acceso del sistema de salud colombiano, existen muchos pacientes que no tienen acceso a camas y no son aceptados en remisión a otras instituciones, por lo que quedan hospitalizados en urgencias), tiempo de uso previo de antibióticos, uso de imipenem, uso de ertapenem, uso de meropenem, uso de ciprofloxacina, uso de cefepime, uso de piperacilina/tazobactam, APACHE II, uso de ventilación mecánica, días de ventilación mecánica, neoplasias (hematológicas de órgano sólido), neutropenia, falla renal, cirugía previa, inmunosupresión, EPOC, procedimientos invasivos, origen de la bacteremia, nutrición parenteral.

Variables asociadas: terapia antimicrobiana empírica adecuada, mortalidad

Para ver las definiciones de las variables, el tipo de variable y su categorización, ver Tabla 2.

Tabla 2. Definición de variables independientes:

Nombre	Tipo de variable	Definición	Categorización
Edad	cuantitativa continua	Tiempo de existencia en años desde el nacimiento	Número de años cumplidos
Sexo	categorica nominal	Sexo de cada sujeto	1= femenino 2= masculino
Servicio hospitalario	categorica nominal	Servicio donde el paciente estuvo durante el mayor tiempo 72 horas antes de la aparición de la bacteremia	1= piso, 2= UCI, 3= urgencias
Estancia hospitalaria	cuantitativa continua	Tiempo en días de estancia hospitalaria antes del aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	Número de días
Estancia hospitalaria en UCI	cuantitativa continua	Número de días de hospitalización en UCI previo al aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	Número de días
Estancia hospitalaria en urgencias	Cuantitativa continua	Número de días (por día cumplido) de hospitalización en urgencias previo al aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	Número de días de hospitalización
Tiempo de uso de antimicrobianos	cuantitativa continua	Tiempo en días de uso de antimicrobianos antes del aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	Tiempo en días
Uso de meropenem	categorica nominal	Uso de al menos 48 horas de meropenem previo al aislamiento en sangre de <i>P. aeruginosa</i>	1=Si, 0=No
Uso de imipenem	categorica nominal	Uso de al menos 48 horas de imipenem previo al aislamiento	1=Si, 0=No

		en sangre de <i>P. aeruginosa</i>	
Uso de ertapenem	categorica nominal	Uso de al menos 48 horas de ertapenem previo al aislamiento en sangre de <i>P. aeruginosa</i>	1=Si, 0=No
Uso de ciprofloxacina	categorica nominal	Uso de al menos 48 horas de ciprofloxacina previo al aislamiento en sangre de <i>P. aeruginosa</i>	1=Si, 0=No
Uso de cefepime	categorica nominal	Uso de al menos 48 horas de cefepime previo al aislamiento en sangre de <i>P. aeruginosa</i>	1=Si, 0=No
Uso de piperacilina/tazobactam	categorica nominal	Uso de al menos 48 horas de piperacilina/tazobactam previo al aislamiento en sangre de <i>P. aeruginosa</i>	1=Si, 0=No
APACHE II	cuantitativa discreta	Puntuación según la escala de APACHE II	Puntaje (número entero)
Uso de ventilación mecánica	Categorica nominal	Uso de ventilación mecánica durante la hospitalización, previo al aislamiento	1=Si, 0=No
Días de ventilación mecánica	Cuantitativa continua	Días de ventilación mecánica antes del aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	Número de días
Neoplasias	Categorica nominal	Diagnóstico previo al aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> , de neoplasia	0=Ninguna 1=Neoplasia hematológica 2=Neoplasia sólida
Neutropenia	Categorica nominal	Presencia de neutrófilos absolutos en sangre < 500 o < a 1000 con predicción de disminución en los siguientes días antes de la aparición de	1=Si, 0=No

