



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

Hernando Javier Knobel Freud, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i **Juan Pablo Horcajada Gallego**, Professor Associat de la Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida de la Universitat Pompeu Fabra,

FEM CONSTAR,

Que la Tesi Doctoral titulada: "*Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: aspectos epidemiològics, clínics y terapéuticos", presentada per la llicenciada **María Milagro Montero** i dirigida per nosaltres, representa una aportació rellevant al tema i reuneix mèrits suficients per a ser presentada i defensada davant del Tribunal corresponent.

I perquè així consti, signem la present, a Barcelona, nou de novembre de dos mil dotze

Dr. Hernando Javier Knobel Freud

Director

Dr. Juan Pablo Horcajada Gallego

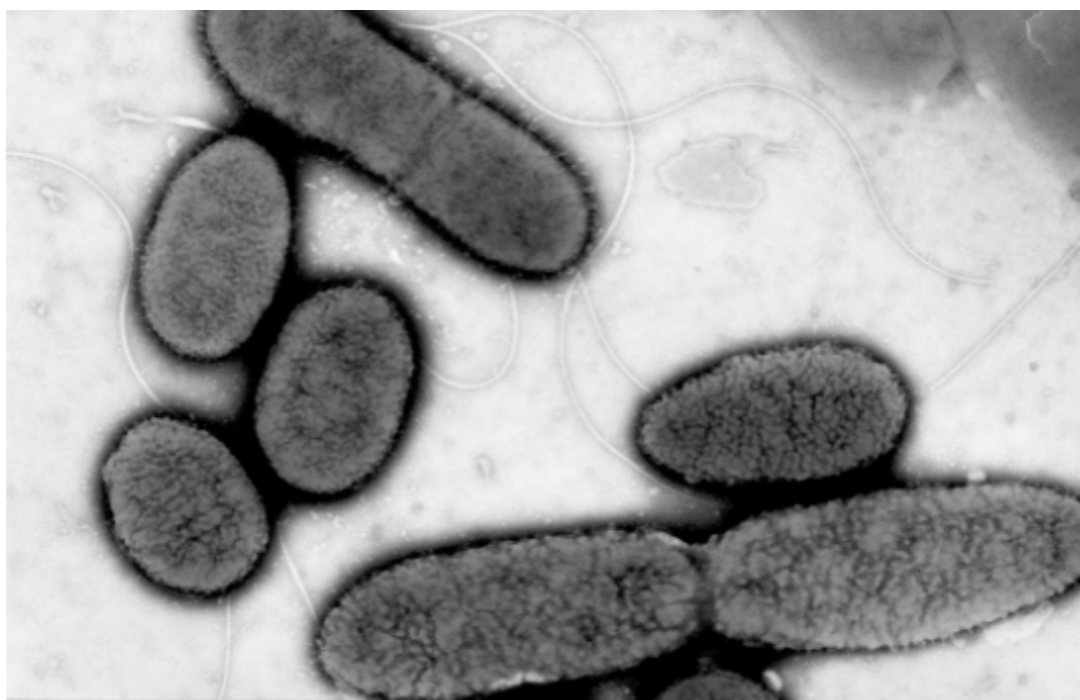
Co-Director

María Milagro Montero

Doctoranda

María Milagro Montero

“*Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos”



Tesis Doctoral

Director: Dr. Hernando Knobel

Co-director: Dr. Juan Pablo Horcajada Gallego

Universidad Autónoma de Barcelona-Departamento de Medicina

Año 2012



Medicina Interna e
Infecciosa



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a la vida por permitirme hacer lo que me hace feliz...ser medico.

A mi pequeña familia, Martina y Augusto por formar un equipo y acompañarme en cada decisión y objetivo, gracias a ustedes esto no hubiera sido posible...Los amo.

A mis padres y hermanos Caco, Lauri y Juanchu por quererme tanto.

A mi tía Nuri y Mi abuela "Mamina" por protegerme desde arriba.

A Hernando Knobel, mi mentor, mi referente.

A Ana Guelar, por que la adoro.

A Juan Pablo Horcajada, por su energía y su entusiasmo y su pasión por lo que hace.

A mi Tere Carbonell querida del alma, por su incondicionalidad.

A Roser Terradas ,Concha Segura y Virginia Plasencia por soportar mi pesadez!

Al doctor Saballs por su ejemplo.

Al Hospital del Mar, y su gente que hace 12 años son mi segunda familia.

INDICE

1.	ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS	5
2.	INTRODUCCIÓN	8
2.1	. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - microbiología-clínica	9
2.2	.Mecanismos de resistencia	13
2.3	.Concepto de Multiresistencia-Datos epidemiológicos	17
2.4	.Factores de riesgo de adquisición de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente	20
2.5	.Opciones terapéuticas- Las polimixinas	23
2.6	. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y coste hospitalario	25
2.7	. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el Hospital del Mar	26
3.	OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	33
4.	OBJETIVOS, METODOLOGÍA, RESULTADOS Y DISCUSIÓN POR ARTÍCULOS	35
4.1.	Primer Artículo: Mortalidad en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Infeccionados por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Multiresistente Estudio caso-control	36
4.2.	Segundo Artículo Efectividad y seguridad de Colistina para el tratamiento de Infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Multiresistente	42
4.3.	Tercer Artículo Factores de riesgo para la adquisición de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente. Impacto del uso de antibiótico. Doble caso control	52
5.	DISCUSIÓN	58
6.	CONCLUSIONES	64
7.	COPIA DE LAS PUBLICACIONES	67
7.1.	<u>Primer Artículo</u> “Mortality of COPD Patients Infected with Multi-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : A Case and Control Study”	68
7.2.	<u>Segundo Artículo</u> “Effectiveness and Safety Colistin for the treatment of Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infections”	73

7.3. <u>Tercer Artículo</u> “Risk factors for multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study”	79
8. INVESTIGACIONES POSTERIORES	85
9. BIBLIOGRAFÍA	93

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ADVP:	Adicción a drogas por vía parenteral
BGN:	Bacilo gramnegativo
BLEE:	Betalactamasas de espectro extendido
BQ:	Bronquiectasias
CDC:	The centers of Disease Control and Prevention
CMI:	Concentración inhibitoria mínima
CMS:	Colistimetato sódico
CORPA:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a la colistina
DDD:	Defined daily dose
EARS-NET:	The european antimicrobial resistance surveillance network
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERV:	<i>Enterococcus</i> resistente a la vancomicina
EV:	Endovenosa
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FG:	Filtrado glomerular
FQ:	Fibrosis quística
FR:	Factor de riesgo
HPLC:	Cromatografía líquida de alta resolución
IC 95%:	Intervalo de confianza del 95%
ICAAC:	<i>Conferencia Intercientífica Sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia</i>
IDSA:	Infectious Diseases Society of America

IDSA:	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América
IECAS:	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
IRC:	Insuficiencia renal Crónica
MBL:	Métalo-beta-lactamasas
MU:	Millones de unidades
NAVM:	Neumonía asociada a la ventilación mecánica
OMP:	Proteínas de membrana externa
OMS:	Organización mundial de la salud
ORL:	Otorrinolaringología
PA:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAB:	Bacteriemia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAMR:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente
PAN:	No aislamiento de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAS:	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible
PD:	Farmacodinamia
PK:	Farmacocinética
REIPI:	Red Española de Investigación de Patología Infecciosa
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
SIDA:	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC:	Sistema nervioso central
SNP:	Sistema nervioso periférico
SPSS:	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SPSS: *Statistical Package for Social Sciences*

UCI: Unidad de cuidados Intensivos

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

2. INTRODUCCIÓN

2.1 *Pseudomonas aeruginosa*, microbiología y clínica

La *Pseudomonas aeruginosa* (PA) es el principal patógeno de la familia *Pseudomonadaceae* y se identifica por ser un bacilo gramnegativo ligeramente curvado que crece mejor en aerobiosis, es muy versátil nutritivamente y no fermenta hidratos de carbono pero produce ácido a partir de azúcares como la glucosa, fructosa y lactosa o sacarosa. Etimológicamente, “*Pseudomonas*” significa “falsa unidad”, del griego “*pseudo*”, que significa “falso”, y “*monas*”, que significa “unidad simple”. El nombre fue usado inicialmente en la historia de la microbiología como sinónimo de gérmenes; *aeruginosa* que significa “el color del cobre oxidado”, reflejando el característico color azul verdoso que presentan las colonias en los cultivos de *Pseudomonas aeruginosa*.¹ Este típico color verdoso observado en muchas cepas proviene de la producción de pigmentos fluorescentes como la pioverdina (pigmento amarillo verdoso) (figura 1) o la piocianina (pigmento azul hidrosoluble) y con menor frecuencia producen piorrubina (pigmento rojo) o piomelanina (marrón negruzco).² La mayoría de las cepas presentan también un olor característico similar a la uva o a una fruta madura.

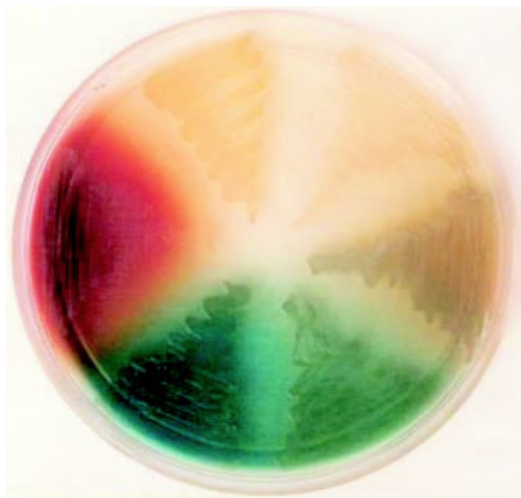


Figura 1



Figura 2

En relación a la morfología de las colonias puede ser variada y generalmente pigmentadas, se encuentran las típicas colonias que se extienden en la placa con un brillo metálico y con un aspecto gelatinoso, viscoso especialmente en zonas de mayor crecimiento y las variantes de colonias con morfotipo enano, coliforme y mucoide frecuentes de observar en vías respiratorias y en pacientes con fibrosis quística (FQ) (figura 2). Desde el punto de vista de la ultraestructura, la *Pseudomonas aeruginosa* produce un flagelo polar único

aunque en algunas ocasiones se han aislado con dos o tres flagelos y muchas fimbrias o pili en la superficie celular y prácticamente todas las cepas presentan genes para la producción de un polisacárido extracelular (capsula exopolisacarida) y que en exceso es la base del fenotipo de las colonias mucosas en los pacientes con FQ, Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica (EPOC) o de las colonias aisladas los catéteres urinarios. Posee además una compleja membrana externa típica de las bacterias gramnegativas que contiene una gran selección de proteínas de membrana externa (OMP) con funciones esenciales para el crecimiento y metabolismo celular. Esta estructura limita enormemente el paso de nutrientes y de otros componentes como los antimicrobianos y le confiere una gran capacidad para defenderse.

Esta capacidad para defenderse generada por el gran número de factores de virulencia estructurales (capsula exopolisacarida, adhesinas, *pili*, pigmentos difusibles, endotoxinas) y toxigénicos (exotoxinas A, S y T) como enzimáticos (elastasa, proteasa alcalina, ramnolipido, forfolipasa C) explica en gran parte que la *Pseudomonas aeruginosa* pueda causar una amplia variedad de infecciones. Estos factores de virulencia bacteriana que contribuyen en el proceso patológico asociado a la infección por *Pseudomonas aeruginosa* son variados tanto en forma como en función. El huésped afecta al papel y la importancia de los diferentes factores de virulencia de modo significativo, la función inmunitaria innata y adquirida, el lugar de infección y situaciones de comorbilidad, por nombrar unos pocos, determinan si un factor de virulencia bacteriana desempeña un papel mayor o menor en la patogenia.¹

Como las principales manifestaciones de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* son infecciones nosocomiales, está claro que el determinante primario del potencial patogénico de los factores de virulencia de la *Pseudomonas aeruginosa* es el estado de salud del huésped humano.

La *Pseudomonas aeruginosa* se caracteriza por estar ampliamente distribuida en la naturaleza formando parte de la microbiota normal del hombre. La tierra, plantas, agua corriente pueden actuar como reservorio con clara predilección por los ambientes húmedos tolerando un amplio rango de temperatura de crecimiento (hasta 50°C).

La facilidad que muestra *Pseudomonas aeruginosa* para crecer tanto en la naturaleza como a nivel nosocomial le permite ser una de las principales causas de infecciones hospitalarias grave.³ En el ambiente hospitalario la *Pseudomonas aeruginosa* puede colonizar superficies húmedas de los pacientes oído, axilas, periné y también se aísla en entornos húmedos inanimados que incluyen agua de lavabos, sumideros, duchas, etc. El equipo

hospitalario que entra en contacto con agua como mopas, soluciones de limpieza, también pueden ser fuentes de *Pseudomonas aeruginosa*.¹

Aunque mucho menos problemática que la infección nosocomial, la infección adquirida en la comunidad aparece en determinadas ocasiones y también suele asociarse a con la exposición a entornos húmedos. Infecciones cutáneas relacionadas con los baños calientes, hidromasajes, piscinas, infecciones oculares por uso prolongado de lentes de contacto e infecciones ORL como la otitis externa son las más frecuentes.

Las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* se atribuyen principalmente a la adquisición del microorganismo especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica, tratamiento antibiótico, quimioterapia o cirugía. Sin embargo existe una pequeña proporción de individuos que albergan la *Pseudomonas aeruginosa* desde la comunidad y pueden servir de cómo fuente de infección grave.¹ Hasta un 7% de individuos sanos pueden ser portadores de *Pseudomonas aeruginosa* en la garganta, mucosa nasal, piel y hasta un 24% en las heces.⁴

A nivel nosocomial puede ser causa de infecciones en casi todas las partes del cuerpo o coloniza a casi cualquier sitio que este expuesto. Es causante de diferentes cuadros clínicos, entre los que destacan, la infección del tracto respiratorio en forma de neumonía relacionada con la ventilación mecánica o con menor frecuencia con la comunidad y también infecciones crónicas ya sea en pacientes con fibrosis quística (FQ) o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La *Pseudomonas aeruginosa* se adapta a las vías respiratorias de los humanos y sigue siendo su localización más frecuente.⁵

Las infecciones del tracto urinario generalmente aparecen como complicaciones de cuerpos extraños como cálculos, endoprótesis, hospitalizados con sonda urinaria, múltiples pautas antibióticas previas, presencia de obstrucción del sistema genitourinario o después de instrumentación o cirugía del tracto urinario. Uno de los aspectos más importantes de las infecciones del tracto urinario por *Pseudomonas aeruginosa* es que sirven con frecuencia como fuente para bacteriemia por infección ascendente.

Las infección de piel y partes blandas (ectima gangrenoso, infección de quemaduras o herida quirúrgica).La *Pseudomonas aeruginosa* puede aprovecharse del tejido muerto o con mala perfusión. Las infecciones por quemaduras constituyeron uno de los problemas más significativos causados por este microorganismo durante las décadas de 1960 y 1970 que generalmente se complicaba con una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa*.⁶

Las infecciones del oído varían desde otitis externa del nadador que generalmente se observa en niños, otitis externa maligna, otitis media aguda y crónica y mastoiditis. La

otitis maligna externa o la otitis necrotizante externa fue descrita inicialmente en pacientes diabéticos aunque posteriormente también se describió en otras poblaciones como los pacientes con SIDA y en ancianos con o sin compromiso inmunitario y el problema radica en la posible extensión a áreas mastoideas o hueso temporal y su difícil manejo terapéutico.⁷

Las infecciones oculares por *Pseudomonas aeruginosa* se deben a la inoculación directa en el tejido ocular relacionada con un traumatismo o lesión causada por lentes de contacto. Las infecciones oculares por *Pseudomonas aeruginosa* suelen ser devastadoras y conducir rápidamente a la pérdida de la visión. La queratitis es la forma de presentación más frecuente y la endoftalmitis y oftalmia neonatal las más graves.

La bacteriemia en un 80% de origen nosocomial, la *Pseudomonas aeruginosa* sigue siendo uno de los microorganismos más temidos que causan bacteriemia, en antiguos estudios la mortalidad superaba el 50%⁸ inclusive una mortalidad cruda del 70% en pacientes neutropénicos. Por lo tanto la bacteriemia se convirtió en un síndrome clínico temido originando y sin duda la población de más riesgo de presentar bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* es el grupo más enfermo y más comprometido de los individuos hospitalizados. La incidencia de *Pseudomonas aeruginosa* en infecciones del torrente sanguíneo en Europa aumentó ligeramente, del 5,5% al 6,8% entre 1997 y 2002, según el Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY donde participaron 37 hospitales de 15 países europeos.⁹

La endocarditis relacionada con el uso de drogas por vía parenteral (ADVP) por contaminación de drogas ilegales en la actualidad es muy poco frecuente.¹⁰

Las Infecciones primarias del sistema nervioso central son una relativa rareza la afectación es casi siempre secundaria a un procedimiento quirúrgico o un traumatismo craneoencefálico.¹¹ Los cuadros que con mayor frecuencia se ven son meningitis, ventriculitis o abscesos cerebrales en especial en pacientes post-quirúrgicos, post-traumáticos o secundaria a infecciones contiguas como otitis sinusitis o mastoiditis. Con menor frecuencia puede producir infecciones localizadas en aparato gastrointestinal como enterocolitis necrotizante en niños pequeños o neutropénicos al igual que infecciones perianales en paciente con enfermedades hematológicas. Finalmente infecciones del sistema musculo esquelético como espondilitis,¹² artritis esternocostoclavicular¹³ o de sínfisis del pubis también relacionadas con ADVP se pueden producir por diferentes mecanismos, secundaria a una bacteriemia, por inoculación directa del hueso o propagación desde una infección contigua. Sin embargo la bacteriemia por *Pseudomonas*

aeruginosa procedente de los pulmones, el tracto urinario u otros tejidos conduce en raras ocasiones a la afectación ósea como los discos vertebrales o la columna vertebral comparada con la frecuencia de la bacteriemia por *S. aureus*.

