

Original

Alicia Hernández
Genoveva Yagüe
Elisa García Vázquez
Marina Simón
Laura Moreno Parrado
Manuel Canteras
Joaquín Gómez

Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017

Servicios de Medicina Interna-Infecciosas y Microbiología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca
Departamento de Medicina Interna, Microbiología y Bioestadística
Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

Article history

Received: 20 November 2017; Revision Requested: 12 December 2017; Revision Received: 13 December 2017; Accepted: 21 December 2017

RESUMEN

Introducción. *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los principales microorganismos causante de infecciones nosocomiales. En los últimos años están aumentando las resistencias a antimicrobianos y las infecciones producidas por estas cepas se han asociado a un aumento de la mortalidad. El objetivo de este trabajo es valorar su significación clínica y analizar los valores predictivos y pronósticos.

Métodos. Estudio prospectivo de casos y controles no emparejados realizado en 64 pacientes diagnosticados de infección nosocomial por *P. aeruginosa*, 32 de ellos por cepas sensibles y 32 por cepas multiresistentes incluido los carbapenémicos (MDR/XDR-C), ingresados en un hospital de tercer nivel. Se realizó un seguimiento hospitalario hasta el alta o fallecimiento y un control a los 30 días. Se analizaron variables clínico-epidemiológicas y microbiológicas.

Resultados. La incidencia de cepas MDR/XDR-C fue de 2,3 por 1000 ingresos. Diez de las cuales fueron productoras de metalo- β -lactamasa tipo VIM. Los factores predictivos asociados de forma independiente con MDR/XDR-C fueron: la estancia previa en UCI o Reanimación (OR 14,01; IC95% 2,105-93,297), la aparición tras >20 días de estancia (OR 29,826; IC 95% 4,783-185,997) y la leucocitosis (OR 10,0190; IC95% 1,842-56,369). En cambio, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los factores de gravedad clínica y la mortalidad en ambos grupos.

Conclusión. Los principales factores de riesgo asociados a infecciones por cepas MDR/XDR-C fueron la estancia previa en UCI o Reanimación, la aparición tras >20 días y la leucocitosis. La infección por cepas MDR/XDR-C no se asocia a un aumento de la mortalidad.

Palabras clave: nosocomial; *Pseudomonas*; resistencia; carbapenem; pronóstico.

Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* (carbapenems included): predictive and prognostic factors. A prospective study (2016-2017)

ABSTRACT

Introduction. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the major pathogens causing hospital-acquired infections. In recent years, antimicrobial resistance is increasing and multidrug resistant (MDR) and extremely drug resistant (XDR) isolates have been associated with an increase of mortality. The aim of this study is to assess the clinical significance and analyze predictors and prognostic factors.

Methods. Prospective case-control non-paired study involving 64 patients with *P. aeruginosa* nosocomial infection, 32 caused by susceptible *P. aeruginosa* and 32 by MDR/XDR including to carbapenems (XDR-C) strains, admitted at a third level hospital. The follow-up period was till hospital discharge or death and at 30 days after discharge. For all patients, clinical epidemiology and microbiological data were analyzed.

Results: The incidence of MDR/XDR-C strains was 2.3 per 1000 admissions. Ten of which were VIM metallo- β -lactamase-producing. Independent predictor factors associated with MDR/XDR-C infections were: previous ICU or Resuscitation unit admission (OR 14.01; IC 95% 2.105-93.297) appearance >20 days after admission (OR 29.826; IC 95% 4.783-185.997) and leukocytosis (OR 10.0190; IC 95% 1.842-56.369). However, there were not statistically significant differences in clinical severity or mortality between both groups.

Conclusion: the major risk factors associated with MDR/XDR-C infections were previous ICU or Resuscitation unit admission, appearance >20 days after admission and leukocytosis. MDR/XDR-C infections were not associated to increased mortality.

Key words: nosocomial; *Pseudomonas*; resistance; carbapenem; outcome.