		la bacteremia por <i>P. aeruginosa</i>	
Falla renal	Categórica nominal	Definida por criterios de la escala de RIFLE (Anexo 2). Los pacientes con soporte dialítico con falla renal aguda o crónica se colocan con valor de 3.	0=No falla renal 1= Falla renal aguda 2= Falla renal crónica 3= Soporte dialítico
Cirugía previa	Categórica nominal	Antecedente de cirugía en los treinta días previos a la aparición de la bacteremia	1=Si, 0=No
Inmunosupresión	Categórica nominal	Paciente con inmunosupresión farmacológica con prednisolona mas de 5 mg por más de 3 semanas o su equivalente, o terapia biológica, o inmunomoduladora, o VIH o trasplante	1=Si, 0=No
EPOC	Categórica nominal	Diagnóstico en la historia clínica de EPOC o cuantificado por espirometría con relación VEF1/CVF menor a 70%	1=Si, 0=No
Procedimientos invasivos	Categórica nominal	Cualquier procedimiento que produzca invasión a un tejido estéril y que no se clasifica como procedimiento quirúrgico. Ejemplo: Traqueostomía, gastrostomía, inserción de sonda vesical, paso de catéter central.	1=Si, 0=No
Origen de la bacteremia	Categórica nominal	Origen de la infección, ya sea por aislamiento microbiológico o por diagnóstico con ayudas paraclínicas	1=Primaria 2= asociada a neumonía 3=asociada a

			catéter 5=asociada a foco urinario 6=asociada a tracto gastrointestinal 7=asociada a otra fuente primaria
Nutrición parenteral (NPT)	Categórica nominal	Uso de NPT antes del aislamiento en sangre de <i>P. aeruginosa</i>	1: Si; 0: No
Terapia antimicrobiana empírica adecuada	Categórica nominal	Al menos un agente antimicrobiano activo para el aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> según el antibiograma en las primeras 48 horas después de la toma del cultivo	1: Si; 0: No
Mortalidad	Categórica nominal	Paciente que falleció durante la hospitalización	1: Si; 0: No

12. ASPECTOS ÉTICOS

Según la resolución 8430, el estudio es observacional, no se realizaron intervenciones en el paciente y por ello no implica riesgos para su salud. Se tomaron los datos de la historia clínica para analizarlos, y registrarlos en la base de datos diseñada de manera anónima.

Según lo dictamina la ley, bajo las siguientes circunstancias: en los casos de urgencia médica o sanitaria, para fines históricos, estadísticos o científicos, no se hace necesario la realización de un consentimiento informado para la recolección de los datos.

Igualmente, se cumplieron los lineamientos planteados en la regulación internacional (Declaración de Helsinki) y nacional (Resolución 8430 de 1983). Los investigadores tienen el deber de guardar la confidencialidad de los datos. Bajo ningún motivo o circunstancia se divulgará públicamente los datos de identificación de los pacientes. El investigador o persona encargada del manejo de los datos, que use estos para fines distintos, para los que originalmente fueron recolectados, rebasando la esfera de privacidad de las personas y lesionando en ocasiones, otros derechos y libertades, como la entrega a terceros sin autorización, se verá obligado a someterse a los preceptos de la ley de protección de datos personales que expide la superintendencia de industria y comercio en Colombia (Remítase a la Acción de Infracción de Derechos de Propiedad Industrial, artículo 75 y demás normas concordantes y disposiciones del proceso verbal sumario del Código de Procedimiento Civil y la Decisión Andina 486 de 2000) y será sancionado acorde a la ley.

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Hospital Universitario San Ignacio.

13. ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA (versión 13.0), inicialmente se describirán todas las variables usando estadísticas univariadas adecuadas. Las variables categóricas nominales se describieron usando proporciones y porcentajes, las variables ordinales se describieron usando proporciones y cuartiles y para las variables continuas se usaran las medias aritméticas y las medianas.

Los casos y controles se compararan usando el test de chi cuadrado (χ^2) para variables dicotómicas y el test de suma de rangos de Mann Whitney para variables continuas. La fuerza de la asociación entre las variables dependientes y las independientes se medirán usando OR (odds ratio) y se calcularán intervalos de confianza del 95%. Para identificar variables significativamente asociadas con *P. aeruginosa* multiresistente las variables con valores de $p < 0.2$ en el análisis univariado se analizaron en un modelo de regresión logística de múltiples variables. Este método permitirá el modelamiento evaluando el papel de múltiples covariables. Se utilizara un nivel global de significación del 5%.