2.2 Mecanismos de resistencia

La *Pseudomonas aeruginosa* presenta un alto nivel de resistencia, por un lado resistencia intrínseca o natural a los antibióticos y por otro lado una extraordinaria capacidad para adquirir mecanismos de resistencia, generalmente mediante mutaciones.

La resistencia intrínseca se define como la falta de casi la totalidad de los aislados de una especie bacteriana al efecto de un antimicrobiano, sería la presencia natural en un microorganismo de un mecanismo de resistencia que afecta a un antibiótico de la misma o diferentes familia.¹⁴ Esta resistencia intrínseca esta dada, en el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* en gran medida por su membrana externa, probablemente el factor más importante sea la presencia de bombas de expulsión, sobre todo MexAB-OprM, con capacidad para expulsar antibióticos betalactámicos, tetraciclina, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas, sulfonamidas y trimetoprim.¹⁵

Los principales mecanismos de resistencias de la *Pseudomonas aeruginosa* a los betalactámicos son:

1) Pérdida de la porinas

Las porinas son canales embebidos en la membrana externa de las bacterias gramnegativas que trabajaban como filtros en una membrana permeable. Estas porinas son utilizadas por diferentes antibióticos hidrofílicos, como los betalactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas y algunas fluoroquinolonas y de esta manera poder acceder a la célula.¹⁶ Tanto la pérdida como la alteración de las porinas pueden limitar drásticamente el acceso de los antibióticos a sus dianas intracelulares. De las diferentes porinas que se encuentran en la membrana externa de *Pseudomonas aeruginosa*, la más abundante es la porina OprF. Probablemente es utilizada por la mayoría de betalactámicos para acceder al interior de la bacteria. Las porinas OprC y OprE son canales inespecíficos, aunque son empleados por algunos antibióticos. Los carbapenems como el Imipenem y el Meropenem, utilizan una carta porina específica llamada OprD. Si se produce una perdida de la porina OprD aparece resistencia a imipenem y una disminución de la sensibilidad al meropenem y en algunos asilamientos pueden permanecer sensibles.^{17, 18, 19}

2) Bombas de expulsión activa

La *Pseudomonas aeruginosa* posee en su envoltura celular, sistema que acoplado al gradiente electroquímico de protones o con gasto de ATP, permite la expulsión al exterior de la célula de ciertos metabolitos y sustancias tóxicas. Las bombas de flujo se clasifican en 5 superfamilias, de acuerdo con su secuencia de aminoácidos, la fuente de energía y la especificidad del sustrato. En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* el mayor número de bombas se incluyen dentro de la familia RND (*Resistance- Nodulation- Division*). Los sistemas RND están compuestos por tres proteínas: una proteína con estructura de porina que se encuentra insertada en la membrana externa y que actúa como canal de expulsión, la bomba propiamente dicha constituida por un transportador situado en la membrana plasmática y una lipoproteína periplásmica que acopla ambos componentes. En el caso de la *P.aeruginosa* se han descrito 10 sistemas de RND como bombas de expulsión activa (Mex AB-OprM, Mex CD-OprJ, Mex EF-OprN, Mex XY-OprM, Mex JK-OprM/ OprH, mex GHI-OpmD, Mex VW-OprM, Mex PQ-OpmE, Mex MN-OprM y Tri ABC-OpmH). En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* solo la Mex AB-OprM se expresa constitutivamente y su sobreexpresión se asocia a resistencia a los carbapenems, especialmente meropenem así como betalactámicos solos o combinados a inhibidores de betalactamasas (IBL), fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, trimetoprim y sulfonamidas.¹⁶

3) Betalactamasas AmpC cromosómica

La *Pseudomonas aeruginosa* produce una betalactamasa cromosómica inducible tipo AmpC, similar a la descrita en varios miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. En ausencia de inductores de AmpC, la *Pseudomonas aeruginosa* produce niveles de esta enzima no suficientes para neutralizar la acción de la mayoría de las penicilinas y cefalosporinas antipseudomónicas. La presencia de niveles adecuados de inductor promueve la sobreexpresión del *gen AmpC* y el consiguiente aumento de la producción de la betalactamasa cromosómica. Las uroidopenicilinas, cefalosporinas antipseudomónicas, monobactams y carbapenemas se mantienen activas frente a las cepas con producción basal de AmpC.^{20,21} La desrepresión parcial o total de la enzima por mutación (*ampD*) conlleva un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CIM), hasta valores de resistencia de ticarcilina, piperacilina, aztreonam, ceftazidima y cefepime (en menor medida si es una mutante parcial).²⁰

4) Betalactamasas plasmídicas

La presencia de betalactamasas plasmídicas en *Pseudomonas aeruginosa* es menos frecuente que en enterobacterias. En los últimos años han aparecido nuevos tipos de betalactamasas transferibles con un espectro mucho más amplio. De las carbapenemasas de la clase A se han descrito en la *Pseudomonas aeruginosa* la KPC y GES/IBC, ambas plasmídicas. Dentro de las KPC (KPC-10), en la *Pseudomonas aeruginosa* se han descrito la KPC-2 Y la KPC-5, con un espectro sobre todos los betalactámicos, aunque el espectro de hidrólisis para carbapenems y monobactams es diez veces menor que para las penicilinas y cefalosporinas. Dentro de las GES (GES-12) solo se identificaron en la PA la GES-1 Y GES-5 hasta el momento presentan actividad carbapenemasa con modesta actividad sobre los monobactams. Las carbapenemasas clase D son las betalactamasas de tipo OXA, hasta la fecha se han descrito hasta 100 variantes de las cuales solo la OXA-40 se identificó en la *Pseudomonas aeruginosa*. Esta enzima presenta actividad hidrolítica sobre carbapenems con actividad prácticamente nula frente a cefalosporinas de espectro extendido y monobactams.²²

Se han descrito carbapenemasas tipo metalo-beta-lactamasas (MBL) .Hasta la fecha se han identificado hasta 8 grupos de MBL plasmídicas (IMP, VIM, SPM, SIM GIM, AIM, DIM Y KHM) de las cuales las más extendidas son las IMP y las VIM. La VIM-2 es la carbapenemasa más prevalente en el genero *Pseudomonas*.²³ Dentro de las IMP, existen 21 variantes de las que todas excepto las -3,-5,-17,-23- y -24 se identificaron en la *Pseudomonas aeruginosa*. La eficacia de hidrólisis suele ser superior en las MBL de tipo VIM que en las tipo IMP.

La diseminación de MBL esta en aumento en los últimos años, lo que genera un problema emergente. Los genes responsables de la producción de MBL suelen formar parte de integrones que contienen además genes de resistencia a otros antibióticos como los aminoglucósidos. Estos integrones pueden localizarse en el cromosoma pero también en plásmidos transferibles de una bacteria a otra lo que facilita su diseminación.²⁴

La siguiente figura (Figura 3) representa los mecanismos de resistencia principales de la *Pseudomonas aeruginosa* a los betalactámicos:

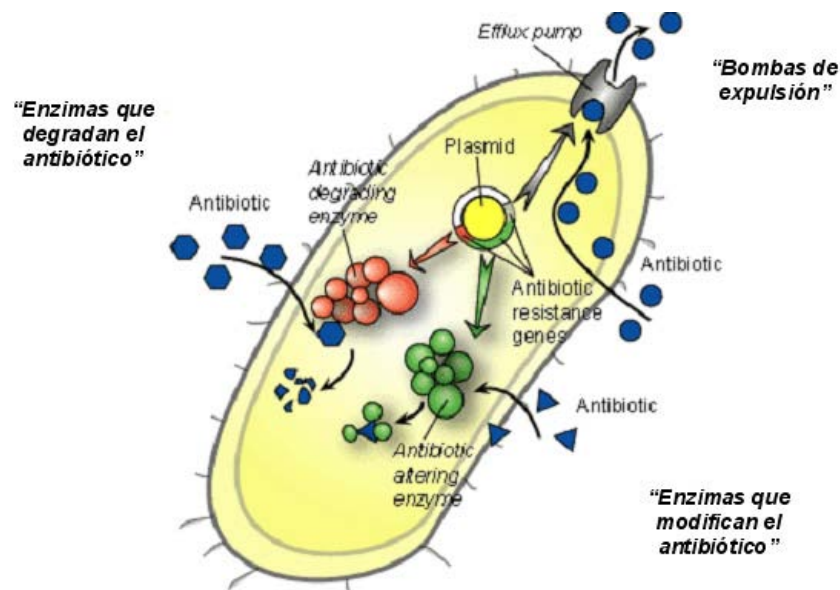


Figura 3

Los mecanismos más importantes implicados en la resistencia a los aminoglucósidos en *Pseudomonas aeruginosa* son: inactivación por enzimas modificantes, alteraciones en la permeabilidad y eliminación por bombas de expulsión. Las enzimas más frecuentes en *Pseudomonas aeruginosa* son una nucleotidiltransferasa [ANT (2'' -I)] que confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, dibekacina y kanamicina y una acetiltransferasa [AAC(6')-II] cuyo sustrato es gentamicina, tobramicina y netilmicina.²⁵ Además de las otras dos enzimas como la [ANT (3' -II)] y la [APH (3'-IV)], la presencia de otras enzimas es rara y su detección depende de la zona geográfica. En cambio es más frecuente que se produzca una combinación de diferentes enzimas. Las alteraciones en la permeabilidad comportan resistencia a todos los aminoglucósidos y, junto con las enzimas modificantes, constituyen los mecanismos de resistencia más habituales. Sin embargo, las bases moleculares de la resistencia a aminoglucósidos son poco conocidas. La sobreexpresión de la bomba de expulsión MexXY-OprM también comporta resistencia a los aminoglucósidos.²⁶

Como ocurre con las enterobacterias, la resistencia a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa* puede producirse por alteraciones en las proteínas diana (mutaciones en la ADN girasa y en la topoisomerasa IV), alteraciones en la permeabilidad o sobreexpresión de bombas de expulsión.²⁷

En lo que respecta a nuestro hospital en un estudio pendiente de publicación²⁸ se estudiaron los mecanismos de resistencia en la cepa aislada representante del clon endémico de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

La resistencia a los aminoglucósidos es debida a la alteración de la permeabilidad de la membrana externa, inactivación de enzimas modificables (ANT (2'')-Ia enzima modificante gentamicina, tobramicina y ANT (4'')-IIb enzima modificante; amikacina, tobramicina) y por bombas de expulsión activa: Mex XY-OprM. A los betalactámicos por hiperproducción de AmpC cromosómica y enzimas tipo OXA 1 Y 2. La resistencia de los carbapenems (imipenem, por la pérdida de la porina D). También hay bombas de expulsión (afectando el aztreonam, cefepime y meropenem). Finalmente la Resistencia a las quinolonas es por mutaciones en la girasa (*gyrA*) y topoisomerasa (*parC*) y un componente en reducción de la permeabilidad (reducción de otras porinas o bien bomba de expulsión).

Para finalizar en lo que respecta a la relación entre la aparición de mecanismos de resistencia y la virulencia es un tema no esclarecido ya que existen estudios recientes que explican una reducción de los factores de virulencia en la *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente²⁹, como si la adquisición de genes que determinan la resistencia a los antibióticos generaría un coste biológico de la fisiología bacteriana normal, lo que explicaría de alguna manera como no siempre la presencia de resistencia se asocia con mayor mortalidad.³⁰

2.3 Concepto de Multiresistencia-Datos epidemiológicos

La multiresistencia³¹ ha adquirido tal importancia que la OMS ha identificado este problema como la 5^{ta} amenaza para la salud humana y sus consecuencias generan múltiples campañas para intentar controlar esta situación.³²

La importancia de la multiresistencia radica en que provoca un claro aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio y la repercusión en los costes sanitarios es un problema añadido para la salud pública.^{33,34} Al existir tan alto grado de resistencia se ven limitadas las posibilidades terapéuticas³⁵ con un déficit claro de antibacterianos efectivos para estos microorganismos.³⁶

Pseudomonas aeruginosa multiresistente (PAMR) forma parte de un grupo de microorganismos llamados “PROBLEMA O CONFLICTIVOS” (junto al *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV), *Staphylococcus aureus* resistente a la metilcolina (SARM), *Enterobacterias multiresistentes* (BLEE) y *Acinetobacter baumannii*), que tienen

en común la gravedad de infecciones causadas y las dificultades terapéuticas.

Su prevalencia a escala mundial está poco aclarada, ya que no existe un consenso en la definición de multiresistencia. Se han diseñado múltiples estudios con diferentes definiciones que dificultan el conocimiento del verdadero impacto clínico de este problema.³⁷

Dentro de las definiciones de multiresistencia la más utilizada es la presencia de resistencia demostrada ante antibióticos de tres o más familias de antipseudomónicos entre los que se incluyen penicilinas antipseudomónicas (piperacilina), cefalosporinas (ceftazidima, cefepime), carbapenems (imipenem, meropenem, doripenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina), monobactam (aztreonam) y polimixinas (colistina).³⁸

Según datos correspondientes al último reporte del 2010 de la The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET),³⁹ de veintiocho países que notificaron 8.203 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, 1.322 (16,1%) fueron resistentes a piperacilina ± tazobactam. Las proporciones de cepas consideradas resistentes varió del 1,1% Suecia a 62,5% en Rumania. Un 13,6% fueron resistentes a ceftazidima con proporciones de cepas resistentes del 0,0% Luxemburgo a 60,0% también en Rumania. Un 22,3% fueron resistentes a las fluoroquinolonas, a aminoglucósidos un 17,8% y un 17,9% para carbapenems.

La resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenems parece ser bastante alta en toda Europa. En Dinamarca, Países Bajos, Suiza, Suecia y Finlandia la resistencia a carbapenems se encuentra por debajo del 10%, mientras que Croacia, Turquía, Alemania, Italia, República Checa y Grecia por encima del 25% (figura 4)

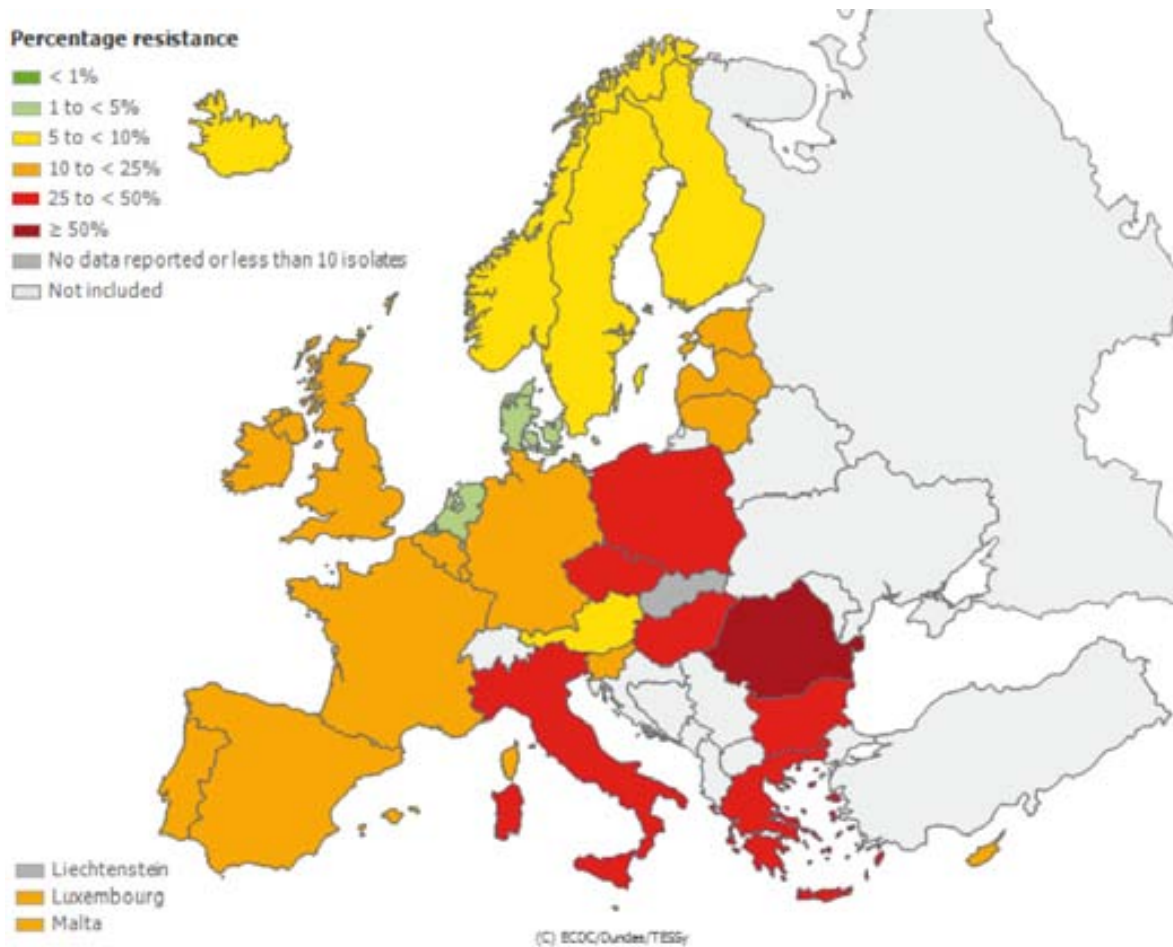


Figura 4

De 8.485 aislamientos en 2010, el 33% de las cepas fueron resistentes a uno o más de las cinco clases de antibióticos antipseudomónicos mientras que un 15% eran resistentes a tres o más. Y cepas resistentes a Piperacilina-tazobactam + fluoroquinolonas + ceftazidima + aminoglucósidos + carbapenems presentaron en un 5,2% de los casos. Las proporciones de multiresistencia fueron por debajo del 1% en Noruega y Suecia, 1-5% en países como Irlanda, Finlandia, Dinamarca, Reino Unido, 5-10% en Inglaterra, Austria, Luxemburgo, Lituania, 10-25% Francia, Italia, Portugal incluido España y de un 25-50% e Grecia, Republica Checa, Malta y Rumania.