Correspondencia:
Elisa García Vázquez
Servicios de MI-Infecciosas y Microbiología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca
E-mail: elisagarciaavazquez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es en la actualidad uno de los microorganismos de mayor impacto en las infecciones hospitalarias. Su frecuencia oscila según los países, España (10%) y EE.UU. (25%) [1,2]. Estas variaciones están asociadas al tipo de hospital, área geográfica, tipo de servicio, tipo de pacientes y patrón de uso de antibióticos, cambiante según la epidemiología de cada hospital. Asimismo, su mortalidad oscila entre 35%-70%, según la localización de las infecciones, pronóstico de la enfermedad de base, gravedad clínica inicial y también el tratamiento antibiótico empírico o dirigido no adecuado, de acuerdo con algunos estudios recogidos en la literatura y nuestra experiencia previa [3,4]. Por otra parte, en los últimos años, se ha añadido otro problema, el aumento de las resistencias bacterianas frente a todos los antipseudomónicos conocidos, incluidos los carbapenémicos con actividad frente a *Pseudomonas* spp. (imipenem, meropenem y doripenem). En estas resistencias intervienen, a veces de forma simultánea, diversos mecanismos: a) producción de carbapenemasas, b) alteración de las porinas y c) bombas de eflujo [5]. La lectura de los antibiogramas es compleja y se precisa de unificación de criterios y de una directa correlación clínico-microbiológica, ya que su correcta interpretación puede influir en el tratamiento y evolución hospitalaria de los pacientes [6]. Aunque existe controversia, algunos estudios encuentran que estas infecciones por cepas multiresistentes se asocian estadísticamente a una mayor mortalidad [7]. Como esta situación se está extendiendo por muchos hospitales hemos realizado un estudio prospectivo con los objetivos de valorar su significación clínica y analizar los factores predictivos y pronósticos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos estudiado de forma prospectiva los pacientes diagnosticados de infección nosocomial por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, ingresados en la Residencia General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, entre Octubre de 2016 y Abril de 2017. Todos los casos han sido evaluados por el mismo consultor clínico de infecciones en colaboración directa con Microbiología. Se han analizado de acuerdo con un protocolo preestablecido que incluía variables clínico-epidemiológicas y microbiológicas, junto con un seguimiento hospitalario hasta el alta o fallecimiento y con un control a los 30 días. Por cada caso de infección por cepas resistentes se eligió un control de infección por cepas sin resistencia a carbapenémico (PASC). Se trata por tanto de un estudio casos-contróles no emparejados.

Tipo de Hospital. El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca está dotado de 873 camas, de las cuales 600 corresponden a la Residencia General; atiende a una población aproximada de 426.661 personas, siendo hospital de referencia para toda la Región de Murcia en diversas especialidades médico-quirúrgicas, tales como Neurocirugía, Unidad de Quemados, Cirugía Cardiovascular y Unidad de Trasplante (médula ósea y órgano sólido). Durante el periodo del estudio ingresaron en la Residencia General del hospital 13.662 pacientes.

Estudio del paciente. Se registraron todos los antecedentes epidemiológicos significativos que acontecieron en las seis semanas previas al episodio de la infección, los procedimientos invasivos y manipulaciones a los que se había sometido el paciente, la cirugía previa, la estancia previa en UCI o en Unidad de Reanimación, los ingresos hospitalarios previos y el uso previo de antibióticos. Clasificamos a los pacientes según pronóstico de su enfermedad en base, siguiendo los criterios de MacCabe y Jackson [8] y el índice de comorbilidad de Charlson [9]. Para la gravedad clínica inicial se usaron los criterios de Winston [10] y el índice de Pitt [11]. La toma de antibióticos previos se definió como su administración en las seis semanas anteriores al episodio infeccioso. No se valoró el reingreso de los pacientes, que fueron seguidos solo hasta el alta o fallecimiento.

Estudio de la infección. En todos los pacientes se realizaron 2 hemocultivos y cultivos según topografía de la infección. De igual forma se realizaron estudios de laboratorio que incluyeron hemograma, bioquímica, pH venoso, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT), así como estudios radiológicos según indicación clínica. Los valores de estas pruebas complementarias de laboratorio se registraron en el momento del inicio del tratamiento antibiótico y durante su evolución de forma periódica cada semana. En cuanto a la clasificación atendiendo al foco de origen de las mismas, se siguen los criterios de Atlanta (CDC) [12]. En todos los pacientes se tomaron muestras para cultivo microbiológico de control semanal, según foco y tipo de infección.

Estudio microbiológico. Se estudiaron 32 aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos procedentes de diferentes pacientes ingresados en diferentes plantas del centro en el periodo de tiempo previamente indicado. De forma paralela se seleccionaron al azar 32 cepas no resistentes a carbapenémicos. Las muestras se procesaron siguiendo los protocolos habituales del Servicio de Microbiología y la identificación de la especie se realizó mediante pruebas fenotípicas y el sistema automatizado Vitek 2, con la tarjeta GN.

Estudio de la sensibilidad antibiótica. Los antibiogramas tradicionales se realizaron a partir de colonias aisladas al día siguiente en el sistema Vitek-2 (Bio-Merieux®) según normas del fabricante, emitiéndose el informe correspondiente 48 a 96 horas desde el momento de la extracción. Las lecturas de las CMI se realizaron de acuerdo con los criterios del CLSI, correspondientes a los siguientes agentes antipseudomónicos: imipenem, ceftazidima, cefepime, aztreonam, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam. En ausencia de puntos de corte del CLSI para ceftolozano/tazobactam, fueron aplicados los señalados por la FDA. La interpretación de los resultados se realizó por el sistema experto del instrumento siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* [13]. Cada una de las cepas analizadas se clasificaron como multiresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR) siguiendo los criterios de resistencia propuestos por Magiorakos et al [14]. MDR se define como la resistencia adquirida al menos a un agente en 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo fueron sensibles a uno o 2 antimicrobianos/familias se consideraron

con resistencia extrema, y las que fueron resistentes a todos los antimicrobianos testados se consideraron panresistentes. Se consideraron como casos las cepas de *P. aeruginosa* MDR o XDR con resistencia a carbapenémicos (PAMDR/XDR-C).