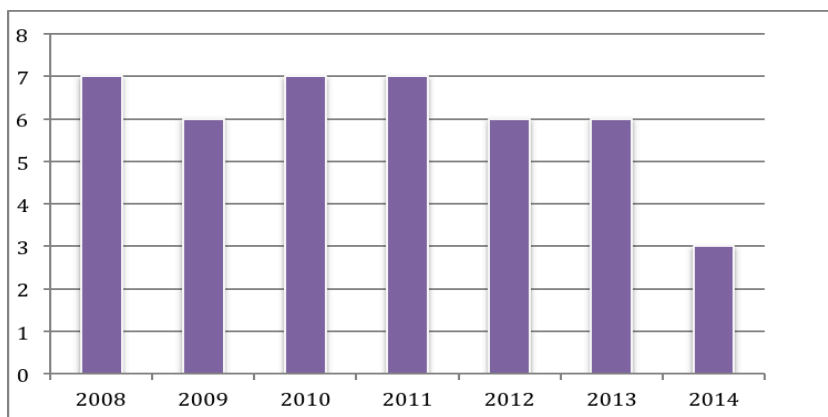
14. RESULTADOS

Después de revisar la base de datos de Whonet de Enero de 2008 a Junio de 2014 se seleccionaron las bacteremias de adultos clasificadas como nosocomiales, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión y al final se seleccionaron 42 casos y 126 controles. Ver Diagrama 1.

Diagrama 1. Pacientes incluidos en el estudio.



Gráfico 1. Casos de bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirido en el hospital por año (Enero de 2008 a Junio de 2014)



En el Gráfico 1 se observa la distribución de los casos de bacteremias por *P. aeruginosa* adquiridas en el HUSI, para el 2014 sólo están incluidos los aislamientos hasta el mes de Junio, excluyendo el 2014, el menor número de

casos por año es de 6 y el mayor número es de 7, no han existido brotes por este microorganismo durante el periodo de tiempo del estudio.

En el análisis bivariado los factores de riesgo (ver tabla 3) que lograron significancia estadística fueron: estancia hospitalaria OR 1,01 (IC 95%: 1 – 1,03), tiempo de uso de antibióticos OR 1,06 (IC 95%: 1,03-1,09), uso de meropenem OR 5,18 (IC 95% 2,09-12,84), uso de ciprofloxacina OR 15 (IC 95%: 1,75-128.39), uso de cefepime OR 1,09 (IC 95%: 1,02 – 1,17), cirugía previa OR 2,63 (IC 95%: 1,25 – 5,51) y nutrición parenteral OR 5,65 (IC 95%: 2,12-15,04).

El porcentaje de pacientes que recibió terapia antimicrobiana empírica adecuada en los casos fue 52,4% (n:22), comparado a 75,4% (n:95) de los controles; la mortalidad durante la hospitalización fue elevada, 57,1% (n: 24) de los casos, comparada a 35,7% (n:45) de los controles

Tabla 3. Descripción de los factores de riesgo asociados a bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos

	Casos (n=42)		Controles (n:126)		OR	IC 95%	P valor
Edad (mediana, rango)	60	22 - 88	64,5	19 - 91	0,995	0.98 - 1.01	0,545
Sexo, (n,%)							
Masculino	25	59,5	64	50,8	1	-	-
Femenino	17	40,5	62	49,2	1,41	0.70 - 2.83	0,338
Servicio, (n,%)							
Piso	14	33,3	46	36,5	1	-	-
UCI	26	61,9	73	57,9	1,18	0.55 - 2.53	0,692
Urgencias	2	4,7	7	5,6	0,91	0.16 - 5.19	0,918
Estancia hospitalaria en días (mediana), rango	26	3-115	16	1-161	1,01	1.00 - 1.03	0,027
Estancia hospitalaria en UCI en días (mediana), rango	12,5	0-106	8	0-161	1,01	0.99 - 1.03	0,182
Estancia hospitalaria en urgencias en días (mediana), rango	1	0-10	1	0-14	1,00	0.84 - 1.22	0,923
Tiempo mediano de uso de antibióticos (días), rango	16,5	0-66	7	0-71	1,06	1.03 - 1.09	<0.000 1
Uso de meropenem, (n, %)	16	38,1	14	11,1	5,18	2.09-12.84	<0.000 1
Uso de imipenem, (n, %)	4	9,5	4	3,2	3,48	0.76-15.90	0,107