En EEUU en el año 2008 la prevalencia a *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente como causa de Infecciones Nosocomiales estuvo en torno de un 10%.⁴⁰ Según datos de US Center for Diseases Control and prevention (CDC), PA es la segunda causa de neumonía (17%), la tercera de infección del tracto urinario (7%) y la 4º de infección de herida quirúrgica (8%) y es el quinto patógeno más frecuente en muestras de cualquier procedencia (9%).⁴¹

El último estudio de vigilancia de datos proporcionados por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (EPINE) correspondiente a la prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (2010), la mayoría de las infecciones bacterianas fueron causadas por bacterias gramnegativas (48,9%) tanto en el ámbito nosocomial como comunitario (54,5% y 45,2% correspondientemente). Teniendo en cuenta los microorganismos aislados, la *Pseudomonas aeruginosa* fue la 2ª causa de infección global (8,1%) sin tener en cuenta el porcentaje según la sensibilidad. Por otro lado este estudio mostró que la *Pseudomonas aeruginosa* fue la primera causa de infección respiratoria nosocomial (18,6%) y la segunda de infección urinaria nosocomial (9,8%), respiratoria comunitaria (12%) y de herida quirúrgica (10,7%).⁴² Un estudio previo realizado en el año 2003 en 136 hospitales Españoles hacen referencia a 168 infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* por cada 100.000 habitantes de la población general. La mayoría de estos casos corresponden a pacientes con ingresos hospitalarios por diversas razones, en quienes alcanza una frecuencia hasta de 25 por cada 1000 ingresos/año, en donde de 236 cepas resistentes a imipenem o meropenem y en un 46% cumplían criterios de PAMR.⁴³ En el estudio de Gutiérrez y cols del 2007⁴⁴ identificó una prevalencia de aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem o meropenem del 18,9% y de 0,4% de cepas productoras de MBL. Posteriormente la REIPI sobre 190 aislamientos de PA, la prevalencia fue del 1% entre el total de las cepas y de un 4% en las no sensibles a carbapenems.⁴²

Finalmente en un estudio realizado en 16 hospitales Españoles en el periodo 2008-2009¹⁹ la prevalencia de MBL fue del 2,7% del total de aislamientos (6,9% de las Resistentes a carbapenémicos), lo que pone en manifiesto un claro y progresivo aumento de este mecanismo de resistencia con el transcurso de los años.

2.4 Factores de Riesgo de adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente

Se han identificado múltiples factores asociados con las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (PAMR) los que se podrían agrupar en cuatro grupos:

-El paciente y sus co-morbilidades tales como la existencia de una enfermedad crónica de base, inmunodepresión como pacientes trasplantados⁴⁵ y/o neoplasias,^{46,47} enfermedades pulmonares como las bronquiectasias, fibrosis quística y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).^{48,49}

En el paciente **EPOC**, existen estudios que comprueban la asociación entre colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y exacerbación aguda de la enfermedad y la consecuente disminución de la función pulmonar.^{50,51,52,53}

Desde el punto de vista de la patogénesis de la relación entre la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y la disminución de la función pulmonar se ha comprobado que el espacio bronquial en este tipo de paciente se comporta como un nicho ecológico ideal para la colonización bacteriana por microorganismos potencialmente patógenos, y entre estos uno de los más frecuentes la *Pseudomonas aeruginosa*. Una vez se produce la colonización, esta puede persistir a lo largo del tiempo convirtiéndose en una colonización crónica y generando una respuesta inflamatoria local inespecífica lo que lleva a un círculo vicioso.⁵⁴ El hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* con morfotipo mucoso es característico de la infección crónica tanto en los pacientes con EPOC, BQ o FQ. Cuando este tipo de *Pseudomonas aeruginosa* emerge presenta mayor tasa de mutación, menos movilidad y mayor propensión a generar bio-películas.^{55,56,57}

En general la frecuencia de la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en las diferentes etapas de la EPOC, definidas por Murphy et al. como una colonización de más de 6 meses, es baja (22,8%)⁵⁸ y se relaciona directamente con la aparición de las cepas mucoides, lo que hace cada vez más difícil la erradicación, si no imposible.⁵⁹

En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* se ha comprobado un patrón de colonización crónico por una misma cepa.⁵⁷ El estado de alta densidad de células bacterianas es comunicado por las bacterias por moléculas específicas (*quórum-sensing*) que controlan la formación de bio-películas y algunos de los factores de virulencia. Además este alto inóculo en un nicho donde se producen modificaciones en la presión de oxígeno, privación de nutrientes lo que favorece la selección de mutantes resistentes sobretodo en las cepas hipermutante.⁶⁰ La hipermutación es un fenómeno demostrado en las poblaciones de *Pseudomonas aeruginosa* procedentes de pacientes con FQ, BQ Y EPOC que facilita los fenómenos de adaptación a situaciones adversas medioambientales y también el desarrollo de resistencia.^{60, 57} Las mutantes resistentes serían fácilmente seleccionadas bajo la acción de los antimicrobianos. Sin embargo, la acumulación de múltiples mutaciones en la *Pseudomonas aeruginosa* genera un coste biológico disminuyendo su capacidad replicativa y virulencia, lo que también estaría favorecido por la formación de bio-películas.

Por todo esto, la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* se relaciona con una serie de eventos previamente descritos que conllevan a un aumento de la frecuencia e intensidad de

exacerbaciones de la enfermedad y esto a una disminución progresiva de la función pulmonar y al peor pronóstico de estos pacientes.^{61,62}

- Factores de Riesgo relacionados con el **ámbito hospitalario**. La realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos. Tanto la ventilación mecánica invasiva como la no invasiva esta relacionada con la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* y neumonía nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente,^{63 64} la utilización de sonda nasogástrica⁶⁵ y el sondaje vesical⁶⁶ con el consecuente daño urotelial es uno de los factores de riesgo más importantes de adquirir infecciones urinarias por gérmenes resistentes.⁶⁷

También relacionado con el ámbito hospitalario se encuentra el tiempo de estancia hospitalaria. Una estancia hospitalaria prolongada, esta en relación con mayor probabilidad de colonización por bacterias resistentes. Ya sea por transmisión cruzada o por la selección de mutantes resistentes secundarias a la presión antibiótica. La transmisión cruzada puede producirse de persona a persona (mediante pacientes o personal sanitario) o a través del ambiente hospitalario.⁶⁸ Inicialmente no estaba clara la importancia de la transmisión cruzada en los bacilos gramnegativos multiresistentes a diferencia de los grampositivos como el SAMR. En la actualidad existen múltiples estudios que evidencian la mono u oligoclonalidad de las cepas. Confirmando en algunos casos la coincidencia en el tiempo de pacientes colonizados o *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en muestras ambientales.^{69,70} Aunque existan casos relacionados con la “asistencia sanitaria” o directamente adquiridos en la comunidad.⁷¹

- La utilización de **tratamiento antibiótico previo** es otro importante factor de riesgo independiente en la adquisición de microorganismos multiresistentes, en especial el uso previo de quinolonas, carbapenems y betalactámicos.^{67,72,73}

-Y finalmente los factores de riesgo relacionados directamente con el **agente infeccioso**, mecanismos de resistencia, la susceptibilidad antibiótica varían no solo de un área geografía a otra sino también en diferentes sectores del mismo hospital.

Por todo esto, es fundamental conocer los factores de riesgos propios de cada centro, los mecanismos de resistencia implicados que determinarían el perfil de antibiograma predominante en cada uno de ellos, para de esa manera guiar al personal sanitario a tomar las medidas más eficaces individualizando las decisiones según las características

epidemiológicas de cada hospital.

En la figura 2 se resumen los principales factores de riesgo de adquisición de PAMR



Figura 2

2.5 Opciones terapéuticas-Las Polimixinas

La emergencia de “gérmenes conflictivos” como el *Acinetobacter baumannii*, las Enterobacterias productoras de BLEE y la *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente todos ellos resistentes a los betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas han generado una gran preocupación en el ámbito mundial tanto para buscar nuevas opciones terapéuticas como para recuperar moléculas prácticamente en desuso.

En los últimos años, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) ha trabajado con el Congreso de los EE.UU, The Food and Drug Administration (FDA), los Institutos Nacionales de Salud, el CDC y otros grupos interesados para poner de relieve este problema. Recientemente, la IDSA⁷⁴ hizo un llamado "a la acción a la comunidad médica", con la esperanza de crear conciencia sobre la situación.

A pesar de los esfuerzos en curso, sólo un nuevo antibacteriano, Doripenem, ha sido aprobado para el uso contra gramnegativos en los últimos años a diferencia de lo que ocurre con los grampositivos en donde las nuevas opciones terapéuticas son múltiples (Linezolid,

Tigeciclina, Daptomicina). Por otra parte, la investigación de nuevas moléculas capaces de evitar los mecanismos de resistencia que inactivan a las disponibles en la actualidad está en las primeras fases de desarrollo y no estarán disponibles hasta después del año 2020.⁷⁵

Por esta razón, las polimixinas⁷⁶ han pasado a ser los antibióticos de primera elección, y en ocasiones la única opción terapéutica para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos gramnegativos multiresistentes.

La colistina (Polimixina E) es un polipéptido derivado del *Bacillus polymyxa* activo contra gramnegativos, incluyendo los multiresistentes, son moléculas antiguas que actúan a nivel de la membrana bacteriana interaccionando con los fosfolípidos y que durante años quedaron en desuso por su perfil de toxicidad predominantemente renal.⁷⁷

Con el objetivo de disminuir la toxicidad con el uso de la colistina base, la colistina fue mezclada con formaldehído y bisulfito de sodio dando lugar al colistimetato sódico (CMS) que es la que se administra de forma inhalada o endovenosa en la actualidad. El CMS es hidrolizado espontáneamente en medio acuoso y da lugar a derivados sulfometilados y colistina base que es nuevamente la forma activa.^{78,79}

El principal problema del uso de colistina es que la información disponible sobre la eficacia clínica, seguridad, dosificación, farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) tanto de colistina sulfato como de su pro-fármaco CMS es muy limitada, lo que ha impedido disponer en la actualidad de unos regímenes de dosificación que puedan considerarse como eficaces y seguros.⁸⁰

EFICACIA CLÍNICA DE LA COLISTINA

Existen múltiples estudios que evalúan la eficacia y seguridad de la colistina en el tratamiento de microorganismos gramnegativos multiresistentes en donde se publicaron tasas de respuesta de entre un 51 a un 79,1%,^{81,82,83,84} existiendo también diferencias en la mortalidad relacionada, seguramente debidas a los diferentes contextos clínicos estudiados (distintas poblaciones, pacientes críticos o no, diferentes tipos de infección y dosificaciones).

Hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados, controlados que hayan evaluado la eficacia de la colistina en el tratamiento de bacilos gramnegativos, especialmente en el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en donde es dificultoso encontrar un antibiótico comparador válido por las escasas opciones terapéuticas que presenta.

Otra limitación es la diferencia en la dosificación según las recomendaciones en Europa y EEUU,⁸⁵ mientras que en España las dosis máximas recomendadas son 720mg/día en EEUU son 800mg/día. En consecuencia el manejo y dosificación de la colistina es dificultoso, tanto por la poca confianza clínica que ofrece tanta disparidad, como por la potencial toxicidad asociada. Ante estos resultados, algunos autores proponen realizar estudios clínicos con dosis crecientes de CMS para maximizar la eficacia del tratamiento.⁸⁶ Otros estudios aconsejan la utilización de colistina en combinación con otros antibióticos activos frente a gramnegativos, para aumentar la eficacia clínica⁸⁷ aunque muchos otros que han evaluado la monoterapia con colistina vs la terapia combinada y han obtenido respuestas similares.^{83,88,89,90}

SEGURIDAD DE COLISTINA

La nefrotoxicidad es el efecto adverso más frecuente y conocido de colistina, con tasas que van desde un 31% hasta mínima toxicidad en recientes estudios.^{91,92, 84} La nefrotoxicidad se manifiesta como una necrosis tubular aguda que traduce una disminución en el filtrado glomerular y aclaramiento de la creatinina que generalmente revierte tras la suspensión del fármaco.⁹³ Otro efecto adverso relacionado con el fármaco, pero menos frecuente, es la neurotoxicidad, que se manifiesta con síntomas inespecíficos como mareos, debilidad, parestesias, hasta sintomatología grave de confusión, ataxia y hasta bloqueo neuromuscular prácticamente no reportado en la actualidad.⁸⁴

2.6 *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente y coste hospitalario

No sólo la morbilidad y la mortalidad, sino también el costo económico, puede ser una medida sensible de cuantificar en lo que genera en el hospital la resistencia a los antimicrobianos.⁹⁴ Este dato en la actualidad adquiere muchísima importancia como herramienta para presentar y difundir iniciativas de prevención, influir y convencer al personal de salud sobre la importancia que tiene respetar las medidas de aislamiento, conociendo lo que “cuesta” este problema. Además, los datos pueden servir de guía a los políticos que toman decisiones sobre la financiación de los programas de control y prevención para evitar la propagación de microorganismos resistentes. Globalmente, se estima que las infecciones debidas a microorganismos resistentes a los antimicrobianos

tienen mayores costos que oscilan entre 6.000 y 30.000 dólares en comparación a los microorganismos sensibles.

Son pocos los estudios que han analizado detalladamente el impacto económico de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en el hospital y entre ellos destaca un trabajo publicado recientemente realizado en el Hospital del Mar.⁹⁵

La media total de coste económico por admisión de un paciente con una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente aumenta más de 3 veces los gastos hospitalarios en comparación con las cepas no resistentes (€ 15.265 vs € 4.933). Este aumento del coste económico se observó en farmacia, costes fijos y variables. La mayor diferencia en gastos fue la encontrada en farmacia que era más de seis veces en los pacientes con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en comparación con los ingresos con cepas no resistentes (€ 2.781 frente a € 473). Aunque no exclusivamente, los costos de farmacia tan elevados están relacionados al retraso en el inicio de antibióticos apropiados, utilización de antibióticos caros, entre ellos la colistina que en comparación con otros antibióticos antipseudomónicos (imipenem, piperacilina-tazobactam), tiene un precio tan alto o superior a ellos. El coste del vial de imipenem es de €10.51 y del vial de colistina de €8,73 (en el caso de la utilización de dosis estándar de 2 mU cada 8 horas (€17.46 por dosis) aun más caro que imipenem. Los otros factores que contribuyen en un mayor coste de estos pacientes es que requieren con mayor frecuencia ingreso en UCI, maniobras invasivas como ventilación mecánica, hemodiálisis, broncoscopia, la mayor estancia hospitalaria y añadido a esto la necesidad de medidas de aislamiento que sin duda encarecen el coste de este tipo de hospitalización.

2.7 *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en el Hospital del Mar

Dentro de las medidas de intervención intrahospitalaria cobra una especial relevancia evitar la diseminación de estos microorganismos; sin embargo, nuestro conocimiento de las medidas a adoptar en el caso de los BGN es muy escasa^{96 97} y, sin duda, mucho menor que nuestro conocimiento sobre el control de la diseminación de SARM o ERV. Además, cada uno de los BGN multirresistentes tiene características únicas que pueden requerir estrategias específicas para su control.⁹⁸

En múltiples estudios realizados para controlar o erradicar microorganismos multirresistentes se han empleado varias medidas que pueden agruparse en siete

categorías: apoyo administrativo, uso juicioso de los antimicrobianos, vigilancia (rutinaria –mediante cultivos clínicos- o incrementada –a través de cultivos de portadores-), precauciones estándar (especialmente la higiene de manos) y de contacto, adecuada limpieza ambiental, educación del personal sanitario y descolonización de los pacientes.⁹⁶

El conocimiento sobre la importancia de distintos mecanismos en la adquisición y diseminación de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en el hospital es limitado. El primer mecanismo sería el desarrollo endógeno de resistencia a través de mutaciones cromosómicas, durante el tratamiento antibiótico o la adquisición de material genético transferido a partir de otras bacterias, y el segundo la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente a partir de otros pacientes o del ambiente hospitalario, directamente o de forma indirecta a través del personal sanitario (posteriormente podrían, a su vez, seleccionarse las *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente a través del uso de antibióticos, convirtiéndose en la flora predominante).⁹⁹

Los estudios iniciales de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente mostraban poca evidencia de clonalidad entre las cepas implicadas; sin embargo, muchos estudios posteriores han demostrado que estas cepas pueden ser responsables de brotes oligoclonales, sobre todo en las UCIs, poniendo de manifiesto la potencial transmisión entre persona¹⁰⁰ Uno de los estudios recientes definió la “transmisión de paciente a paciente” como la existencia de una cepa con el mismo clon y una coincidencia en el tiempo con otro paciente colonizado en el hospital, durante al menos un día.¹⁰⁰ Este estudio se llevó a cabo en dos UCIs de un hospital donde se realizaba vigilancia activa de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en todos los pacientes al ingreso y posteriormente, de forma semanal. Se encontró que 31% de los casos eran monoclonales; sin embargo, sólo el 11% de los pacientes habían coincidido en el tiempo con otro paciente, sugiriendo la posible persistencia ambiental durante meses o una fuente ambiental no descubierta.¹⁰⁰ De hecho, no está claro el papel de las manos del personal sanitario y del ambiente en la transmisión de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente intrahospitalaria.¹⁰¹ La posible contribución del agua del grifo y las superficies ambientales de los hospitales se ha estudiado fundamentalmente en el contexto de brotes epidémicos, encontrándose como fuentes ambientales el agua del grifo, lavabos, bañeras, drenajes de agua, etc.¹⁰²

En el hospital del mar la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (solo sensible a la colistina y amikacina) se aísla de forma mantenida desde el año 2001.