Detección fenotípica de carbapenemasas mediante Etest® MBL. La detección fenotípica de carbapenemasas se realizó utilizando tiras de Etest® MBL (AB Biodisk, Solna, Sweden) que contiene imipenem (IMP) más IMP-EDTA. Se inoculó una suspensión de la cepa a estudio en solución salina con una turbidez equivalente a un 0,5 de la escala de McFarland en MH2 y MHE. Se aplicó la tira de Etest® MBL sobre el agar. Se incubaron las placas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 16-20 horas y se leyeron los valores de CMI de IMP e IMP-EDTA. La reducción de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del IMP en tres veces o más en presencia del EDTA con respecto a imipenem solo se consideró indicativo de la presencia de metalo- β -lactamasas (MBLs) [15].

Detección genotípica. Se realizó la detección de MBLs mediante PCR a tiempo real con la técnica Xpert® Carba-R (GeneXpert, Cepheid). Esta técnica de diagnóstico cualitativo permite la detección y la diferenciación rápida de las secuencias de los genes que codifican las carbapenemasas: KPC, NDM, VIM, IMP-1 y OXA-48.

Estudios de los factores predictivos asociados a PAMDR/XDR-C. Se realizó un estudio casos-contróles no apareados en el que los casos eran los 32 enfermos con aislamiento de cepas PAMDR/XDR-C y los controles enfermos con infección del mismo foco y en la misma área de hospitalización pero con aislamiento de cepas sensibles a todos los antipseudomónicos, en proporción de 1:1.

Factores pronósticos asociados a mortalidad. De igual forma hemos analizado conjuntamente, ambos grupos de pacientes, evaluando los factores asociados a la mortalidad atribuible. Se consideró *exitus vitae* atribuible cuando el paciente fallecía durante la fase activa de la infección y no atribuible cuando lo hacía por una causa distinta de la infección. El seguimiento se hizo hasta 30 días post-alta.

Análisis estadístico. Para el análisis de factores predictivos de resistencia a carbapenémicos hemos realizado un estudio de casos-contróles, con un análisis bivariado y multivariado de factores de riesgo asociados a resistencia a carbapenémicos. Para el estudio de factores pronósticos hemos realizado un estudio bivariado en el que la variable dependiente era fallecimiento; para el análisis multivariado se ha realizado una regresión logística en la que se valoraban las variables significativas en el análisis bivariado y aquellas que no siéndolo se consideraron clínicamente relevantes.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio la incidencia de cepas de PAMDR/XDR-C fue de 2,3 por 1000 ingresos. Las características demográficas, epidemiológicas, clínicas y evolutivas de ambas series de pacientes con infecciones por PAMDR/XDR-C y PASC, están reseñadas en la tabla 1, destacando que los pacientes con cepas más resistentes asociaban mayor comorbili-

dad, y también una mayor frecuencia de administración previa de antimicrobianos, instrumentalización y procedimientos quirúrgicos.

Como factores predictivos asociados de forma independiente con PAMDR/XDR-C, encontramos: estancia previa en UCI/Reanimación (OR 14,015; IC95% 2,105-93,297), aparición tras > 20 días de estancia (OR 29,826; IC95% 4,783-185,997) y leucocitosis >12.000 (OR 10,190; IC95% 1,842-56,369). Como factores pronósticos asociados a mortalidad, en el estudio bivariante analizamos todos los factores de gravedad clínica, pero ninguno resultó significativo en el análisis multivariado; tampoco encontramos diferencias en la mortalidad entre el grupo PAMDR/XDR-C (25%) y el grupo PASC (21,8%) (tabla 2).

De los 32 aislados de PAMDR/XDR-C, 22 fueron consideradas como MDR y 10 como XRD, según la clasificación de Magiorakos. Diez aislamientos clínicos fueron productores de MBLs y todas fueron caracterizadas mediante técnicas genotípicas como tipo VIM. Los porcentajes de resistencia al resto de antibióticos antipseudomónicos fueron los siguientes: piperacilina/tazobactam, 90,6%; ceftazidima, 71,9%; cefepime, 68,7%; aztreonam, 84,4%; gentamicina, 81,2%; tobramicina, 78,1%; amikacina 34,4%; y ciprofloxacino, 84,4%. Ninguno de los aislamientos fue resistente a colistina. Las 32 cepas de *P. aeruginosa* del grupo control fueron sensibles a todos los fármacos antipseudomónicos testados.