Uso de ertapenem, (n, %)	4	9,5	4	3,2	3,48	0.76-15.90	0,107
Uso de ciprofloxacina, (n, %)	5	11,9	1	0,8	15	1.75-128.39	0,013
Uso de cefepime, (n, %)	17	40,5	32	25,4	1,09	1.02-1.17	0,013
Uso de Piperacilina/tazobactam, (n, %)	14	33,3	26	20,7	1,95	0.89-4.26	0,096
Puntaje Apache II mediana, rango	14,5	0-29	11,5	0-33	1,04	0.99-1.10	0,107
Uso de ventilación mecánica, (n, %)	28	66,7	79	62,7	1,18	0.57-2.47	0,647
Tiempo mediano VM (días), rango	9	0-63	6	0-144	1	0.99-1.03	0,366
Neoplasia, (n, %)							
Sin	29	69,1	92	73	1	-	-
Hematológica	5	11,9	14	11,1	1,13	0.38-3.36	0,825
Solida	8	19	20	15,9	1,27	0.51-3.19	0,612
Neutropenia, (n, %)	8	6,4	5	11,9	2,05	0.61-6.90	0,245
Falla renal, (n, %)							
No	25	59,5	76	60,3	1	-	-
Aguda	11	26,2	37	29,4	0,89	0.40-1.96	0,77
Crónica	5	11,9	9	7,1	1,65	0.52-5.21	0,39
Soporte dialítico	1	2,4	4	3,2	0,78	0.09-7.2	0,827
Cirugía previa, (n, %)	24	57,1	43	34,1	2,63	1.26-5.51	0,01
Inmunosupresión, (n, %)	14	33,3	27	21,4	1,83	0.85-3.96	0,124
EPOC, (n, %)	9	21,4	28	22,2	0,95	0.41-2.24	0,914
Procedimientos invasivos, (n, %)	29	69,1	80	63,5	1,36	0.59-3.11	0,469
Origen de la bacteremia, (n, %)							
Primaria	3	7,1	20	15,9	1	-	-
Pulmonar	14	33,3	37	29,4	2,6	0.66-10.3	0,173
Catéter	0	0	7	5,6	0	-	-
Urinaria	4	9,5	13	10,3	2,06	0.39-11.14	0,402
Tracto gastrointestinal	13	31	31	24,6	2,81	0.71-16.33	0,14
Otras	8	9,1	18	14,2	3,41	0.71-16.33	0,124
Nutrición parenteral	13	31	9	7,2	5,65	2.12-15.04	0,001
Terapia empírica adecuada	22	52,4	95	75,4			
Mortalidad, %	24	57,1	45	35,7			

UCI: Unidad de cuidado intensivo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se realizó un modelo de regresión logística condicional, seleccionando las

variables con mejor desempeño, invitando las variables con valores de $p < 0.25$, en

el análisis bivariado, el resultado dio como factores de riesgo se identificaron: el tiempo de uso de antibióticos (OR 1,07; IC 95%: 1,03 -1,11), neutropenia (OR 11,2; IC 95%: 1,83 – 68,72), nutrición parenteral (OR 6,87; IC 95%: 2,05-23) y el uso de meropenem (OR 6,82; IC 95% 1,02 – 45,69)