Infecciones nosocomiales incidentes por *Pseudomonas aeruginosa* según tipo de resistencia (abs)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total periodo
P.A. Sensible	119	84	99	80	78	72	65	597
P.A. Intermedia	109	97	99	98	64	59	70	596
P.A. Multiresistente	11	33	92	72	81	56	54	399
Total P.A.	239	214	290	250	223	187	189	1592
Total Asistencias	18858	19748	20314	20485	19736	18834	19759	137734

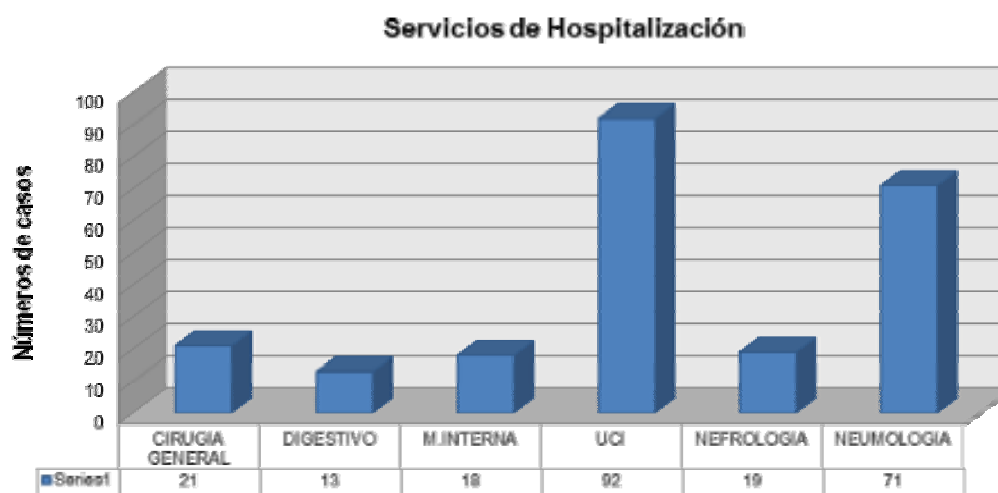
Tabla 1

Tasa de incidencia de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (x1000 asistencias) y tipos de resistencia

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total periodo
P.A. Sensible	6,31	4,25	4,87	3,91	3,95	3,82	3,29	4,33
P.A. Intermedia	5,78	4,91	4,87	4,78	3,24	3,13	3,54	4,33
P.A. Multiresistente	0,58	1,67	4,53	3,51	4,10	2,97	2,73	2,90
Total P.A.	12,67	10,84	14,28	12,20	11,30	9,93	9,57	11,56
Total Asistencias	18858	19748	20314	20485	19736	18834	19759	137734

Tabla 2

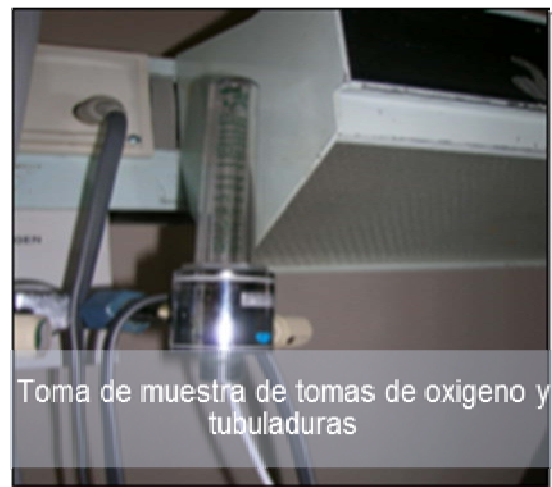
Probablemente se detectó algún caso aislado en el año 2000 y desde entonces fue en aumento hasta el año 2005 con una densidad de incidencia por 1.000 días de estancias/año de 4.10 (tablas 1 y 2), en este año se detectó el verdadero problema y se intensificaron progresivamente las medidas de control a partir de las cuales la incidencia fue en descenso. Las intervenciones realizadas en el hospital del mar fueron múltiples con el transcurrir de los años. El inicio del problema se detectó en el servicio de UCI y Neumología en donde se aislaron los primeros casos (2000-2005).



Para iniciar el estudio se realizó un mapa epidemiológico de los 54 primeros casos de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en pacientes EPOC en el mismo periodo y no se encontraron clúster por cama, un falso clúster por unidad de hospitalización (neumología) y solo en un 14% de los casos se podrían atribuir a transmisión cruzada.

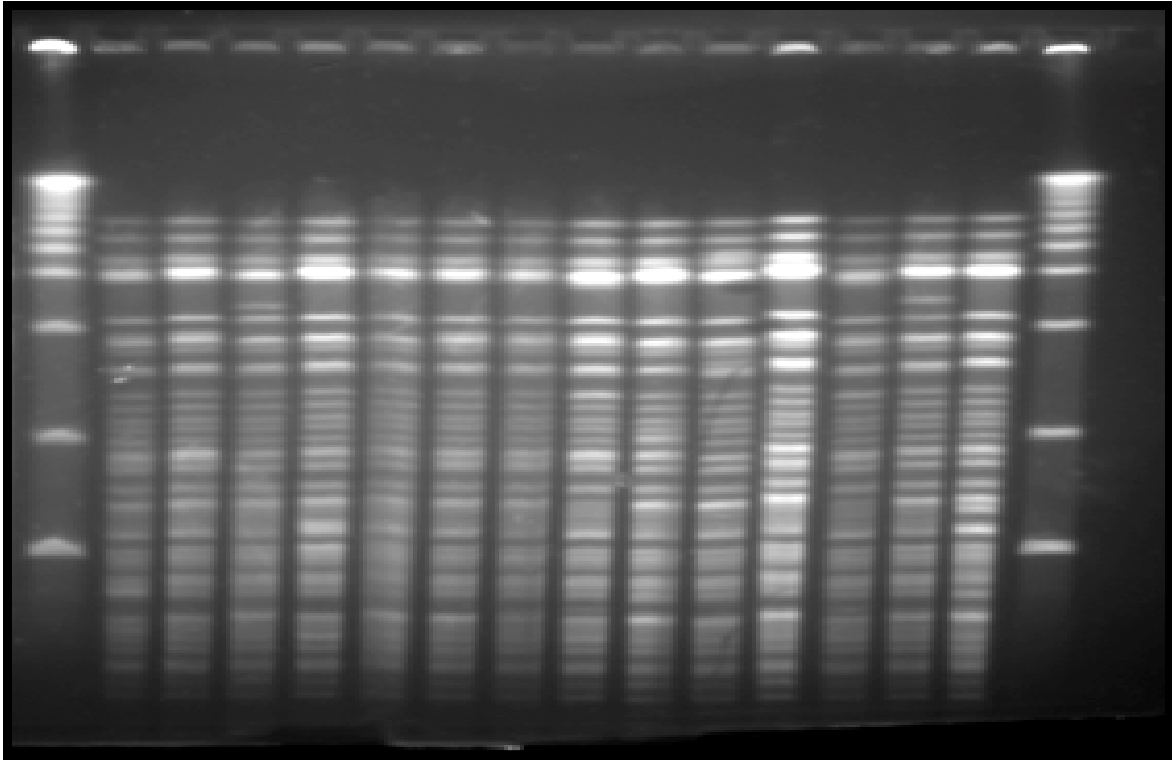
Luego del mapa epidemiológico se realizaron muestras ambientales en UCI y Neumología encontrando cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en el hábitat del paciente infectado, sin poder detectar una fuente ambiental precisa.

Imágenes de toma de muestras ambientales.



Posteriormente se realiza en el año 2008 la identificación molecular mediante la técnica electroforesis de campo pulsado (PFGE) en pacientes provenientes de la unidad de

cuidados intensivos y del servicio de neumología. Se analizaron 15 cepas de las cuales 14 fueron de un mismo patrón A1 con serotipo 0:4 y el multilocus ST175. Esto pondría en manifiesto que inicialmente las cepas aisladas pertenecían a un mismo clon.



(Imagen de PFGE)

Dada la situación en la que se encontraba el Hospital del mar se implementaron una serie de medidas, en especial, en unidades de alto riesgo como la unidad de cuidados intensivos, onco-hematología y trasplantados.

Estas medidas se podrían resumir en los siguientes puntos:

1. Política de antibióticos

Reducir el uso de levofloxacino

Reservar carbapenems antipseudomónicos

Vigilar resistencia a colistina

2. Higiene ambiental

Lejía en los baños

Utilización de lava cuñas en las unidades

Dos limpiezas diarias en habitaciones de presión positiva

Colocación de filtros antimicrobianos “Aqua free” en control de enfermería, office, habitación de presión positiva destinada a pacientes neutropénicos, en el lavabo, ducha y en el sector de la limpieza de cuñas.

Nuevo gel alcohólico

Red de agua caliente: choque térmico en la red de agua caliente sanitaria (el que se realiza anualmente)

Red de agua fría: hipercloración (la que se realiza anualmente)

3. Vigilancia activa y aislamiento de casos:

Incidentes y Prevalentes

Se ha mantenido control diario con el Laboratorio de Referencia.

Se ha realizado vigilancia activa sobre todos los pacientes ingresados, mediante el cultivo por frotis rectal, al ingreso, cada 7 días y al alta.

4. Estudio prospectivo de casos y controles

5. Actuaciones sobre los pacientes

Agua de consumo y para la higiene buco-dental embotellada en toda la Unidad.

Duchas con agua apirógena en caso de inmunosupresión severa.

Control ingresos hospitalarios para disminuir la presión asistencial y demora de todos aquellos ingresos que no sean urgentes.

Individualizar todos los productos de higiene personal.

6. Actuaciones sobre el personal asistencial

Información de las actuaciones.

Se ha requerido el cumplimiento estricto de las medidas aislamiento y de higiene de manos.

Se han nombrado personas de los distintos Servicios médicos y de Enfermería que participen en las reuniones y que velen por el cumplimiento de las acciones

7. Actuaciones de vigilancia

Se han realizado diversas tandas cultivos ambientales, de aire, de superficies y de agua.

Con esta serie de medidas descendió claramente la adquisición nosocomial de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en todo el hospital a 2,97 en el año 2006, 2,73 en el año 2007, en el año 2008 0,80, 2009 de 0,73, 2010 0,71 y 2011 de 0,98 lo que demuestra claramente dos periodos marcados desde el año 2001 al 2005 y a partir del 2006 hasta la actualidad en donde la incidencia ha disminuido pero persiste en forma de endemia hospitalaria. En la unidad de hematología, la influencia que presento la colocación de filtros de agua fue muy beneficiosa en donde se la incidencia pasó en el año 2008 de 6.7 por 1000 pacientes-día a 2.5 en el año 2012.¹⁰³

3-OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS

OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS

El objetivo general de este trabajo fue conocer las características de la *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en nuestro hospital, en relación a la epidemiología, clínica y terapéutica de este microorganismo.

Objetivos específicos

- ⇒ Conocer el pronóstico del paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica y *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente mediante un estudio caso-control.

- ⇒ Evaluar la eficacia clínica y microbiológica del uso de Colistina en pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente y determinar su toxicidad general como la asociada a otros fármacos.

- ⇒ Evaluar los factores relacionados con la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, especialmente la exposición previa a antibióticos, usando la metodología de doble caso-control.

4-OBJETIVOS, METODOLOGÍA Y RESULTADOS POR ARTÍCULOS

PRIMER ARTÍCULO

Mortalidad en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Infeccionados por *Pseudomonas aeruginosa* Multiresistente: Estudio caso-control

Objetivo: Conocer el pronóstico del paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica y *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente mediante un estudio caso-control.

Diseño del Estudio: Estudio de casos controles

Definición de caso: Para ser identificado como un caso, los pacientes cumplieron los criterios clínicos y funcionales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC,¹⁰⁴ con antecedentes de ingreso(s) en sala convencional de nuestro hospital por exacerbación de la misma, definida como la presencia de al menos dos síntomas mayores (aumento de la disnea, aumento del esputo purulento o aumento del volumen del esputo) o un mayor y un menor síntoma (descarga nasal, congestión, sibilancias, dolor de garganta o tos) por lo menos durante 2 días consecutivos.¹⁰⁵ y en quienes se identificó PAMR en una o más muestras de esputo espontáneo de buena calidad. Dentro de los criterios de exclusión se consideraron el ingreso actual o previo en cuidados intensivos (UCI), algún tipo de antecedente quirúrgico reciente, neoplasia o tratamiento inmunosupresor (incluyendo la inmunosupresión secundaria a algún medicamento o al VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Los pacientes con neumonía o Bronquiectasias ya sean clínica como radiológica también fueron excluidos.

Definición de grupo control. Para ser identificado como un control, los pacientes cumplían criterios clínicos y funcionales de EPOC, con antecedentes de ingreso(s) en sala convencional de nuestro hospital por exacerbación de su enfermedad, pero nunca se había identificado PAMR en ninguna las muestras de esputo espontáneo. Los pacientes en quienes se identificó la presencia de *P. aeruginosa* sensible o cualquier otra bacteria también fueron elegibles para el grupo control. Los pacientes del grupo control fueron apareados en proporción 1:1 con cada caso atendiendo a las variables de edad, fecha de ingreso y grado de obstrucción del flujo aéreo. Los criterios de exclusión fueron los mismos definidos para los casos.

Técnicas de recolección y cultivo de esputo. Las muestras de secreciones respiratorias se obtuvieron mediante esputo espontáneo según técnicas habituales y fueron cultivadas en

medios de McConkey, Agar-chocolate, Agar-sangre (con colistina y ácido nalidíxico) y Agar Saboureaud.

Estudio de sensibilidad antibiótica. Una vez aislado e identificado el microorganismo, todas las muestras fueron sometidas a estudio de resistencias mediante método de difusión (disco placa). La *P. aeruginosa* fue definida como multiresistente cuando se confirmó la ausencia de sensibilidad a tres o más familias de antibióticos habitualmente testadas (betalactámicos, quinolonas, carbapenems, y aminoglucósidos).

Análisis estadístico. Se analizaron características demográficas (edad, sexo), función pulmonar expresada como FEV₁, número de ingresos previos a la detección de PAMR, u otros microorganismos en el grupo control, y número de ingresos post detección de PAMR u otros microorganismos en el grupo control. Las variables cuantitativas continuas fueron expresadas en términos de media \pm SD. El análisis de las diferencias se ha realizado mediante la T- Student. Se realizó la prueba de Chi-cuadrado para el análisis de proporciones. La significación estadística se estableció en un valor $p < 0.05$ para un contraste bilateral. Se analizó la mortalidad cruda en ambos grupos de pacientes, a los 2 años de seguimiento. Se efectuó análisis de regresión logística múltiple empleando como variable dependiente la mortalidad y como co-variables la presencia de PAMR, la edad, la gravedad de la EPOC (estimada a partir del FEV₁) y el número total de ingresos previos tanto en casos como en controles.

RESULTADOS.

Durante el período de inclusión de pacientes, desde el año 2000 hasta el año 2005, requirieron ingreso por exacerbación de EPOC 3221 pacientes en nuestro centro. De los cuales 91 (2,82%) se aisló PAMR en esputo. Los pacientes incluidos en el estudio caso - control fueron pacientes, en los que el primer aislamiento de PAMR fue hasta el año 2003 con duración del seguimiento hasta mayo del 2006.

En el presente estudio se incluyeron 50 casos y 50 controles.

En relación con los 41 casos que no fueron incluidos en el estudio, en 4 se ha perdido de seguimiento, 5 no cumplen los criterios de inclusión y los 32 restantes pacientes tenían un tiempo insuficiente de seguimiento.

El análisis descriptivo de los casos y controles aparece resumido en la tabla 1.

Respecto al perfil de resistencia nuestros resultados demuestran que 30 (60%) de los pacientes mostraron infección por PAMR con un mismo antibiograma. Específicamente, este perfil estuvo definido por resistencia a todos los grupos de antibióticos habitualmente testados (betalactámicos, quinolonas, carbapenems y aminoglucósidos) pero con excepción de amikacina y colistina. En 4 pacientes (8%) la PAMR solo fue sensible a la colistina. En 16 casos (32%) el perfil de resistencias se consideró no agrupable. En relación a las características microbiológicas del grupo control, PAS (*Pseudomonas aeruginosa* sensible) se aisló en 10 pacientes (20%); *Haemophilus influenzae* en 12 (24%); *Streptococcus pneumoniae* en 8 (16%); otras bacterias en 6 (12%) y flora mixta en 14 (28%).