DISCUSIÓN

La incidencia de PAMDR/XDR-C es de 2,3 casos por cada 1.000 pacientes hospitalizados, encontrando que la estancia previa en UCI o Reanimación (OR 14,015), estancia hospitalaria > 20 días (OR 29,896) y leucocitosis >12.000 (OR 10,190), son los factores predictivos asociados de forma independiente con infección por PAMDR/XDR-C. Estos resultados son semejantes a los reseñados en otro estudio retrospectivo pero con una mayor casuística [16]. Así, podemos observar que la estancia previa en UCI es un factor casi determinante. En nuestro hospital la estancia previa en Reanimación tiene una influencia similar, ya que los pacientes son todos quirúrgicos, de alta gravedad y lógicamente precisan de estar ingresados más tiempo en esta unidad. Este hallazgo de valor universal, traduce la necesidad de realizar estudios periódicos de la ecología de estas áreas con paciente de críticos y de alto riesgo, así como de la flora ambiental y de colonización de los pacientes en estas áreas de UCI y Reanimación. En este sentido la optimización de las medidas de prevención de infecciones nosocomiales en estas áreas, debe ser un objetivo prioritario, ya que en estudios anteriores, encontramos que el mayor y mejor cumplimiento del lavado de manos, se asociaba de forma independiente con una disminución del desarrollo de infecciones nosocomiales en UCI de un hospital universitario [17].

La estancia larga hospitalaria, en un meta análisis reciente [5] también figura como un factor importante, si bien, en nuestro estudio es el factor de mayor impacto en su sospecha diagnóstica (OR= 29,896). Además el criterio de larga estancia

Tabla 1 Características demográficas, clínico-epidemiológicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes.			
CARACTERÍSTICAS	PAMDR/XDR-C (N=32)	PASC (N=32)	p
Edad media (años)	66,53	56,22	ns
Sexo			
Hombres	26	26	ns
Mujeres	6	6	
Día medio de aparición	33,77	8,75	<0,0001
Servicios quirúrgicos	19	16	ns
Enfermedad de base			
Diabetes mellitus	10	12	
Hipertensión	17	11	
Neoplasia	17	14	ns
IRC	9	3	
Trasplante renal	5	0	
Uropatía obstructiva	5	2	
McCabe			
I+II	28	25	ns
III	4	7	
Charlson ≥ 3	23	13	<0,01
Estancia previa UCI/Reanimación	23	10	<0,0001
Cirugía previa	24	17	<0,03
Manipulaciones	29	22	<0,03
Uso previo de antibióticos	32	22	<0,01
Gravedad clínica inicial			
Winston 1+2	23	10	<0,006
Winston 3	9	22	
Índice de Pitt ≥ 3	7	4	ns
Focos de Infección			
Respiratorio	11	11	
Urinario	7	7	
Heridas quirúrgicas-abscesos	7	8	
Catéter Venoso Central	2	1	
Bacteriemia Primaria	5	5	
Con Sepsis	12	13	
Con shock séptico	4	3	ns
Tipo de muestras			
Respiratorias	11	11	
Orina	7	7	ns
Heridas-abscesos	7	8	
Punta CVC	2	1	
Hemocultivos	5	5	
Aislamiento polimicrobiano	13	12	ns
Evolución			
Curación	23	20	
Fracaso terapéutico	9	12	
Exitus vitae	8	7	ns

Tabla 1 Características demográficas, clínico-epidemiológicas, evolutivas y de tratamiento de los pacientes. (cont.)			
CARACTERÍSTICAS	PAMDR/XDR-C (N=32)	PASC (N=32)	p
Relacionado	6	3	
No relacionado	2	4	
Recidiva	1	5	
Tratamiento			
Adecuado	26	22	
No adecuado-no tratamiento	6	10	ns
Antibiótico usado			
Colistina	16	0	
Cefepima-ceftazidima	8	5	
Ceftolozano	2	0	
Piperacilina-tazobactam	0	7	
Ciprofloxacino	0	6	
Meropenem	0	4	
Duración del tratamiento			
<10 días	10	14	ns
10-15 días	22	18	
Estancia hospitalaria media	55,59	22,31	<0,001
Leucocitos media	14.267	10.769	0,014
PCR media	11,57	7,8	ns
PCT media	1,7	0,3	ns

no está bien definido en el meta análisis, dado que se trata de diferentes hospitales y grupos de estudio y pacientes. Nuestro criterio estadísticamente asociado de forma independiente era una estancia media superior a 20 días, lo cual tiene gran repercusión tanto en factor positivo o negativo de sospecha diagnóstica y por ende de repercusión terapéutica, dada su enorme dificultad. En estudios anteriores [3,4] y actualmente, PASC de adquisición nosocomial, se observa en estancias < 20 días, lo cual permite facilitar su diferencia diagnóstica con *P. aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémico.