Posteriormente se decidió realizó un modelo final, ajustado por dos variables: APACHE II (como una medida de severidad del paciente) y estancia hospitalaria en UCI, que se consideran pueden causar confusión con variables como neutropenia, se aplicó el modelo multivariado Stepwise, Forward y Backward encontrando como factores de riesgo relacionados con bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital: uso de nutrición parenteral OR 8,28, (IC 95%: 2,56 – 26,79; P: 0), uso de meropenem OR 1,15, (IC 95%: 1,03-1,28; P:0,01) y uso de ciprofloxacina OR 81,99 (IC 95%: 1,14 – 5884; P=0,043)

Tabla 4. Modelo multivariado no ajustado

Variable	OR	P	IC 95%	
Tiempo de uso de antibióticos	1,07	0	1,03	1,11
Neutropenia	11,23	0,01	1,83	68,72
Nutrición parenteral	6,87	0	2,05	23
Uso de meropenem	6,82	0,048	1,02	45,69

Tabla 5. Modelo multivariado ajustado

Variable	OR	P	IC 95%	
APACHE II	1,02	0,58	0,95	1,09
Hospitalización en UCI	0,95	0,031	0,92	1
Estancia hospitalaria	1,02	0,33	0,98	1,05
Nutrición parenteral	8,28	0	2,56	26,79
Uso de meropenem	1,15	0,01	1,03	1,28
Uso de ciprofloxacina	81,99	0,043	1,14	5884

15. DISCUSIÓN

En el presente estudio los factores de riesgo relacionados con bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital fueron la nutrición parenteral OR 8,28, P=0, el uso de meropenem OR 1,15, P=0,01, y el uso de ciprofloxacina OR 81,99, P=0,043.

El uso de carbapenémicos, específicamente meropenem, se ha descrito ampliamente como factor de riesgo (21, 26, 27, ³³, ³⁴). En un metaanálisis de reciente publicación, se encuentra como un factor estadísticamente significativo con P 0.01 (³⁵). Estos datos son concordantes con los hallazgos descritos en este estudio, indicando que la transmisión endógena es un mecanismo frecuente de aparición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos. Se debe enfatizar en la importancia en los programas de control de antimicrobianos, de incluir la vigilancia del uso de carbapenems, y de restringirlos únicamente para los pacientes que tienen indicación por guías institucionales y factores de riesgo.

Es importante resaltar que imipenem no se relacionó como un factor de riesgo probablemente por su bajo consumo en el hospital, doripenem no se incluyó en el análisis porque su uso es infrecuente y se utiliza institucionalmente sólo desde 2012; por último ertapenem tampoco se relacionó como factor de riesgo probablemente por su ausencia de cubrimiento contra *P. aeruginosa*, existen varios estudios contemporáneos, que han evaluado el impacto del uso de ertapenem en la emergencia de microorganismos resistentes, a pesar de que existen resultados contradictorios, la mayoría de la evidencia apunta a que no se

³³ **EI 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 Dec 1;33(11):1859-64. Epub 2001 Oct 24.

³⁴ **Falagas ME, Koletsi PK, Kopterides P, Michalopoulos A.** Risk factors for isolation of strains susceptible only to polymyxin among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jul;50(7):2541-3.

³⁵ **Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC.** A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2014 May;58(5):2626-37. doi: 10.1128/AAC.01758-13. Epub 2014 Feb 18.

asocia, incluso en el estudio de Sousa y colaboradores se relacionó con menor uso de imipenem y mejor sensibilidad de imipenem a *P. aeruginosa*. (27, ³⁶, ³⁷)

El uso de quinolonas fue otro factor de riesgo estadísticamente significativo en este estudio, en otros estudios y en un metaanálisis (P=0,06) se ha relacionado como un factor de riesgo relevante. (20, 21, 35).