En la recolección consecutiva de los esputo de los pacientes con PAMR, persistió el aislamiento del germen en 35 casos (70%), con una media de realización de 4 esputos por pacientes. La microbiología del grupo control fue muy variable.

La mortalidad global cruda de los pacientes infectados por PAMR fue del 12% al mes de seguimiento, 32% al año y 60% (30 pacientes) a los dos años de seguimiento, mientras que en el grupo control la mortalidad cruda fue del 8% al mes, 18% al año y del 28 % (14 pacientes) a los dos años de seguimiento ($p=0.01$).

Pudimos determinar la causa de muerte en 26 (86.7%) de los casos y en 12 (85.7%) de los controles, en todos los pacientes la muerte estuvo relacionada con su condición respiratoria. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de edad, función pulmonar, número de ingresos previos, número de ingresos post inclusión.

Para analizar si la presencia de PAMR tuvo influencia independiente en la mortalidad de los pacientes con EPOC, se realizó un análisis de regresión logística múltiple ajustando por edad, función pulmonar y número de ingresos previos. La presencia de PAMR se asoció a una mortalidad aumentada respecto a los pacientes sin PAMR (OR=6,2; IC 95%: 1,7-22,1; $p<0.01$) (Tabla 2).

Al analizar la mortalidad de la infección por PAMR con sensibilidad a amikacina y colistina, o solo sensible a colistina fue de 70,6 % (24 de 34 casos), superior a la infección por PAMR con patrones de resistencia no-agrupables, 37,5 %, (6 de 16 casos), en el grupo control pacientes con PAS presentaron una mortalidad del 30% (3 de 10 pacientes). Estas diferencias fueron estadísticamente significativa ($p=0.03$).

DISCUSION.

En el presente estudio destaca la elevada mortalidad de la infección por PAMR en los pacientes con EPOC que ingresan en sala de hospitalización convencional. La mortalidad cruda a los 2 años alcanza el 60% de los pacientes, el doble que la observada en el mismo período de tiempo en pacientes de similares características demográficas y de función pulmonar pero que han estado infectados por otras cepas de *Pseudomonas* o por otros gérmenes (28%). Debe enfatizarse que este aumento de mortalidad asociado a la infección por PAMR es evidente inclusive tras el ajustar por otras covariables. La tasa de mortalidad a los 2 años, en pacientes con EPOC tras ser hospitalizados por una exacerbación aguda varía entre 29 % y 49 %.^{106,107,108,109} Las discrepancias encontradas pueden explicarse por las diferentes poblaciones estudiadas en relación a función pulmonar, presencia de comorbilidad y tratamiento administrado. En pacientes con exacerbación severa que ha requerido ingreso en cuidados intensivos, la tasa de mortalidad descrita a los 3 años fue del 61%.¹¹⁰

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban una función pulmonar severamente deteriorada, este hecho era esperable, debido a que se han descrito como factores de riesgo para una infección por *Pseudomonas aeruginosa* en estos pacientes, una FEV₁ < 35 %, requerir intubación mecánica, uso de esteroides sistémicos y antibioticoterapia previa.^{52,53}
¹¹¹ La estancia hospitalaria prolongada y la exposición antibióticos antipseudomónicos se ha relacionado con infecciones respiratorias por PAMR.¹¹²

La infección por *Pseudomonas* ha sido descrita en algunos estudios previos como una causa de inflamación persistente y acrecentada de las vías aéreas inferiores, que acelera el deterioro de la función pulmonar y aumenta el riesgo de exacerbaciones de la EPOC¹¹³. Sin embargo, el aumento de mortalidad en pacientes con EPOC y PAMR ingresados en sala de hospitalización convencional no ha sido descrito previamente.

En pacientes con exacerbación severa que requiere ingreso en cuidados intensivos, se ha descrito mayor mortalidad en pacientes infectados por microorganismos multiresistentes respecto a los infectados por otros microorganismos (44% vs 25%), aunque en el análisis ajustado por otras variables el factor independiente relacionado con aumento de mortalidad fue el uso inapropiado del antibiótico inicial.¹¹⁴

Nuestro estudio mostro una alta proporción de persistencia de PAMR (70%) en los consecutivos esputos en comparación con la persistencia de PA descrita en otros estudios

(29.5%).¹¹⁵

El presente estudio presenta algunas limitaciones, aunque los casos y controles están adecuadamente ajustados en el momento basal por la función pulmonar, la edad, ingresos previos, no está incluido ningún indicador de gravedad o co-morbilidad (como Charlson o Saps), controlado el tratamiento en la fase de exacerbación ni el seguimiento posterior al alta hospitalaria. Otra limitación sería la falta de seguimiento de aproximadamente la mitad de los pacientes con PAMR por falta de seguimiento, posteriormente al revisar su evolución nos encontramos con una mortalidad a los dos años del 56.25% (18 pacientes) por causas relacionadas con sus condiciones respiratorias en un 83.3% (15 pacientes).

Por otra parte, los resultados no pueden extrapolarse a todos los casos de PAMR, debido a que constituyen un grupo heterogéneo con diferente sensibilidad a diferentes antimicrobianos. En los pacientes estudiados, un elevado porcentaje presentaba una infección por *Pseudomonas aeruginosa* sólo sensible a colistina y amikacina. Podría realizarse la hipótesis, que la dificultad para erradicar este microorganismo, es el factor determinante de un peor pronóstico.

Ante el previsible aumento de infecciones por PAMR en pacientes con EPOC, resulta necesario realizar estudios para definir con claridad el tratamiento adecuado (pauta antibiótica, tiempo, dosis, vía de administración, necesidad o no de tratamiento ambulatorio) para mejorar la calidad en la atención de estos pacientes.

Tabla 1
Características generales de los pacientes con EPOC y exacerbación aguda, comparación de casos y controles.

	Con PAMR (n=50)	Sin PAMR (n=50)	Valor p
Edad, años (x±SD)	69±10	73±7	=0.07
Sexo varón, N (%)	42 (84)	42 (84)	1
FEV ₁ , %pred (x±SD)	33±11	31±13	=0.4
Número de ingresos pre-inclusión, mediana (rango)	4,5 (0-17)	4 (0-15)	=0.07
Número ingresos post-inclusión, mediana (rango)	4 (0-16)	2,9 (0-20)	=0.03

Tabla 2
Análisis de Regresión Logística Múltiple de factores relacionados con mortalidad

	OR	IC 95%	Valor p
Presencia de PAMR	6.2	1,7-22,1	0,005
Edad, años	0,9	0,9-1	0,8
FEV ₁ , % pred	1,05	0,99-1,11	0,09
Ingresos previos, n	0,9	0,8-1	0,1

SEGUNDO ARTÍCULO

Efectividad y seguridad de Colistina para el tratamiento de Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* Multiresistente

Objetivo: Evaluar la eficacia clínica y microbiológica del uso de Colistina en pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente y determinar su toxicidad general como la asociada a otros fármacos.

Diseño del estudio: Estudio descriptivo retrospectivo de las infecciones por PAMR tratadas con colistina entre 1997-2006

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en el Hospital general universitario de 450 camas. A partir de la base de datos del Servicio de Farmacia se identificaron todos los pacientes tratados con colistina (Colistimetato sódico) entre enero de 1997 y diciembre del 2006. Los criterios de inclusión fueron haber realizado tratamiento con colistina durante más de 3 días por un episodio de infección activa por PAMR. Se definió PAMR como la *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems, betalactámicos, quinolonas, glucopéptidos, tobramicina, gentamicina y sensible a colistina y amikacina. Colistina sensible fue definida como la CIM ≤ 2 mcg/ml según de U.S Clinical and Laboratory Standards Institution. Los test de sensibilidad de los aislamientos de los cultivos se realizaron mediante el método de microdilución usando el sistema de MicroScan (Date Behring, Brookfiel CT).

La infección fue definida según los criterios establecidos por el CDC (The centers of Disease Control and Prevention).¹¹⁶

Infección activa por PAMR fue definida por la presencia de síntomas locales y/o sistémicos de infección atribuibles a la PAMR junto al aislamiento de la PAMR en muestras valorables.

Una vez fueron aplicados los criterios de inclusión se seleccionaron los pacientes y se analizaron sus características clínicas mediante la revisión de la historia clínica. Se consideraron la edad, el sexo, el hábito tabáquico, alcohol y los siguientes antecedentes patológicos: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica se definió con FG < 60 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ en al menos dos determinaciones separadas por al menos 3 meses. Hemodiálisis en el momento de la detección de PAMR o en las 4 semanas previas. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), antecedentes de neoplasia sólida o neoplasia hematológica diagnosticada en el curso de los últimos 5 años y que actualmente

no se encuentre libre de enfermedad; Neutropenia: recuento de neutrófilos $<$ de 500 en el momento de detección de PAMR y/o durante los 10 días previos. Hepatopatía crónica como antecedente que conste en la historia clínica y Cirrosis hepática confirmada por biopsia hepática y/o signos de hipertensión portal. Serologías positivas de VHC y/o VIH. SIDA según criterios de CDC (estadio C3). Trasplante de órgano sólido. Duración del ingreso en el que se detectó la PAMR y fecha de aparición de la PAMR, servicio donde ingresó, motivo de ingreso, ingreso previo en los últimos tres meses, el aislamiento previo de *P. aeruginosa* no multiresistente, y el tipo de muestra donde se aisló la PAMR.

Todos los pacientes fueron tratados con Colistimetato sódico en forma de polvo con la equivalencia de 80 mg de Colistimetato por millón de unidades (12.500 unidades/mg). La dosis usual utilizada fue de 2.5-5 mg/Kg en tres dosis al día. En los pacientes con insuficiencia renal se ajustaron las dosis según el filtrado glomerular (FG) estimado. Los datos obtenidos en relación al tratamiento con colistina fueron: duración del tratamiento en días, vías de administración (parenteral o parenteral mas nebulizada), la dosificación (en miligramos) y el tratamiento simultaneo con otros agentes antimicrobiano.

En relación a la respuesta al tratamiento se evaluó la respuesta clínica según el curso evolutivo descrito en la historia clínica del paciente considerando respuesta favorable, fracaso y no evaluable. La respuesta favorable se definió como la desaparición de la fiebre, leucocitosis, la desaparición de los signos locales de infección o una mejoría de estas condiciones.

La respuesta microbiológica se evaluó según los resultados de posteriores cultivos: erradicación o presunta erradicación (cultivo negativo), persistencia (aislamiento nuevamente de PAMR con idéntico antibiograma) y finalmente no determinada cuando no se realizaron cultivos posteriores.

El siguiente punto fue evaluar la toxicidad de la colistina: neurotoxicidad (aparición de síntomas del sistema nervioso central (SNC) y/o del sistema nervioso periférico (SNP) durante el tratamiento). Nefrotoxicidad: definida como la presencia de creatininas de ≥ 2 mg/ml in pacientes sin previo deterioro de la función renal o aumento del 50% de los niveles de basales de creatinina en pacientes con IRC (Insuficiencia renal crónica). Para la imputación de la nefrotoxicidad de colistina se aplicó el Algoritmo de Naranjo¹¹⁷. También se analizaron los el uso de agentes potencialmente neurotóxicos: ciclosporina, aminoglucósidos, IECAS (Inhibidores de la enzima de conversión de la

angiotensina) y tracolimus. Se analizaron los factores relacionados con la respuesta clínica, microbiológica y la toxicidad.

Análisis Estadístico: Las variables independientes se analizaron como dicotómicas. La edad se analizó como variable dicotómica, empleando como punto de corte la mediana de edad de los pacientes incluidos, las demás variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil según su distribución, y las cualitativas como estimaciones porcentuales. Las proporciones se compararon usando la prueba de Chi-cuadrado con una corrección de continuidad o mediante el test exacto de Fischer's cuando fue apropiado. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística múltiple de cada una de las variables dependientes, incluyendo en el modelo aquellas variables independientes que tenían una P inferior a ≤ 0.05 . Asimismo, se evaluó la mortalidad cruda intrahospitalaria y la relacionada con la infección por PAMR. La muerte no fue considerada relacionada con la PAMR cuando los datos clínicos y/o microbiológicos no justificaron.

Resultados: Durante el periodo del estudio 188 pacientes fueron tratados con colistina, luego de aplicar los criterios de inclusión se incluyeron 121. Los pacientes excluidos o presentaban pocos días de tratamiento, o solo colistina inhalada, estaban infectados por otras bacterias o fueron considerados colonizaciones y no infecciones por PAMR. Todas las infecciones fueron consideradas de origen nosocomial. La tabla 1 muestra las características de la población estudiada. Las vías de administración, dosis, duración del tratamiento están descritas en la tabla 2.

La respuesta clínica fue favorable en 87 pacientes (71.9%); la respuesta clínica por tipo de infección se detalla en la tabla 3. Los factores analizados relacionados con la respuesta clínica fueron género, edad >68 años, fumar, alcohol, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, EPOC, VIH, neutropenia, neoplasia, ingresos previos, ingreso en UCI y combinación con otros agentes microbianos.

No se encontraron factores asociados con la falta de respuesta clínica. La proporción de respuesta clínica fue de 73%, 71.9%, 72%, 75% y 65.5% para colistina monoterapia, colistina asociada con aminoglucósidos, betalactámicos, quinolonas y carbapenems respectivamente. La combinación de colistina endovenosa con nebulizada no estuvo asociada con mejor respuesta terapéutica. Las dosis relativamente altas de colistina (>240 mg/día) administradas a solo 20 pacientes, 17 (85%) de los cuales tuvo una respuesta clínica favorable en comparación con el 69.3% de los pacientes con dosis ≤ 240 mg/día (*p*:

0.1). La respuesta bacteriológica después del tratamiento fue evaluada en 89 pacientes con erradicación de la PAMR confirmada en 31 de ellos (34.8%). En la tabla 3 muestra la proporción de erradicación según el tipo de infección. En el análisis multivariable, los factores relacionados con la no-erradicación fueron: fumar (OR 3.5; 95% IC 1.1–10.4; $p = 0.02$); EPOC (OR 2.8; 95% IC 1–7.6), e infección previa por PA (OR 3.2; 95% IC 1.1–9.3). En relación a la dosis no se encontró diferencia estadísticamente significativa en relación a la respuesta microbiológica, pacientes que recibieron dosis mayores de 240 mg (n:14) tuvieron un 50% de erradicación comparado con el 33.3% ($p = 0.2$) en el resto de pacientes.

La mortalidad intrahospitalaria cruda fue del 16.5% (20 pacientes) y la mortalidad relacionada con la PAMR fue del 12.4% (15 pacientes). La mortalidad cruda según el tipo de infección se muestra en la tabla 3. La mortalidad fue mayor para pacientes con neumonía y/o bacteriemia (36.1%) en relación a otro tipo de infecciones (8.2%) (OR 4.9; 95% IC 1.7-14; $p: 0.004$).

No se detectaron casos de neurotoxicidad y 10 pacientes presentaron nefrotoxicidad. La tabla 4 muestra el análisis univariado con los factores potencialmente relacionados con la nefrotoxicidad. En el análisis multivariado, los factores relacionados con la nefrotoxicidad fueron la insuficiencia renal crónica (OR 7.1; 95% IC 1.4–35.7; $p = 0.02$), diabetes mellitus (OR 6.9; 95% IC 1.3–35.3; $p = 0.02$), y la combinación con aminoglucósidos (OR 6.1; 95% CI 1–37.4; $p = 0.05$); en el contexto del uso de IECAS estuvo en el límite de la significancia estadística (OR 6.5; 95% IC 0.9–45.2; $p = 0.06$).

Discusión: Varios estudios han demostrado la efectividad y seguridad de la colistina como tratamiento de microorganismos gramnegativos multiresistentes en especial en unidades de cuidados intensivos (UCI).^{118,119} En estos estudios, la eficacia clínica oscila entre el 60-80%,^{120, 121} similar a la encontrada en la presente serie que ha analizado un importante tamaño muestral (121 pacientes) y que incluye pacientes críticos y de unidades de hospitalización convencional. La respuesta clínica en relación a los diferentes tipos de infección fue similar al de otros dos estudios 73%¹²² y 74%¹²³ y mejor al reportado por Levin *et al* del 58%.¹²⁴

De entre los factores analizados en relación a la “respuesta clínica”, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni con la administración parenteral y nebulizada simultánea, ni en la utilización de colistina con otros antimicrobianos. Existen estudios “in vitro” que demuestran la actividad sinérgica entre colistina y rifampicina^{125 126} y también

de la asociación de colistina con amikacina frente a cepas de *P. aeruginosa* multiresistente,^{127, 128} sin embargo, no existen estudios clínicos que permitan afirmar la superioridad de la combinación de colistina con otros antimicrobianos frente a la monoterapia.