En relación con el uso previo de antibióticos, en nuestra experiencia encontramos que el uso previo de fluoroquinolonas y piperacilina/tazobactam, se asociaron con su desarrollo. De igual forma también fue observado por Peña et al [18] y Kuan-Yin Lin et al [16] en relación con el uso previo de fluoroquinolonas, en probable relación con facilitación de diversos mecanismos de resistencia como es conocido que sucede en *P. aeruginosa* resistente a carbapenémico. Sin embargo, Voor et al [7], estudiaron 1.662 artículos, 53 que incluían una revisión sistemática y 38 estudios aleatorizados, evaluando el uso previo de antibióticos, incluidos fluoroquinolonas, vancomicina y otros agentes, siendo especialmente el uso previo de un carbapenémico de amplio espectro el factor que se asoció a la presencia de resistencias (OR: 7,09). No obstante, cuando se realizaba un meta-análisis acumulativo, el consumo de carbapenémico se mostró muy estable y en ese periodo, el principal factor observado fue la presencia de cuerpos extraños-implantes (prótesis, DAI, MCP etc). Por todo ello se estimaba

Variables	Exitus vitae	Curación	p
MacCabe			
I	8	3	
II	11	31	
III	2	9	<0,007
Winston			
I-II	14	18	
III	7	24	<0,006
Pitt			
<3	11	42	
>3	10	1	<0,0006
Shock			
Si	7	0	
No	14	43	<0,0003
PAMDR/XDR-C			
Si	8	23	ns
No	7	20	

la importancia que tenía el desescalamiento precoz del tratamiento antibiótico empírico con un carbapenémico de amplio espectro, así como un mejor uso y cuidado de estos implantes médicos. En nuestro análisis no encontramos esta influencia significativa del uso previo de un carbapenémico, pudiendo explicarse estas diferencias, por los diferentes tipos de estudio, el nuestro prospectivo, (no pacientes de UCI y periodo de tiempo limitado a 6 meses), hospitales de distintas características, pacientes, tipos de infección y especialmente por los cambios en los patrones de uso de antibióticos empíricos en cada hospital.

Así en nuestro centro, el antibiótico de mayor consumo era piperacilina/tazobactam, que encontramos asociada a su mayor frecuencia de PAMDR/XDR-C en estudio comparativo prospectivo frente a otro grupo semejante de infecciones graves por *P. aeruginosa* sensible a un carbapenémico. Estos resultados posiblemente están relacionados con el gran número de mecanismos de resistencia que tienen estos microorganismos, su complejidad, polimorfismo con alto porcentaje de integrones, que son diferentes en cada hospital o país [19]. En estos casos el uso previo del grupo de antibióticos más utilizados, pueden favorecer la alta prevalencia de mutaciones que tiene *P. aeruginosa* con una mayor frecuencia de desarrollar resistencias frente a β -lactámicos y fluoroquinolonas. Por el contrario, Sole et al [20], han podido observar en paciente ingresados en UCI entre 2006-2008 en el hospital Clínico de Barcelona, que en los casos con infecciones por *P. aeruginosa* multiresistentes, el uso previo de meropenem se asoció de forma significativa con cepas que tenían un incremento 4 ve-

ces mayor de CMI frente a meropenem, pudiendo encontrarse que en esos casos los principales mecanismos de resistencia era las alteraciones de las porinas, pérdida de OprD (56%) y sobreexpresión MexB (44%). El uso previo de ceftazidima se asoció con un incremento 4 veces mayor de CMI de *P. aeruginosa* frente a dicho agente, así como frente a piperacilina + tazobactam. Sin embargo, el uso previo de piperacilina/tazobactam no se encontró asociado con un incremento 4 veces mayor de la CMI frente a ceftazidima. El mecanismo de resistencia en los casos de uso previo de ceftazidima es por eflujo, sobreexpresión MexB, pero no tiene asociación con la hiperproducción de AmpC. No se encontró relación entre el uso previo de piperacilina/tazobactam y la adquisición de sobreexpresión de MexB o aumento de la producción de AmpC. Esto último puede deberse a la limitada actividad de tazobactam frente a esta clase de β -lactamasas y la gran actividad de la combinación de piperacilina con tazobactam en deprimir a las mutantes. El bajo potencial de esta combinación, frente al alto de las cefalosporinas, de seleccionar AmpC, se ha demostrado en pacientes con bacteriemia por *Enterobacter* spp., pero no ha sido notificado en los pacientes con *P. aeruginosa*. Los casos con cepas que han desarrollado hiperexpresión de MexB, también habían recibido previamente meropenem, de ahí la gran dificultad que tenemos para valorar el impacto clínico de cada antimicrobiano. Estos datos ponen de manifiesto, que la pérdida de OprD y las mutaciones QRDR, son los principales mecanismos relacionados con el uso previo de un carbapenémico de amplio espectro y fluoroquinolonas. En nuestro hospital, a diferencia de los que sucede en Barcelona, no podemos utilizar como tratamiento empírico de estas infecciones la combinación de piperacilina/tazobactam junto con amikacina, sugerida por estos autores, dado que el mayor consumo de piperacilina/tazobactam probablemente induce una mayor elevación de las CMI frente a dicho agente, teniéndose que valorar en cada centro, los protocolos de tratamiento empírico, según epidemiología, factores predictivos y patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* globalmente y según las áreas. Por último en relación con cefepime, su resistencia es por mecanismo de eflujo, sobreexpresión de MexB y MexY, mostrando en el estudio reseñado un descenso de su actividad (67%), semejante a lo encontrado en nuestra experiencia.