Como hallazgo novedoso del estudio se identifica el uso de nutrición parenteral como un factor de riesgo, con un OR elevado 8,28 y un valor de P=0, teniendo en cuenta que para el uso de la misma es necesario contar con un acceso vascular central, esta puede ser una puerta de entrada del microorganismo por transmisión cruzada, sin embargo llama la atención que ninguno de los pacientes caso, tenían bacteremia asociada a catéter, lo que disminuye la probabilidad de esta hipótesis, probablemente la asociación se explique porque el grupo de pacientes además del catéter central, tienen frecuentemente antecedentes de cirugías abdominales, y requieren múltiples intervenciones e invasiones; probablemente en el manejo de estos pacientes existan errores de cumplimiento de medidas básicas de prevención como higiene de manos, medidas de aislamiento, que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (30). Durante el periodo del estudio no se encontraron brotes asociados a este microorganismo, por lo que se considera que la contaminación directa de la nutrición parenteral tiene una probabilidad muy baja.

En múltiples publicaciones, el ingreso a UCI se asocia a aumento del riesgo de presentar bacteriemia nosocomial hasta 7.4 veces más que en otros servicios hospitalarios (³⁸, ³⁹), del mismo modo se sugiere que la estancia en unidad de cuidados intensivos es un factor de riesgo para infección por gérmenes

³⁶ **Rodriguez-Osorio CA, Sanchez-Martinez CO, Araujo-Melendez J, Criollo E, Macias-Hernandez AE, Ponce-de-Leon A, et al.** Impact of ertapenem on antimicrobial resistance in a sentinel group of Gram-negative bacilli: a 6 year antimicrobial resistance surveillance study. J Antimicrob Chemother. 2014 Dec 4. pii: dku471

³⁷ **Sousa D, Castelo-Corral L, Gutiérrez-Urbón JM, Molina F, López-Calviño B, Bou G, et al.** Impact of ertapenem use on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* imipenem susceptibility rates: collateral damage or positive effect on hospital ecology?. J Antimicrob Chemother. 2013 Aug;68(8):1917-25. doi: 10.1093/jac/dkt091. Epub 2013 Apr 4.

³⁸ **Sabatier C, Peredo R y Valles J.** Bacteriemia en el paciente crítico. Med Intensiva 2009; 33(7):336–345. doi: 10.1016/j.medin.2008.08.001. Epub 2009 Sep 20.

³⁹ **Sligl W, Taylor G, Brindley PG.** Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. Int J Infect Dis. 2006 Jul;10(4):320-5. Epub 2006 Feb 7.

multirresistentes (23). Sin embargo, en el presente estudio, ni encontrarse en el servicio de UCI, ni la estancia prolongada en UCI, se relacionaron a aparición de bacteremia nosocomial por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, probablemente porque las medidas de control de infección institucionales, como la supervisión de higiene de manos, y aislamientos, estuvieron enfocadas en este servicio, durante el periodo de estudio.

Otra de las variables evaluadas, fue el puntaje de APACHE II (OR 1.02, IC 95% 0.95-1.09, $p=0.58$) que no fue un factor de riesgo estadísticamente significativo, probablemente porque se relaciona más como un factor pronóstico, que como un factor de riesgo de aparición de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos. La racionalidad de su relación con mayor mortalidad, como lo explica Jeong y colaboradores (7) se debe entre otras causas, a la propiedad innata de la elastasa de *P. aeruginosa* de alterar la estructuralidad del tejido conectivo del huésped y la quimiotaxis e interacción adecuada entre diferentes moléculas (IFN- γ , TNF- α , IgG, IgA, entre otros), que ocasiona una inadecuada respuesta del huésped ante la infección, empeorando la historia natural de la enfermedad, aumentando el puntaje del APACHE, e indicando un mayor riesgo de letalidad en el paciente.

La bacteremia nosocomial por *P. aeruginosa* tiene mayor mortalidad relacionada que otras bacteremias por Gram negativos, con una mortalidad en la tercera parte de los pacientes en las primeras 48 horas, su valor neto se encuentra entre 35 – 60% (4, 8, 23), en este estudio la mortalidad en los casos fue de 57% y en los controles de 35,7%, factores asociados a este desenlace publicados en la literatura son: la edad, comorbilidades, el sitio primario de infección y el adecuado tratamiento antibiótico (21, 22, 24), en este estudio el porcentaje de tratamiento antibiótico apropiado en los casos fue de 52,4% y en los controles de 75,4%.