En contraste con la buena tasa de respuesta clínica, en nuestra serie la tasa de erradicación microbiológica fue baja (34.8%). Un porcentaje importante de muestras fueron respiratorias (65.2%) que procedían en su mayoría de pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esto explicaría en buena parte, la baja tasa de erradicación microbiológica. El paciente EPOC se asemeja al enfermo con fibrosis quística, en el que es frecuente la colonización persistente por *P. aeruginosa* a pesar del tratamiento.^{129, 130} De hecho, en el presente estudio, los factores relacionados de forma independiente con la baja erradicación microbiológica fueron el antecedente de EPOC y el antecedente de cultivos positivos previos para *P. aeruginosa*

La dosis media de colistina en pacientes sin insuficiencia renal fue de 240 mg/dl (3.4mg/kg por día). Solo 20 pacientes fueron tratados con dosis de >de 240 mg/día y en solo 14 de ellos se pudo evaluar la relación entre erradicación y dosis altas. Existe una tendencia a una mejor respuesta clínica y bacteriológica a usar dosis altas de colistina. Falagas y otros autores reportan que dosis diarias más elevadas de colistina (hasta de 720 mg/día) administrada endovenosa estaba relacionado con altas tasas de respuesta clínica y erradicación.^{131, 132, 123}¹³³ Otro factor que apoya el uso de altas dosis es la mala distribución de la colistina en la cavidad pleural y en el parénquima pulmonar. Sin embargo ningún estudio hasta la fecha ha evaluado el efecto de las diferentes dosis de colistina sobre la respuesta clínica y la toxicidad.

No se encontró ningún caso de neurotoxicidad, lo que coincide con los resultados de estudios anteriores.¹³⁴ Diez pacientes presentaron nefrotoxicidad (8.3%). Las tasas reportadas sobre nefrotoxicidad con colistina varían desde un 0% a 37% en pacientes con función renal normal.^{135, 136, 137} En nuestro estudio los factores independientes relacionados con la nefrotoxicidad fueron el antecedente de insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y el uso de aminoglucósidos. Cabe destacar que no se detectó nefrotoxicidad en los pacientes ingresados en UCI, posiblemente relacionada con la estrecha vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico en estos pacientes.

En relación a la mortalidad cruda y la mortalidad relacionada con PAMR fue del 16.5% y

12.4% respectivamente; sin embargo esta última varía según la localización de la infección. La mortalidad reportada por infecciones por PAMR oscilan entre un 24% a un 60%,^{119,138,139} y los factores previamente relacionados con mayor mortalidad fueron la edad y el antecedente de insuficiencia renal aguda. La mayoría de estos estudios son realizados en pacientes ingresados en UCI.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son su diseño retrospectivo y la heterogeneidad de los pacientes incluidos, con diferentes tipos de infecciones, pronóstico diferente y diferentes enfoques de tratamiento (tanto vías de administración como diferentes combinaciones con otros antimicrobianos). Sus ventajas, el tamaño muestral y que los resultados se obtienen de la práctica clínica de rutina en un campo en donde es difícil llevar a cabo ensayos clínicos controlados.

Los resultados confirman que la colistina es un fármaco seguro y efectivo para las infecciones por cepas producidas por PAMR en donde las opciones terapéuticas son limitadas. Debido a que la colistina se ha desarrollado hace mucho tiempo, los estudios realizados previamente no aportan suficiente información y quedan múltiples preguntas por responder, especialmente sobre la farmacocinética de este “viejo antibiótico”. Por lo tanto se necesitan estudios bien diseñados focalizados en farmacodinamia, farmacocinética, eficacia y toxicidad.

Tabla 1
Características de los pacientes con infección por PAMR y tratados con colistina

Características Demográficas	Valores
Edad, media (SD)	65.34 (14.1)
Varón, n (%)	95 (78.5)
Mujer, n (%)	26 (21.5)
Ingreso en UCI, n (%)	23 (19)
Antecedentes Patológicos	
Hipertensión, n (%)	56 (46.3)
Diabetes Mellitus, n (%)	31 (25.6)
Insuficiencia Renal Crónica, n (%)	14 (11.6)
EPOC, n (%)	63 (52.1)
VIH, n (%)	4 (3.3)
Neoplasia Hematológica, n (%)	8 (6.6)
Neoplasia sólida, n (%)	24 (19.8)
Neutropenia, n (%)	7 (5.8)
Tipos de Infección	
Respiratoria, n (%)	79 (65.2)
Infección	59 (48.8)
BronquialNeumonía ^a	20 (16.5)
Bacteriemias, n (%)	16 (13.2)
Urinarias, n (%)	13 (10.7)
Piel y partes blandas, n (%)	11 (9.1)
Otitis, n (%)	1 (0.8)
Artritis, n (%)	1 (0.8)
a 40% asociadas a ventilación mecánica	

Tabla 2
Características del tratamiento administrado con colistina

Vías de administración	
Vía endovenosa, n (%)	86 (71.1)
Endovenosa y nebulizada, n (%)	35 (28.9)
Total dosis diaria de colistina, mg/día (rango)	
Administración endovenosa, media	240 mg/día (rango 120-480)
Administración nebulizada	120 mg/día (rango 80-480)
Duración del tratamiento (días)	
Vía endovenosa, Media	15 (rango 3-92)
Vía nebulizada, Media	14.5 (rango 3-63)
Asociación con otros antibióticos	
Colistina monoterapia, n (%)	37 (30.6)
Biterapia, n (%)	70 (57.8)
Triple terapia, n (%)	14 (11.6)
Con aminoglucósidos, n (%)	57 (47.1)
Con Betalactámicos, n (%)	25 (20.7)
Con quinolonas, n (%)	8 (6.6)
Con carbapenems, n (%)	8 (6.6)

Tabla3
Respuesta clínica y microbiológica en pacientes tratados con colistina

Infecciones Nosocomiales	Respuesta clínica favorable N (%)	Mortalidad cruda N (%)	Respuesta Microbiológica N (%)		
			Erradicación	No Erradicación	Indeterminada
Bacteriemia (n=16)	10 (62.5)	6 (37.5)	7(43.8)	6(37.5)	3 (18.8)
Pneumonia (n=20)	13 (65)	7 (35)	6(30)	7(35)	7 (35)
Infección Bronquial (n=59)	43 (72.9)	6 (10.2)	9(15.3)	36(61)	14 (23.7)
Urinaria (n=13)	11 (84.6)	1 (7.7)	3(23.1)	6(46.2)	4 (30.8)
Piel partes blandas (n=11)	8 (72.7)	0	5(45.5)	3 (27.3)	3 (27.3)
Otitis, (n=1)	1 (100)	0	1(100)	0	0
Artritis, (n=1)	1 (100)	0	0	0	1 (100)

^a Indeterminada: no muestras microbiológicas para evaluar la erradicación

Tabla 4
Factores asociados a la nefrotoxicidad por colistina

	Nefrotoxicidad (n = 10)	Ausencia de nefrotoxicidad (n=111)	OR	95% IC	P
Varón, n (%)	8 (80)	87 (78.4)	0.96	0.18-4.55	1
Edad > 68 años, n (%)	8 (80)	52 (46.8)	4.5	0.92-22.3	0.054
Tabaco, n (%)	4 (40)	44 (39.6)	1	0.27-3.8	1
Alcohol, n (%)	2 (20)	5 (4,5)	5.3	0.88-31.75	0.1
Hipertensión, n (%)	8 (80)	48 (43.2)	5.2	1 -25.85	0.04
Insuficiencia renal crónica (%)	5(50)	9 (8.1)	11.3	2.75-46.63	0.002
Diabetes Mellitus, n (%)	6 (60)	25 (22.5)	5.1	1.3-19.73	0.018
EPOC, n (%)	4 (40)	59 (53.2)	0.58	0.15-2.19	0.51
Neoplasia solida, n (%)	3 (30)	21 (19.8)	1.8	0.43-7.7	0.31
Ingreso Previo, n (%)	7 (70)	46(41.4)	3.29	0.8-13.42	0.1
Previa <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	5 (50)	41 (36.9)	1.7	0.46-6.2	0.5
Aminoglucósidos, n (%)	8 (80)	49 (44.1)	5	1-24.92	0.045
IECAS, n (%)	3 (30)	8 (7.2)	5.5	1.1-25.53	0.04
Dosis de colistina >240 mg/día, n (%)	3 (30)	17 (15.3)	2.3	0.55-10.08	0.36
Tratamiento > 15 días, n (%)	7 (70)	47 (42.3)	3.1	0.78-12.93	0.1
Ingreso en UCI, n (%)	0 (0)	23 (20.7)	0.79	0.72-0.87	0

TERCER ARTÍCULO

Factores de riesgo para la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

Impacto del uso de antibiótico. Doble caso control.

Cepas multiresistentes de *P. aeruginosa* (PAMR) han ido en aumento en algunos hospitales¹⁴⁰ y puede convertirse en un problema de salud pública.³⁵

La emergencia de PAMR ha sido relacionada con el uso de antibióticos antipseudomónicos.^{67, 141} Muchos de estos estudios han sido enfocados en entornos particulares como en unidades de cuidados intensivos¹⁴² o en relación a la resistencia a una familia de antibióticos en especial, principalmente PA resistente a las quinolonas o carbapenems o a localizaciones específicas como neumonía relacionada con la ventilación mecánica¹⁴³ o bacteriemia.¹⁴⁴ La mayoría de estos estudios han utilizado la metodología de casos-controles o han investigado brotes comparando generalmente microorganismos sensibles con resistentes¹⁴⁵. Este tipo de metodología puede sobrestimar la asociación entre la resistencia y el uso de antibióticos o puede falsamente implicar a un factor de riesgo con determinado patrón de sensibilidad.¹⁴⁶

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar los factores relacionados con la adquisición de PAMR, especialmente la exposición previa a antibióticos, usando la metodología de doble caso-control.¹⁴⁷

Material y Métodos: Estudio epidemiológico doble caso-control. Se evaluaron los potenciales factores de riesgo (características del huésped; procedimientos invasivos y en especial el impacto de la exposición previa de antibióticos) relacionados con la adquisición de la PAMR en pacientes hospitalizados entre 1 de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2006 en un Hospital universitario con 450 camas. La PAMR fue identificada en el laboratorio mediante técnicas rutinarias y la susceptibilidad fue determinada por el sistema de MicroScan (paneles NC36 and NC38) o el método de Kirby-Bauer en placas de Mueller-Hilton (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

Definición de caso: pacientes con PAMR, cuando el microorganismo era resistente a todos los antibióticos excepto colistina y/o amikacina. Definición de control 1: pacientes con PAS (*Pseudomonas aeruginosa* sensible) cuando los pacientes fueron sensibles a todos los antibióticos estudiados. Control 2: pacientes seleccionados al azar ingresados en el hospital

similar periodo de tiempo, índice de severidad similar y sin cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* (PAN).

Análisis Estadístico: Se realizó un análisis bariado en donde se comparo las características de los pacientes con PAMR con los pacientes sin aislamiento de PA (PAN) y los que presentaban *Pseudomonas aeruginosa* sensible (PAS). Los valores de P se calcularon mediante el test de Chi-cuadrado para las variables categóricas y el test de Mann-Witney para las variables continuas. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar los factores predictores de aislamiento de PAMR, diseñándose dos modelos, uno usando PAS como control y otro utilizando PAN y ambos se compararon con PAMR. Las variables con valores de $p < 0.05$ en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis de regresión logística. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS para Windows, rel.12.0.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados: Durante el periodo de estudio se identificaron 1403 pacientes con aislamientos incidentes de *Pseudomonas aeruginosa*; de los cuales fueron PAS 532 (37.9%), PAMR 345 (24.6%) y *Pseudomonas* con otros perfiles de antibiogramas 526 (37.5%). Para fines de este estudio solo se incluyeron los pacientes con PAS, los PAMR y 690 pacientes sin aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (PAN). En relación a la localización de las muestras el sitio más frecuente fue el tracto respiratorio (44,5%), seguido de piel y tejidos blandos (21,6%), y el del tracto urinario (19,3%). El aislamiento primario en sangre solo se encontró en un 3,9% de los pacientes del estudio.

La Tabla 1 muestra las características clínicas y epidemiológicas de los casos y controles. En el análisis univariado los datos más relevantes fueron que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas vinculadas al antecedente de co-morbilidad, a excepción de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que fue mayor en los pacientes con PAMR. El antecedente de ventilación mecánica, hemodiálisis y la fibrobroncoscopia también fue más frecuente en este tipo de pacientes. El uso previo de antibiótico se asoció significativamente a la presencia de multiresistencia. Recibieron antibióticos anti-PA 11,3%, 60,6 % ($P < 0,01$), y 34,8% de los pacientes PAN, PAMR y PAS respectivamente. En el análisis de regresión logística al comparar la presencia de PAMR con PAN los factores de riesgo asociados a la multiresistencia fueron: sexo masculino (OR=1,6; IC 95%: 1,2-2,4), más de tres hospitalizaciones (OR=3,5;IC 2,3-5,3), presión de colonización (OR=3,5;IC 1,9-6,1), EPOC (OR=2,02;IC 1,3-2,9), índice de gravedad (4,3;IC 2,8-6,5), uso previo de

quinolonas (OR= 1,8; IC 1,3-2,5) y carbapenems (OR=2,2;IC 1,3-3,8).En el modelo que comparó PAMR con PAS el uso de quinolonas se asoció con un mayor riesgo de multiresistencia con una OR más alta que con el modelo previo (OR=15.2; 8.7-26.5),la OR para carbapenems se mantiene igual, las penicilinas anti-Pseudomonas aparecen como factor de riesgo, desaparece la EPOC, y se mantiene el resto de factores de riesgo sin cambios respecto al modelo previo (tabla 2).

Discusión: Múltiples factores de riesgo han sido descritos asociados con la adquisición de PAMR, como la estancia en UCI, la ventilación mecánica, alto índice de severidad, la hospitalización previa y co-morbilidades como la diabetes mellitus, insuficiencia renal, EPOC y fibrosis quística.^{142,148,149} En nuestro estudio solo la presencia de EPOC, alto índice de severidad del paciente y la hospitalización previa fueron los factores de riesgo relacionados con la presencia de PAMR, estas diferencias podrían explicarse por los diferentes escenarios en los que se han realizado estos estudios.

El rol de la presión de colonización en la transmisión de bacterias gramnegativas multiresistentes no está bien establecida.¹⁴⁹ En nuestro estudio el número de PAMR detectadas simultáneamente se considero como representante de la presión de colonización, y esta variable surgió como un factor independiente para la adquisición de PAMR lo que sugeriría que existe un componente de transmisión cruzada en los pacientes que adquieren la PAMR.

Una de las principales preocupaciones en la adquisición de resistencias es la exposición previa a los antibióticos. Nuestro estudio muestra que la exposición previa a quinolonas y carbapenems se asocio con la adquisición de PAMR en el análisis ajustado por los dos grupos de controles (PAS y PAN).Otros estudios confirman este hallazgo,^{142, 143} pero otro realizado en pacientes ingresados en UCI en donde se realiza vigilancia activa de pacientes colonizados por PAMR, afirman que la utilización de quinolonas y cefalosporinas anti-Pseudomonas podrían prevenir la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* y que su uso no está relacionado con la adquisición de resistencias.¹⁵⁰

La mayoría de los estudios que evalúan el riesgo de adquirir PAMR se realizaron mediante la metodología de caso-control, en donde generalmente comparan la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* sensible con la resistente.¹⁵¹ Al realizar esta comparación con los pacientes con PAS como controles se sobrestima la contribución que tienen los antibióticos como factor de riesgo en el adquirir resistencias^{145,152}.Este efecto fue observado en nuestro

estudio, cuando se comparó PAMR con PAS, la OR para la exposición previa a quinolonas y carbapenems para los pacientes con PAMR fue de 15.3 y 3.5 respectivamente y al comparar los pacientes con sin *Pseudomonas aeruginosa*, la OR ajustada fue de 1.8 y 2.3 respectivamente.