P. aeruginosa resistente a un carbapenémico representa un reto para los clínicos de infecciones, ya que se ha producido una diseminación por todo el mundo, con diferencias geográficas. Así un estudio europeo de 2009 [21], muestra una incidencia del 25,6%, mientras que en otro español del 2012 [22], es del 16,4%, encontrando multiresistencia en el 10,8%. Los mecanismos intrínsecos son los más frecuentes de PAMDR/XDR-C en Europa, encontrando las alteraciones de las porinas como la pérdida de OprD en 94,9% de PAMDR/XDR-C, seguido de AmpC (44,4%) y los mecanismos de eflujo MexAB-OprM en el 20,1%. Cuando se trata de PASC, es más prevalente el mecanismo de eflujo MexAB-OprM y en menor grado OprD. Sin embargo, el problema fundamental radica en la producción de MBLs, que en el estudio europeo llegan al 20% (106/529), siendo el VIM-2 su principal gen, constatando un incremento

entre los años 2009(13,4%) al 2011(30,6%). En España aunque el problema se considera de menor relevancia, en algunas regiones como Logroño y Zaragoza, entre los años 2008-2010, se han detectado MBLs, 49% (43/ 89 cepas), con una elevada tasa de clase I de integrones (75%), que puede explicar su mayor tendencia a la diseminación y dificultar su control. Sin embargo, en una publicación más reciente, en Logroño no se han detectado aislamientos de MBLs [19]. En nuestra cohorte solo hemos encontrado 10 casos de 32 con producción de MBLs tipo VIM, en los cuales todos los β -lactámicos incluidos ceftolozano, eran resistentes. Todos los aislados eran sensibles a colistina y amikacina, pero en los focos pulmonares no pueden darse como único agente terapéutico, ya que en un estudio histórico [3], encontramos que todos los pacientes con bacteriemias por *P. aeruginosa* de foco pulmonar tratados con aminoglucósidos como único agente activo, eran exitus, lo cual traduce la enorme necesidad como indicaba el Dr. Gerard Bodey (comentario personal) de encontrar el agente β -lactámico de mayor actividad antipseudomonas en cada hospital para obtener los mejores resultados, especialmente cuando se utilizan en combinación con aminoglucósidos, de acuerdo con nuestra experiencia anterior en bacteriemias por *P. aeruginosa* [4].

Estos datos ponen de manifiesto su gran variabilidad, que también abarca a las diferencias de sensibilidad en cada área y además, los diferentes criterios acordados sobre el punto de corte para cada familia de antibióticos, lo que implica un gran problema ya que se han descrito discordancias, especialmente con algunos agentes β -lactámicos, como aztreonam, lo cual dificulta su mejor valoración microbiológica. Todo ello, supone una influencia del 25% en los cambios del tratamiento antibiótico, lo cual es de gran repercusión en la evolución del proceso infeccioso grave por PAMDR/XDR-C especialmente en los pacientes inmunodeprimidos [6].

En cuanto a la mortalidad, no encontramos en nuestra serie diferencias significativas entre PAMDR/XDR-C (25%) y PASC (21,8%), asociado estadísticamente de forma independiente con McCabe I, Pitt $O>3$, no influyendo el tipo de tratamiento antibiótico utilizado. Por el contrario, Nathwani et al [7], en un meta análisis retrospectivo, encuentran que de 23 estudios analizados, 7.881 tenían infecciones por PASC, 1.653 con PA resistente a un solo agente, 559 PAMDR/XDR-C y 387 sin infecciones por *P. aeruginosa*. La mortalidad en PAMDR/XDR-C fue del 34% frente al 22% en la cohorte sensible. Si bien, cuando se ajusta el metaanálisis de siete estudios, no se encuentra diferencias significativas de mayor mortalidad en PAMDR/XDR-C comparado con PASC. Las limitaciones son el tipo de estudio retrospectivo, heterogeneidad de los pacientes e infecciones en cada hospital y las definiciones de PAMDR/XDR-C, precisando de una cohorte homogénea y prospectiva como sucede en nuestra limitada experiencia. Por otra parte, Jeong et al [23], encuentran la producción de biofilm de estas infecciones graves como factor predictivo de mortalidad junto la gravedad de la enfermedad de base, como hemos observado en nuestro análisis, junto con la alta gravedad clínica inicial. De igual forma, Buehrle et al [24], en un estudio de 37 pacientes con bacteriemias por PAMDR/XDR-C, encuentran la alta gra-