Como debilidades de este estudio al tratarse de un diseño de casos y controles y ser retrospectivo, no se puede concluir que existe una relación causal perfecta, entre los factores de riesgo identificados y la aparición de bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, teniendo en cuenta que el evento se evalúa antes que la causa y no siempre se puede inferir que la causa antecedió al evento (⁴⁰).

Teniendo en cuenta que la transmisión exógena de *P. aeruginosa* juega un papel crucial en la adquisición de este microorganismo y que la contaminación ambiental es un factor crítico en su transmisión a pacientes (30); una limitación del estudio es que no se evaluaron factores asociados a menor transmisión de infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos como el cumplimiento de los protocolos de higiene de manos, aislamientos y limpieza y desinfección, por el carácter retrospectivo del estudio.

⁴⁰ **Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M.** Case-control epidemiological studies: theoretical bases, variants and applications. Salud Publica Mex. 2001 Mar-Apr;43(2):135-50.

Como conclusión, se debe priorizar dentro del trabajo de los equipo de control de infecciones, el control de infecciones por gérmenes resistentes a carbapenémicos, en este caso particular, la expansión de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, haciendo énfasis en fortalecer los programas de control de antimicrobianos, disminuir el uso inadecuado de carbapenems, quinolonas e incentivar el cumplimiento de las medidas básicas de control de infección como son la adherencia a la higiene de manos y el cumplimiento de aislamientos. Para el caso particular del HUSI; además de fortalecer el programa de control de antimicrobianos, se debe revisar todo el proceso de atención de los pacientes con nutrición parenteral, y fomentar en el equipo las prácticas de prevención de IIH.

16. CONCLUSIONES

En el presente estudio los factores de riesgo relacionados con bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, adquirida en el hospital, fueron nutrición parenteral OR 8,28; P=0, el uso de meropenem OR 1,15; P=0,01, y el uso de ciprofloxacina OR 81,99; P=0,043.

La estancia prolongada no fue un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital.

La estancia previa en UCI no fue un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital

La realización de procedimientos invasivos no fue un factor de riesgo para la infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital.

La mortalidad de los pacientes con bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el hospital fue de 57% y la mortalidad en los controles fue de 35,7%.

Para el control de la expansión de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en el HUSI, se debe fortalecer el programa de control de antimicrobianos, disminuir el uso inadecuado de carbapenems, quinolonas y revisar todo el proceso de atención de los pacientes con nutrición parenteral, fomentando en el equipo que maneja las nutriciones parenterales las prácticas de prevención de IIH.

17. RECOMENDACIONES

Fortalecer el programa de control de antimicrobianos del Hospital Universitario San Ignacio, revisando las indicaciones por guías institucionales para el uso de meropenem y otros carbapenems tipo I, y realizando una vigilancia activa con el apoyo de la farmacia, de todos los pacientes hospitalizados que reciben estos antimicrobianos para revisar su pertinencia, continuidad y duración de la terapia.

Introducir la ciprofloxacina y todas las quinolonas dentro de los antimicrobianos controlados en el HUSI, para la revisión de su pertinencia después de la formulación.

Realizar una intervención en el grupo de soporte nutricional institucional que conste de: capacitación en higiene de manos, capacitación en aislamientos, elaboración de lista de chequeo de inserción y curación del catéter.

Se debe proponer a futuro realizar un estudio multicéntrico tipo cohorte para evaluar factores de riesgo y factores pronósticos asociados a la bacteremia por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en Colombia.

18. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	Junio 2013-Diciem bre 2013	Enero – Junio 2014	Julio – Agosto 2014	Agosto – Diciembre 2014	4
Programacion y preparación del proyecto	X				
Recoleccion de la información		X			
Análisis de los datos			X		
Presentacion final				X	
Preparacion y divulgacion de resultados					X

19. PRESUPUESTO

RUBROS	FINANCIAMIENTO
	Hospital Universitario San Ignacio
Investigador principal	\$ 14.400.000 (\$ 50.000/hr)
4 horas semanales por 18 meses (288 horas)	
Co – investigador	\$ 2.400.000 (\$ 50.000/hr)
6 horas semanales por 2 meses (48 horas)	
Equipos: 1 computador	\$1.500.000
Materiales: papelería, Material de oficina	\$ 500.000
Software licencia (STATA versión 13.0)	\$ 3.500.000
Publicaciones	\$ 1.000.000
Total Pesos colombianos	\$ 23.300.000
	Pesos chilenos: \$ 5.949.422

20. ANEXOS

Anexo A. Formulario de recolección- CRF

Proyecto: Factores de riesgo para bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos adquirida en el Hospital Universitario San Ignacio 2008-2014

Instrumento de Recolección de Datos – CRF

Número del CRF: _____

Nombre del paciente: _____

Identificación: _____

Fecha: / /

Edad: ____ años Sexo: F__ M__

Servicio Hospitalario: piso____ UCI ____ URG____

Estancia Hospitalaria: ____ días.

Estancia Hospitalaria en UCI: ____ días.

Estancia Hospitalaria en Urgencias: ____ días.

Tiempo de uso de antimicrobianos ____ días.

Uso de Meropenem: SI ____ NO ____

Uso de Imipenem: SI ____ NO ____

Uso de Ertapenem: SI ____ NO ____

Uso de Ciprofloxacina: SI ____ NO ____

Uso de Cefepime: SI ____ NO ____

Uso de Piperacilina Tazobactam SI ____ NO ____

APACHE II ____

Uso de Ventilación Mecánica: SI ____ NO ____

Días de Ventilación Mecánica_____días.

Neoplasias: Ninguna_____ **Neoplasia Hematológica** _____
Neoplasia solida_____

Neutropenia: SI_____ NO _____

Falla Renal: No falla renal_____ **Falla renal aguda**_____ **Falla renal crónica** _____
Soporte dialítico _____

Cirugía Previa: SI _____ NO _____

Inmunosupresión: SI _____ NO _____

EPOC: SI _____ NO _____

Procedimientos Invasivos: SI _____ NO _____

Origen de la Bacteriemia: Primaria _____
Asociada a neumonía _____
Asociada a catéter _____
Asociada a foco urinario_____
Asociado a tracto gastrointestinal _____
Asociado a otra fuente primaria _____

Nutrición Parenteral: SI _____ NO _____

Terapia Antimicrobiana Empírica Adecuada: SI _____ NO _____

Mortalidad: SI _____ NO _____

Anexo B. Escala de RIFLE

Categoría	Criterios de Filtrado Glomerular (FG)	Criterios de Flujo Urinario (FU)	
Riesgo	Creatinina incrementada x1,5 o FG disminuido > 25%	FU < 0,5ml/kg/h x 6 hr	Alta Sensibilidad
Injuria	Creatinina incrementada x2 o FG disminuido > 50%	FU < 0,5ml/kg/h x 12 hr	
			Alta Especificidad

Fallo	Creatinina incrementada x3 o FG disminuido > 75%	FU < 0,3ml/kg/h x 24 hr o Anuria x 12 hrs	
Loss (Pérdida)	IRA persistente = completa pérdida de la función renal > 4 semanas		
ESKD (IRC)	Insuficiencia Renal Estadio Terminal (> 3 meses)		

FG: Filtrado Glomerular

IRA: Insuficiencia Renal Aguda

ESKD (End Stage Kidney Disease): IRC (Insuficiencia Renal Estadio Terminal)

Bibliografía:

1. Bellomo R, Kellum JA, Mehta R, Palevsky PM, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative II: the Vicenza conference. Curr Opin Crit Care. 2002 Dec;8(6):505-8. [\[Medline\]](#)
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004 Aug;8(4):R204-12. Epub 2004 May 24. [\[Medline\]](#)

21. BIBLIOGRAFÍA