El presente estudio tiene sus limitaciones. Primero, la información fue obtenida retrospectivamente. Los pacientes sin *Pseudomonas aeruginosa* (PAS) fueron seleccionados de la misma población que los casos, con la misma estancia hospitalaria y la índice de gravedad que los pacientes con PAMR; como no se realizó vigilancia activa no podemos determinar qué porcentaje de estos pacientes se encontraban colonizados por PAMR. La selección del grupo control es un tema muy controvertido, al usar como grupo control los pacientes sin *Pseudomonas aeruginosa* no se puede diferenciar cuales son los factores de riesgo de adquirir la PAMR y la de adquirir la misma *Pseudomonas aeruginosa* independientemente de su perfil de sensibilidad. En el segundo modelo se eligieron los pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* multisensible ya que el resto de los perfiles de PA no-PAMR era un grupo muy heterogéneo. Cuando se realizó el análisis multivariado comparando estos tipos de pacientes, el único factor de riesgo que desaparece es el índice de severidad. Estos resultados pueden estar influenciados por las variables epidemiológicas locales, por lo que tal vez no es aplicable a otros escenarios. En contraste, pocos estudios han analizado los factores de riesgo de la resistencia antibiótica por un periodo tan largo de tiempo, con un número tan grande de pacientes con PAMR, incluyendo a todas las unidades del hospital y mediante un diseño de doble caso-control. En conclusión, el presente estudio sugiere, que si bien son múltiples los factores juegan un rol en la adquisición de la PAMR, la exposición previa a los antibióticos como las quinolonas y los carbapenems juegan un importante lugar en la adquisición de la misma. Los resultados de nuestro análisis sugieren que deberían hacerse mayores esfuerzos para dilucidar si la restricción del uso de estos antibióticos ayudaría a controlar su adquisición.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

	PAN n=690 (44%)		PAS n=532 (34%)		PAMR n=345 (22%)		p ¹	p ²
Datos Demográficos								
Sexo								
masculino	375	(54.3)	316	(59.4)	250	(72.5)	<0.001	<0.001
femenino	315	(45.7)	216	(40.6)	95	(27.5)		
Edad (años)								
Media (DS)	67,5	(16.8)	69,1	(16.6)	67,8	(13.5)	ns	0,011
Relacionado con la hospitalización								
Hospitalización previa								
ninguno	358	(51.9)	283	(53.2)	119	(34.5)		
1	151	(21.9)	112	(21.1)	59	(17.1)	<0.001	<0.001
2	88	(12.8)	54	(10.2)	54	(15.7)		
≥3	93	(13.5)	83	(15.6)	113	(32.8)		
Estancia previa en UCI³								
Estancia hospitalaria (días)	27,1	(15.4)	26,7	(20.9)	43,5	(31.7)	<0.001	<0.001
Días entre la admisión y el aislamiento	-	-	13,1	(11.0)	22,9	(18.9)	-	<0.001
Aislamiento simultáneo de PAMR	2,6	(2.2)	2,6	(2.3)	3,5	(2.1)	<0.001	<0.001
Co-morbilidades								
Diabetes Mellitus	129	(18.7)	86	(16.2)	61	(17.7)	ns	ns
EPOC	116	(16.8)	126	(23.7)	118	(34.2)	<0.001	0,001
Insuficiencia renal	69	(10.0)	54	(10.2)	40	(11.6)	ns	ns
Insuficiencia Hepática	92	(13.3)	36	(6.8)	37	(10.7)	ns	ns
VIH	33	(4.8)	16	(3.0)	12	(3.5)	ns	ns
Neoplasia sólida	179	(25.9)	132	(24.8)	68	(19.7)	ns	ns
Neoplasia Hematológica	23	(3.3)	18	(3.4)	11	(3.2)	ns	ns
Procedimientos Invasivos								
Ventilación Mecánica	32	(4.6)	52	(9.8)	69	(20.0)	<0.001	<0.001
Hemodiálisis	17	(2.5)	7	(1.3)	17	(4.9)	0,036	0,001
Broncoscopia	44	(6.4)	46	(8.6)	44	(12.8)	0,001	0,050
Endoscopia Digestiva	80	(11.6)	37	(7.0)	27	(7.8)	ns	ns
Quimioterapia	19	(2.8)	8	(1.5)	7	(2.0)	ns	ns
Cirugía	345	(50.0)	276	(51.9)	180	(52.2)	ns	ns
Índice de Severidad⁴								
Media	2,6	(0.68)	2,8	(0.9)	3,1	(1.0)	<0.001	<0.001
1-3	612	(88.7)	393	(74.4)	193	(56.4)	<0.001	<0.001
4	78	(11.3)	135	(25.6)	149	(43.6)		
Antibioticoterapia previa								
No Antibióticos previos	191	(27.7)	229	(43.0)	55	(15.9)		
Antibióticos Anti-PA previos	240	(34.8)	60	(11.3)	209	(60.6)	<0.001	<0.001
PAN= no Pseudomonas aeruginosa; PAS= Pseudomonas aeruginosa sensible								
PAMR= Pseudomonas aeruginosa multiresistente								
Datos cuantitativos (%) o media (DS desviación estándar)								
¹ Comparación entre PAN y PAMR. El test de chi-square fue utilizado para variables categóricas y Mann-Whitney para variables continuas.								
² Comparación PAMR. El test de chi-square fue utilizado para variables categóricas y Mann-Whitney para variables continuas.								
³ 26 casos perdidos (12 control, 10 PAS, 4 MDRPA).								
⁴ 3M™ APR DRG (All-patient Refined Diagnosis-Related Group)								

Tabla 2. Análisis multivariado de los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente

Variable	PAN vs. PAMR ¹				PAS vs. PAMR ²				
	Crude OR	p	Adjusted OR (95% IC)	p	Crude OR	p	Adjusted OR (95% IC)	p	
Sex									
	Fem.	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	Masc.		2,21	<0.001	1.67	0,004	1,80	<0.001	1.61
Previa Hospitalización				<0.001		<0.001		<0.001	<0.001
	No	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	1		1,18	0,386	1.30	0,226	1,25	0,246	1.57
	2		1,85	0,002	2.15	0,001	2,38	<0.001	2.86
	>=3		3,66	<0.001	3.52	<0.001	3,24	<0.001	2.87
Simul. Aislamiento de PAMR									
	0	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	>=1		3,38	<0.001	3.47	<0.001	4,35	<0.001	3.91
Índice de severidad									
	1-3	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	4		6,06	<0.001	4.29	<0.001	2,25	<0.001	1.63
Quinolonas									
	No	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	SI		2,21	<0.001	1.79	0,001	16,66	<0.001	15.25
Carbapenems									
	No	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	SI		4,14	<0.001	2.26	0,002	6,87	<0.001	3.53
Anti-PA Penicilinas									
	No	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	Si		2,60	<0.001	1,09	0,816	5,52	<0.001	2.79
EPOC									
	No	Ref.	--	--	--	--	--	--	--
	SI		2,57	<0.001	2.02	<0.001	1,68	0,001	1,29

5-DISCUSIÓN

Mortalidad en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Infeccionados por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: Estudio caso-control

Pronóstico de los pacientes EPOC infectados por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

El hallazgo más importante de este estudio es la relación entre el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente al ingreso y la mortalidad progresiva en los meses siguientes, con independencia de otros factores predictores como la edad, la función pulmonar y el número de ingresos. Almagro et al confirma estos hallazgos en un estudio prospectivo donde se incluyeron otras variables como BODE índice, depresión, test de calidad de vida que en nuestro estudio no se evaluaron.¹⁵³ El riesgo de morir en el paciente EPOC está también relacionado con la edad, el bajo índice de masa corporal, la capacidad reducida de ejercicio, la disnea como síntoma especial y FEV₁.

A pesar de su ubicuidad el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* es extremadamente infrecuente en etapas tempranas de la enfermedad y en estudios realizados en pacientes ambulatorios con exacerbación aguda se confirmó una relación inversa entre *Pseudomonas aeruginosa* y función pulmonar. En pacientes hospitalizados y por lo tanto con enfermedad más grave es frecuente el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y esto explicaría de alguna manera el mal pronóstico asociado con este microorganismo, por lo que se podría considerar entonces a la Infección y colonización por *Pseudomonas aeruginosa* un buen marcador de severidad en estos pacientes.¹⁵³

Baja erradicación en pacientes EPOC infectados por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente

En la introducción sobre este tema ya se hace referencia a la probable infección crónica en este tipo de pacientes y al círculo vicioso que se genera una vez se produce la colonización mucosa. El problema es que en la práctica clínica es muy difícil conocer el momento de la primo-colonización puesto que los estudios microbiológicos suelen realizarse cuando el paciente ya presenta síntomas y la función pulmonar ya se encuentra deteriorada. Otro punto a tener en cuenta en nuestro estudio es que se excluyeron los pacientes con bronquiectasias, sin embargo, trabajos recientes han demostrado que las bronquiectasias moderadas pueden presentarse asociadas a los pacientes EPOC,^{154,155} por lo que no podemos

relacionar la falta de erradicación con este hallazgo.

A partir de la presentación de los resultados de este trabajo, en nuestro hospital se produjeron muchos cambios relacionados con el manejo de estos enfermos tanto a nivel hospitalario como a nivel extra hospitalario como ser:

- La implementación de un hospital de día para el manejo del EPOC y su tratamiento a nivel ambulatorio
- Hospitalización domiciliaria, en pacientes sin claros criterios de ingreso o para completar el tratamiento iniciado en el hospital
- Utilización de colistina inhalada **Promixin®** (que durante el periodo de tiempo del estudio no se utilizaba) ya sea en tratamientos cortos o prolongados.¹⁵⁶
- Aislamiento estricto y según las unidades frotis anales de vigilancia activa.

Todo esto conlleva a una disminución de los ingresos hospitalarios, disminución de la posibilidad de transmisión y de la mortalidad de estos enfermos.¹⁵⁶

Efectividad y seguridad de Colistina para el tratamiento de Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente

Eficacia clínica de colistina y seguridad

Con la realización de nuestro estudio surgieron muchos interrogantes que se intentaron dilucidar con el inicio de posteriores estudios.

Una de las principales limitaciones encontradas fueron la falta de datos robustos proveniente de ensayos clínicos en especial relacionados con la farmacocinética/ farmacodinamia (PK/PD) de la colistina. Por todo esto, el equipo dedicado al control de la infección nosocomial del Hospital del Mar inició estudios farmacocinéticos para intentar contestar los múltiples interrogantes. La mayoría de los estudios previos realizados para determinar los niveles de colistina se basaron en ensayos microbiológicos, metodología abandonada en la actualidad ya que se tratan de métodos pocos fiables. Actualmente se ha empezado a utilizar la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la determinación de niveles de colistina y CMS, obteniéndose datos más robustos.^{157,158} Con la ayuda obtenida en un proyecto FIS, nuestro equipo ha comprobado que en adultos con función renal normal los niveles plasmáticos de colistina (Cmax y Cmin) son muy bajos, cercanos o en algunos casos

inferiores a la concentración mínima inhibitoria de muchas bacterias.¹⁵⁹

Otro punto a destacar al finalizar este trabajo fue la necesidad generalizada de unificar definiciones y conceptos. En especial a los referidos a la forma de medir o cuantificar la toxicidad de este fármaco, por lo que se ha propuesto utilizar en forma unánime los criterios de *RIFLE* (*risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*) con lo que se demostró una asociación entre la colistina C_{min} y el desarrollo de nefrotoxicidad. Valores de C_{min} \geq 3,33 mg / L en el día 7 y el valor de C_{min} \geq 2,42 al final del tratamiento están estrechamente relacionadas con el desarrollo de nefrotoxicidad.¹⁶⁰ Estas observaciones enfatizan que la colistina es un fármaco con un rango terapéutico estrecho. Este dato avalaría de alguna manera que la toxicidad renal podría estar relacionada con el régimen posológico empleado o con la dosis acumulada del fármaco¹⁶¹ pero existen trabajos que niegan la relación entre la nefrotoxicidad y la dosis, duración ni PK de la colistina.¹⁶²

Asociación de colistina endovenosa y vía inhalada

En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre la asociación de la vía endovenosa y la inhalada a pesar de que las muestras predominantes eran respiratorias (65.2%) ya sea provenientes de pacientes EPOC o Neumonía.

Al igual que con la colistina parenteral, con la colistina inhalada los datos farmacocinéticos son escasísimos y pone nuevamente en evidencia la falta de datos científicos para su utilización.¹⁶³ La mayoría de conocimientos actuales son obtenidos de pacientes con FQ o en NAVM^{164,165} y a pesar de ello es difícil recomendar claramente su utilización.

Recientemente un estudio caso-control retrospectivo confirma nuestros hallazgos en el que incluyen pacientes con NAVM por Gramnegativos multiresistentes en donde comparan la administración de colistina EV sola frente a la administración conjunta de EV y nebulizada y no encontraron diferencias ni en la tasa de respuesta clínica ni en la mortalidad atribuible.¹⁶⁵

El tema es controvertido, otro estudio multicéntrico apoya el uso de colistina inhalada tras su administración en pacientes con FQ, el hallazgo fundamental es que los niveles de CMS fueron como mínimo 10 veces superiores al punto de cohorte propuesto por la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (4ml/l) con concentraciones séricas claramente inferior a las encontradas cuando la administración es parenteral. Por otro lado existen datos que refieren una disminución de la mortalidad en los pacientes EPOC con tratamiento inhalado de colistina prolongados en hospital de día.¹⁵⁶

Para finalizar, en relación al uso y conocimiento de colistina, se ha aportado una información relevante y se ha abierto en nuestro centro, una línea de investigación sólida que permitirá comprender mejor el comportamiento de este antimicrobiano, optimizar su eficacia y reducir su toxicidad.

Factores de riesgo para la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. Impacto del uso de antibiótico. Doble caso control.

Los resultados del estudio contribuyen a conocer los factores de riesgo para la adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente en nuestro centro siendo de utilidad tanto para implementar intervenciones que controlen y disminuyan su aparición como para guiar a un tratamiento correcto.

Es importante para que los resultados sean lo más fehacientes posible la correcta elección del **diseño del estudio**, en especial de cómo seleccionar el control. El fundamento para realizar un estudio de doble caso control ya se comenta en la discusión del artículo, pero es conveniente recalcar, que en la metodología clásica de caso-control únicamente comparan dos grupos de población, la población con la resistencia frente al microorganismo sensible. Este tipo de análisis puede sobreestimar la asociación entre la **exposición previa** al grupo antimicrobiano que define la resistencia en el grupo caso (ha consumido el antibiótico hasta que se hizo resistente) y sobreestimar **su consumo** para la adquisición en el grupo control (ya que las cepas son sensibles al antibiótico). Para evitar este sesgo se puede identificar un tercer grupo de pacientes seleccionados al azar ingresados en el hospital en similar periodo de tiempo, expuestos a los mismos riesgos, índice de severidad similar pero sin cultivos positivos para el germen en estudio pero con la posibilidad de estar infectados o no por otro germen. De esta forma cambiamos la pregunta en el estudio: ¿De cuales son los riesgos asociados a la multiresistencia en el aislamiento? a ¿cuales son los riesgos de adquirir un *Pseudomonas* multiresistente?

Llama la atención la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en relación a las comorbilidades de los diferentes grupos, aunque en este estudio no se realizó el índice de Charlson, se utilizó otro índice poco utilizado en la práctica clínica pero casi estandarizado a nivel estudios epidemiológicos (APR-DRGs)¹⁶⁶ y al analizar las patologías de base solo se encontraron diferencias significativas en relacionadas con la EPOC y el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

Destaca la importancia de los pacientes colonizados y el riesgo de adquisición de

Pseudomonas aeruginosa multiresistente. Por este motivo además de incluir pacientes que hubieran adquirido la *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, definimos una variable llamada “presión de colonización” dado por el número de pacientes con este microorganismo, en una misma unidad y que coincidían en el tiempo. Existen autores que afirman que conocer el nivel de colonización de un individuo es esencial para el diseño de estrategias específicas y eficaces de control sobre todo de una posible transmisión cruzada.¹⁶⁷ Este paciente colonizado actuaría como reservorio para la transmisión paciente-paciente o personal sanitario-paciente. En relación a la búsqueda activa de colonizados en nuestro hospital, no se realiza en forma estandarizada, pero si en unidades de alto riesgo como UCI, trasplantados y hematología.

Uno de los resultados más destacables es la importancia de la presión antibiótica. Muchos son los estudios que hablan del papel que juega el uso previo de antibióticos como factor de riesgo de multiresistencia pero siempre realizados en diferentes escenarios, con diferentes diseños y la cuantificación del efecto de forma variable.¹⁶⁸ Estudios con diseños similares al nuestro existen dos.^{169 170} En ambos ponen a manifiesto la diferencia de riesgo al comparar con un grupo sensible y otro sin el germen en cuestión y como los antibióticos implicados fueron similares a los de nuestro estudio, carbapenems, quinolonas y penicilinas anti-*Pseudomonas*.

En conclusión, las implicaciones prácticas del estudio fueron la necesidad de implementar una política racional en el uso de antimicrobianos y por otra parte la detección y aislamiento estricto de los pacientes infectados o colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

6. CONCLUSIONES

- La *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente aumenta la mortalidad en los pacientes EPOC

- La *Pseudomonas aeruginosa* es difícil de erradicar en los pacientes EPOC

- La eficacia clínica de la colistina en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente fue favorable en 71,9% de los pacientes

- Una dosis elevada de colistina (>240 mg/dl/día) se relaciono con una mejor respuesta clínica pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas

- La combinación de colistina endovenosa y nebulizada no se asocio a una mejor respuesta clínica

- El porcentaje de nefrotoxicidad relacionada con la colistina fue del 8,3%

- Los factores de riesgo relacionados con la nefrotoxicidad fueron la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus y el uso concomitante de aminoglicósidos

- La erradicación microbiológica con colistina fue baja (34,8%) . La falta de erradicación se relaciono con el habito tabáquico, EPOC y la infección previa por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente

- La mortalidad fue mayor en los pacientes con neumonía y bacteriemia

- El uso previo de antibióticos es un factor que se asocia a la multiresistencia de *Pseudomonas aeruginosa*

- Los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de PAMR frente a la ausencia de infección por PA fueron: el sexo masculino, más de tres hospitalizaciones, la presión de colonización, EPOC, índice de gravedad y el uso previo de quinolonas y carbapenems

- En el modelo que comparó PAMR con PA sensible los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de PAMR fueron el uso previo de quinolonas, carbapenems y penicilinas antipseudomónicas, el número de hospitalizaciones, presión de colonización y el índice de gravedad

7. COPIA DE PUBLICACIONES

7.1 PRIMER ARTÍCULO

7.1. Mortality of COPD Patients Infected with Multi-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A Case and Control Study

Infection 2009 Feb; 37 (1): 16-9. Epub 2008 Dec 5.

IF: 2.659

Mortality of COPD Patients Infected with Multi-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A Case and Control Study

M. Montero, M. Domínguez, M. Orozco-Levi, M. Salvadó, H. Knobel

Abstract

Background: The incidence of infections caused by multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) is increasing, especially in critically ill patients. The relevance of MDRP in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) acute exacerbation in patients admitted to the hospital's general ward is not well known.