vedad clínica inicial (Pitt \Rightarrow 3), junto con el tratamiento antibiótico adecuado tardío, como factores predictivos de mortalidad y fallo microbiológico. Micek et al [25], en un estudio retrospectivo multicéntrico de 740 pacientes con neumonías nosocomiales por *P. aeruginosa*, 226(30,5%) son PAMDR/XDR-C, encontrando que la MDR-C, junto con fallo cardiaco, edad avanzada, ventilación mecánica y bacteriemia eran factores independientes asociados a mayor mortalidad, lo cual puede estar justificado al tratarse de pacientes ingresados en su gran mayoría en UCI, que agrava su pronóstico. Sin embargo y como expresión de la gran heterogeneidad que tienen estas infecciones, Troyano et al [26], en un estudio de 401 paciente con EPOC, 54 (13%) tenían cultivos de esputo positivos para *P. aeruginosa*, encontrando que los pacientes que tenían PASC evolucionaban a los 30 y 90 días con mayor frecuencia al exitus que PAMDR/XDR-C (OR=13,53 OR=7,09). Estas diferencias pueden ser multifactoriales y de todos los factores, la alta virulencia de *P. aeruginosa* favorece la producción de infecciones graves agudas que se asocian con mayor mortalidad, especialmente en estos pacientes con EPOC y bronquiectasias.

En relación con el tratamiento antibiótico utilizado en nuestro hospital, como en otras series [5,16,18] era colistina el más utilizado, siendo de buena eficacia en focos urinarios y partes blandas y limitada o mala en foco abdominal y pulmonar. En dos casos de foco pulmonar utilizamos ceftolozano 1g/8h en combinación con colistina en nebulizaciones (1 millón cada 8 horas), obteniendo su erradicación, si bien en un paciente con neoplasia diseminada se produjo recidiva clínica, y el fallecimiento posterior con cultivos seriados de aspirado bronquial negativos. Estos resultados preliminares son semejantes a los obtenidos en una muy reciente publicación de casos con tratamiento de rescate en infecciones pulmonares graves [27]. Ceftolozano es una cefalosporina moderna de cuarta generación con elevada actividad frente a *P. aeruginosa*, incluidas las cepas resistentes a imipenem, así como frente a resistencia asociada a alteraciones de las porinas o mecanismos de flujo, pero no es activa frente a MBLs tipo B. Ofrece altas concentraciones plasmáticas y tisulares con una vida media de 2,6 h que permite su utilización cada 8 horas [28].

En resumen, podemos señalar, que las infecciones graves por PAMDR/XDR-C son aún poco frecuentes en nuestro medio, presentando variaciones clínico-epidemiológicas y cambios de sensibilidad, según las áreas geográficas, tipo de hospital y patrones de uso de tratamiento antibiótico empírico. El conocimiento de los factores predictivos y pronóstico es de la mayor importancia en el enfoque clínico de los pacientes con infecciones nosocomiales multiresistentes, teniendo en cuenta el antecedente de colonización o infección previa por dicho microorganismo multiresistente, ya que es de gran impacto en la clínica al ser factor predictivo condicionante de tratamiento empírico inadecuado de forma estadísticamente significativa [29]. Se precisan de controles periódicos de las infecciones nosocomiales multiresistentes y sus sensibilidades para realizar una selección pormenorizada de los nuevos agentes y así evitar el aumento de sus resistencias.

Como corolario final, podemos decir que el paciente falle-

ce con mayor frecuencia, fuera del periodo activo de la infección, con el microorganismo, pero solamente en un porcentaje bajo de casos la infección multiresistente mata al paciente. El mal pronóstico de la enfermedad de base y la situación de alta gravedad clínica inicial, siguen siendo los principales factores pronóstico de las infecciones graves.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFIA

- Vaqué J, Otañal JJ y grupo de trabajo EPINE. . Evolución 1990-2016 y Resumen de 2016. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
- Bodey GP, Jadeja L, Elting L *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985; 145: 1621-1629. PMID: 3927867
- Gómez J, Casas I, Ruiz J, Campillo V, Moldenaewer F, Palazon D, Montoya J. Bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital general. Enf Inf Microbiol Clin 1988; 6: 460-463.
- Gómez J, Alcantara M, Simarro E, Martínez B, Ruiz Gómez J, Guerra B, Herreo JA, Canteras M, Valdes M. Bacteriemias por *P. aeruginosa*: análisis de los factores pronóstico. Estudio prospectivo 1992-1998. Rev Clin Esp 2004; 204: 452-456. PMID: 15388018
- Voor "in t holt" AF, Severin JE, Lessafre EMEH, Vos MC. A Systematic Review an Meta-Analysis show thgat carbapenem use and Medicals Devices Are the Leading Risk Factors for *Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Ag Chemother 2014; 58: 2626-2637. PMID:24550343
- Juan C, Conejo MC, Tormo N, Gimeno C, Pascual A, Oliver A. Challenges for accurate susceptibility testing, detection and interpretation o b-lactam resistance phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa*: results from a Spanish multicentre study. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 619-630. PMID:23143898
- Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital- acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2014; 3: 32-46. PMID:25371812
- McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. Etiology and ecology. Arch Intern Med 1962; 110: 847-855.
- Charlson ME, Pompei P, Alex KL, MacKenzie CR. A new method of clasifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-383. PMID:3558716
- Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. Am J Med 1980; 69: 255-261. PMID:6447455
- Peterson DL, KoWCh, Gottbert AV, Mohopatra S, Casellas JM, Goo-senss H, et.al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended spectrum b-lactamase production in nosocomial infections. Ann Intern Med 2004; 140: 26-32. PMID:14706969
- Garnes JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16: 128-40. PMID:2841893
- Clinical and Laboratory Standart Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty- third international supplement. Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI 2015.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012, 18:268-81. PMID:21793988
- Oviaño M, Sparbier K, Barba MªJ, Kostrzewa, Bou G. Univerdsal protocol for the rapid automated detection of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli directly from blood cultures by matrix-assisted laser desorption/ionisation time- of- flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). Int J Antimicrob Agents 2016; 48: 655-660. PMID:27836381
- Yin-Lin K, Lauderdale TL, Tay Wang J, Chwen Chang S. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. J Microbiol Immunol Infect 2016; 49: 52-59. PMID:24662016
- García-Vázquez E, Murcia-Payá J, M. Canteras, J. Gómez. Influence of a hygiene promotion programme on infection control in an intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 894-900. PMID:21040160
- Peña C, Suarez C, Tubau F, Dominguez A, Sora M, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*: factor influencing mulydrug-resistant adquisition in non-critically patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 519-522. PMID:18949495
- Estepa V, Rojo-Bezares B, Azcona-Gutierrez JM, Olarte I, Torres C, Saenz Y. Characterisation of carbapenem-resistance mechanisms in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a Spanish hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin 2017; 35: 141-147. PMID:26869071
- Sole M, Fabregas A, Cobos-Trigueros N, Zamorano L, Ferrer-Navarro L, Balleste-Delpierre Cl, Reustle A, Castro P, Nicolas JM, Oliver A, Martinez JA, Vila J. In vivo evolution of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolates from patients admitted to an intensive care unit: mechanisms of resistance and antimicrobial exposure. J Antimicrob Chemother 2015;70:3004-3013. PMID:26260130
- Castanheira M, Deshpande LM, Costello A, Davies TA, Jones RN. Epidemiology and carbapenem resistant mechanisms of carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* collected during 2009-11 in 14 European and Mediterranean countries. J Antimi-

- cro Chemother 2014; 69: 1804- 1814. PMID:24603963
22. Rojo-Bezares B, Estepa V, Cebollado R, De toro M, Somalo S, Seral Cr, Castillo FJ, Torres C, Saenz Y. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* strain from a Spanish hospital: Characterization of metallo-beta-lactamases, porin OprD and integron. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 405-414. PMID:24594145
 23. 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: 130-135. PMID:25112900
 24. Buehrle DJ, Shields RK, Clarke LLG, Potosky BA, Clancy CJ, Nguyen MH. *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Risk factors for mortality and microbiology treatment failure. *Antimicrob Ag Chemother* 2017; 61: pii: 1 e01243-16. PMID:27821456
 25. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chem C, Rello J, Chastre J, Antonelli M, Welte T, Clair B, Ostermann H, Calbo E, Torres A, Menichetti F, Schramm GE, Menon V. An International multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Critical Care* 2015; 19:219-226. PMID:25944081
 26. Rodrigo-Troyano AR, Suarez-Cuartin G, Peiro M, Barril S, Castillo D, Sanchez-Reus F, Plaza V, Restrepo MI, Chalmers JD, Sibila O. *Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcome in hospitalized exacerbations of COPD. *Respirology* 2016; 21: 1235-1242. PMID:27325555
 27. Caston JJ, De la Torre A, Ruiz-Camps I, Sorli ML, Torres V, Torre Cisneros J. Salvage therapy with ceftolozane-tazobactam for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Ag Chemother* 2017; 61: pii: e02136-16. PMID:27956431
 28. Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM, Canton R, the CENIT Study Group. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 502-510. PMID:26315199
 29. Picot-Guéraud R, Batailler P, Caspar Y, Hennebique A, Mallaret MR. Bacteremia caused by multidrug-resistant bacteria in a French university hospital center: 3 years collection. *Am J Infect Control* 2015; 43: 960-964. PMID:26082260