Patients and Methods: Case and control study. Cases were patients admitted for COPD acute exacerbation in which a MDRP was isolated from spontaneous sputum. MDRP was defined as the absence of susceptibility to three or more antibiotic families (betalactams, quinolones, carbapenems and aminoglycosides). Patients currently or previously admitted to the intensive care unit (ICU), who had a recent surgery, neoplasia or immunosuppressive treatment were excluded from the study. Patients from the control group were admitted for COPD acute exacerbation and matched 1:1 with each case-patient in terms of age, sex, date of admission and degree of airway obstruction. *Pseudomonas aeruginosa* susceptible to all antimicrobials or other microorganisms was isolated from sputum.

Results: During the study period (2000–2005), 50 case-patients and 50 controls were included. Crude mortality at 2 years was 60% for the case-patients and 28% for the control group. In the logistic regression analysis adjusted for age, FEV₁ and number of previous hospital admissions, MDRP infection was associated to an increased mortality in comparison to patients without MDRP (OR = 6.2; IC 95%: 1.7–22.1; $p < 0.01$).

Conclusions: In COPD patients admitted to the general ward, acute exacerbation with MDRP in sputum was associated with higher mortality.

Infection 2009; 37: 16–19
DOI 10.1007/s15010-008-8125-9

Introduction

Pseudomonas aeruginosa (Pa) is a non-fermentative gram-negative bacillus that is normally found in nature and in the hospital setting. Its capacity to grow rapidly in the environment and in the hospital setting is one of the

main causes for severe nosocomial infections [1, 2]. Another important problem related to Pa infections is the recurring and fast acquisition of resistance to one or various antimicrobial agents at the same time [3–5]. Several factors have been associated with the onset and relapse of MDRP infection such as underlying chronic diseases, immunosuppression and neoplasias. Other related diseases are pulmonary, like cystic fibrosis or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [6, 7]. Among the most common risk factors for MDRP colonization or infection are the diagnostic or therapeutic procedures used (invasive and non-invasive) [8–10] long hospital stay, systemic steroid treatment and multiple antibiotic therapy. As regard antibiotic treatment, the previous administration of quinolones, carbapenems and betalactams [11–14] has been identified as an independent risk factor.

Pseudomonas aeruginosa colonization has been associated with COPD acute exacerbation [15]. The isolation of this microorganism is relatively frequent and it has been found in 6%–9% of COPD acute exacerbation cases [15, 16]. *Pseudomonas aeruginosa* has also been related to a severe reduction in lung function [17, 18]. In the last few years, an increase in the prevalence of MDRP infections has been observed, especially in the critically ill patients [19], however, the prognostic significance of acute exacerbation of COPD in patients admitted to a general ward has not yet been established.

M. Montero (corresponding author), H. Knobel

Dept. of Internal Medicine and Infectious Diseases, Hospital del Mar, Autonomous University of Barcelona, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona, Spain; Phone: (+34/93) 248-3251, Fax: -3257, e-mail: 95422@imas.imim.es

M. Domínguez, M. Orozco-Levi

Dept. of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

M. Orozco-Levi

Muscular and Respiratory Research Unit (URMAR), Municipal Institute of Medical Research (IMIM), IMIM-Hospital del Mar-CIBER de Enfermedades Respiratorias, ISC III, Pompeu Fabra CEXS-University, Barcelona, Spain

M. Salvadó

Dept. of Microbiology, Laboratorio de Referencia de Catalunya, Barcelona, Spain

Received: March 28, 2008 - Revision accepted: July 14, 2008
Published online: December 5, 2008

Patients and Methods

Study Design

MDRP was isolated from sputum in 91 patients with acute exacerbation of COPD throughout the study period (2000–2005). The patients included in the case – control study were patients; in whom the first isolation of MDRP was at the years: 2001, 2002, and 2003. The criteria to choose these patients were to have an adequate time of follow-up after discharged from conventional hospital ward. The duration of follow-up was until May 2006. In relation to the 41 cases who were not included in the study, 4 has been lost of follow-up, 5 did not fulfilled the inclusion criteria (had another condition or another pathogen was isolate from sputum), and the remaining 32 patients have insufficient time of follow-up.

Definition of Case-patients

Patients who fulfilled the clinical and functional criteria for COPD [20], admitted to a general ward due to acute exacerbation. The acute exacerbation was defined as having at least two major symptoms (i.e., increased dyspnoea, increased sputum purulence, or increased sputum volume), or one major and one minor symptom (i.e., nasal discharge/congestion, wheeze, sore throat, or cough) for at least two consecutive days [21] and in which a MDRP was the only pathogen identified in one or more samples of spontaneous sputum. Among the exclusion criteria were previous or current admission to the intensive care unit (ICU), any recent surgical procedure, cancer or immunosuppression (including immunosuppression caused by medications or by human immunodeficiency virus [HIV]). Patients with pneumonia and bronchiectasis were also excluded by clinical and chest X-rays criteria.

Definition of Controls

Patients who fulfilled the clinical and functional criteria for COPD, admitted to a general ward due to acute exacerbation but with no MDRP isolated in any spontaneous sputum. Those patients in whom the presence of a susceptible Pa was identified or had any other bacteria were also eligible as controls. The patients of the control group were matched in a proportion 1:1 with each case-patient on the variables of age, date of admission and degree of airway obstruction. The exclusion criteria were the same ones as in the case-patients group.

Collection Techniques and Culture of Sputum

The samples of respiratory secretions were collected from spontaneous sputum using the usual techniques and were cultured in McConkey, chocolate-agar, blood agar and Saboureaud agar culture media. Antibiotic susceptibility: once the microorganism was isolated and identified, all samples were studied for resistance by diffusion method. *Pseudomonas aeruginosa* was defined as multiresistant when the absence of susceptibility to

three or more antibiotic families usually evaluated (betalactams, quinolones, carbapenems, and aminoglycosides) was confirmed.

Statistical Analysis

Demographic characteristics (age, sex), pulmonary function expressed as FEV₁, number of hospital admissions before MDRP diagnosis or other microorganisms in the control group and number of admissions after MDRP or other microorganisms diagnosis in the case and control group, respectively, were analyzed. Continuous quantitative variables were expressed as mean \pm SD. The statistical analysis was carried out using the χ^2 -test for the comparison of proportions and the T-Student test for the comparison of quantitative variables. A $p < 0.05$ value for a bilateral contrast was considered statistically significant. Crude mortality was analyzed in both groups of patients at 2 years of follow-up. A multiple logistic regression model was done using mortality as a dependent variable and as co-variables the presence of MDRP, age, severity of COPD (considered by FEV1) and the total number of previous admissions of both controls and case-patients.

Results

During the study period (2000–2005), 3,221 patients required hospitalization in our centre for COPD acute exacerbation, MDRP was isolated from sputum in 91 patients (2.82%). In the present study, 50 case-patients and 50 controls were included. The case and control patients were individual patients, not episodes of acute exacerbation. The descriptive analysis of the two groups is shown in table 1.

On the topic of resistance, our results show that 30 (60%) patients had a MDRP infection with the same antibiogram. Specifically, this was defined as resistance to all the antibiotic groups usually tested (betalactams, quinolones, carbapenems and aminoglycosides) with the exception of amikacin and colistin. MDRP was susceptible only to colistin in four patients (8%). The resistance profile could not be matched in 16 patients (32%). About microbiological data, in the control group sensitive Pa was present in 10 (20%) patients; *Haemophilus influenzae* in 12 (24%); *Streptococcus pneumoniae* in 8 (16%); other bacteria in 6 (12%) and mixed flora in 14 (28%). The consecutive sputum collection at follow-up shown that: MDRP persisted in 35 (70%) of the case-patients (median of 4 sputum culture per patient); the microbiology of sputum was highly variable in the control group.

Overall crude mortality of patients infected with MDRP was 12% at 1 month, 32% at 1 year, and 60% (30

Table 1
General characteristics of patients with COPD and acute exacerbation (comparison of case-patients and controls).

	With MDRP (n = 50)	Without MDRP (n = 50)	p-value
Age (years) (x \pm SD)	69 \pm 10	73 \pm 7	0.07
Male gender (N, %)	42 (84)	42 (84)	1
FEV ₁ , % pred. (x \pm SD)	33 \pm 11	31 \pm 13	0.4
Number of admissions, prior to inclusion median (range)	4.5 (0-17)	4 (0-15)	0.07
Number of admissions after inclusion, median (range)	4 (0-16)	2.9 (0-20)	0.03

Table 2
Multiple logistic regression analysis of factors associated with mortality.

	OR	95% CI	p-value
MDRP isolation	6.2	1.7-22.1	0.005
Age (years)	0.9	0.9-1	0.8
FEV ₁ (% pred.)	1.05	0.99-1.11	0.09
Previous admissions (n)	0.9	0.8-1	0.1

patients) at 2 years of follow-up; while in the group without MDRP was 8% at 1 month, 18% at 1 year, and 28% (14 patients) at 2 years of follow-up ($p = 0.01$). We can ascertain the cause of deaths in 26 (86.7%) of case-patients, and in 12 (85.7%) of the control group; in all of the patients death was related to respiratory conditions. There were no significant statistical differences on the variables of age, pulmonary function, number of previous admissions and number of admissions after inclusion. A logistic regression analysis adjusted for age, pulmonary function and number of previous admissions was performed to analyze if the presence of MDRP in patients with COPD had an independent influence on mortality. MDRP was associated to an increased mortality in comparison to patients without it (OR = 6.2; IC 95%: 1.7-22.1; $p < 0.01$) (Table 2). The mortality rate of MDRP infection with a susceptibility to colistin or colistin plus amikacin was 70.6% (24 out of 34 patients), which was superior to MDRP infection with non-matching resistance patterns 37.5%, (6 out of 16 patients); in the control group, patients with sensitive Pa have 30% (3 out of 10 patients) of mortality. These differences were statistically significant ($p = 0.03$).

Discussion

In the present study, it is of note a high mortality rate associated with MDRP infection in patients with COPD acute exacerbation admitted to the general ward. Crude mortality at 2 years reached 60%, which is twofold of that observed in the same period in patients with similar demographic and pulmonary function characteristics but infected with other strains of *Pseudomonas* or other microorganisms (28%). This increased mortality associated to MDRP infection was evident even after adjusting for other co-variables. The mortality rate described in patients with COPD admitted for an acute exacerbation at 2 years varies on 29%-49% [22-25]. The different populations studied in terms of pulmonary function, co-morbidities and administered treatment, may explain these discrepancies. The mortality rate described in patients with severe exacerbation admitted to the ICU at 3 years was 61% [26].

The patients included in this study presented a severely deteriorated pulmonary function, this fact was expectable, because they have some of the risk factors that have been described for Pa infection in these patients such as a FEV₁ < 35%, need for mechanical ventilation,

use of systemic steroids and previous antibiotic therapy [17, 18, 27]. A prolonged hospital stay and exposure to anti-pseudomonas antibiotics have been associated with MDRP respiratory infections [28].

In previous studies, Pa infection has been described as causing persistent and increased inflammation of the lower airways that deteriorates pulmonary function and increases the risk of COPD exacerbations [29]. Nonetheless, the increasing mortality of patients with COPD and MDRP infection admitted to the general ward has not been formerly described.

In patients admitted to the ICU due to severe exacerbation, a higher mortality rate has been observed in those infected by multiresistant microorganisms in contrast with those infected by other microorganisms (44% vs 25%). In the analysis adjusted for other variables, the independent risk factor associated with an increased mortality rate was the inappropriate use of the initial antibiotic [30].

Our study found a higher proportion of persistence of MDRP (70%) in the consecutive sputum than other longitudinal study, which found persistence of Pa in 29.5% of the patients [31].

The present study has some drawbacks. Even though the case and controls patients were correctly matched at the time of selection, the treatment during the exacerbation phases neither the follow-up after hospital discharge was not standardized. As some concerns may exist since almost half of the case-patients were excluded from the study, we recently review the evolution of these 32 patients. The overall crude mortality at 2 years was 56.25% (18 patients), and the cause of death was related to respiratory conditions in 15 patients (83.3%).

On the other hand, the results could not be generalized to all MDRP case-patients since they constituted a heterogeneous group with different susceptibility to different antibiotics. A high percentage of the studied patients presented a Pa infection susceptible only to colistin and amikacin. It can be hypothesized that the difficulty to eradicate this microorganism is a factor that contributes to a worse prognosis.

The incidence of MDRP infections in COPD patients is increasing, for this reason more studies are necessary to clearly define the most appropriate treatment (type of antibiotic, time, dosage, administration route and the need or not for out-patient treatment) to improve the care quality of these patients.

References

1. Goldberg JB, Hancock RE, Parales RE, Loper J, Cornelis P: *Pseudomonas* 2007. *J Bacteriol* 2008; 190: 2649-2662.
2. Pollack M: *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell GL (ed.), *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (5th edn). Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp 2310-2335.

3. Livermore DM: Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst night-mare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634-640.
4. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH: Emergence of antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risk associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1379-1382.
5. García Rodríguez JA, Casal M, Rodríguez F, Grupo de estudio de sensibilidad antibiótica: Evolución de la resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis* (1997-2001) *Rev. Española Quimioterap* 2003; 16: 421-427.
6. Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, Hackett B, Perego C, González V, Dvorak T, Hogan H, Hachem R, Rolston K, Raad I: Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer* 2005; 104: 205-212.
7. Lieberman D, Lieberman D: Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med* 2003; 2: 459-468.
8. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M: Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect* 2004; 57: 112-118.
9. Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A: Microbial airway colonisation is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2005; 33: 2003-2009.
10. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, de la Torre MV, Sirvent JM, Bodi M: Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Resp J* 2006; 27: 1210-1216.
11. Troillet N, Samore MH, Carmeli Y: Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1094-1098.
12. Cunha BA: *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapy. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 231-239.
13. Gasink L, Fishman N, Weiner M, Nachamkin I, Bilker W, Lautenbach E: Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am J Med* 2006; 119: 526-529.
14. Cappelletty DM: Comparison of methodologies for synergism testing of drug combinations against resistant strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 677-683.
15. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, Zalacain R, Morera J, Torres A: Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 25: 891-897.
16. Ko FW, Ip M, Chan PK, Fok JP, Chn MC, Ngai JC, Chan DP, Hui DS: A 1-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2007; 131: 44-52.
17. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M: Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
18. Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA: Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1090-1095.
19. Friedland I, Gallagher G, King T, Woods GL: Antimicrobial susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: data from a multicenter intensive care unit surveillance study (ISS) in the United States. *J Chemother* 2004; 16: 437-441.
20. National Heart, Lung and Blood Institute, World Health Organization: Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; updated 2004. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, 2004.
21. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA: Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57: 759-764.
22. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C: Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 7: 109.
23. Almagro P, Calbo E, de Ochoa Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J: Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441-1448.
24. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EFM: Mortality, mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-467.
25. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Connors AF Jr, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA: Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
26. Chua AP, Kang-Hoe L, Tow-Keang L: In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD. A Retrospective Study. *Chest* 2005; 128: 518-524.
27. Lode H, Allewelt M, Balk S, De Roux A, Mauch H, Niederman M, Schmidt-Ioanas M: A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007; 35: 143-149.
28. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Furuno JP, McGregor JC, Lomaestro B, Graffunder E, McNutt LA: Clinical prediction tool to identify patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 417-422.
29. Eller J, Ade A, Schberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H: Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic aetiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-1548.
30. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, Roussel-Delvallez M, Saulnier F, Mathieu D, Durocher A: Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2959-2966.
31. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, Sethi S: *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 853-860.

7.2 SEGUNDO ARTICULO

7.2 Effectiveness and Safety Colistin for the treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections

Infection 2009 Oct; 37(5):461-5. Epub 2009 Jun 4

IF: 2.659

Effectiveness and Safety of Colistin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections

M. Montero, J.P. Horcajada, L. Sorli, F. Alvarez-Lerma, S. Grau, M. Riu, M. Sala, H. Knobel

Abstract

Purpose: To describe the clinical and microbiological outcomes of patients infected with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) treated with colistin (colistimethate sodium) and the adverse events observed with this treatment.

Methods: Retrospective study of MDRP infections treated with colistin from 1997 to 2006.

Results: 121 episodes were identified. The median daily intravenous dose was 240 mg/day; 28.9% of patients received intravenous and nebulized colistin. Clinical outcome was favorable in ten cases of bacteremia (62.5%, n = 16), 43 cases of bronchial infection (72.9%, n = 59), 13 cases of pneumonia (65%, n = 20), 11 cases of urinary infection (84.6%, n = 13), eight cases of skin and soft tissues (72.7%, n = 11), and in the one case of arthritis and one case of otitis. Eradication was achieved in 31 (34.8%) of the 89 patients with available bacteriologic data. Factors associated with bacteriological failure were smoking, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and previous infection with *P. aeruginosa*. Nephrotoxicity occurred in ten cases (8.3%), with the associated factors being previous chronic renal insufficiency, diabetes mellitus, and aminoglycoside use. Crude mortality was 16.5%, and related MDRP was 12.4%, and was higher in patients with pneumonia or bacteremia (36.1%) than in other types of infections (8.2%).

Conclusions: Colistin is a safe option for the treatment of MDRP infections, with acceptable clinical outcomes. However, bacteriological eradication is difficult to achieve, especially in COPD patients.

Infection 2009; 37: 461–465
DOI 10.1007/s15010-009-8342-x

Introduction

Colistin is a bactericidal polypeptide that is effective against multiple strains of aerobic Gram-negative bacteria, interacting with and altering the structure of the phospholipids of the bacterial cell membrane [1]. It was discovered in 1949 and used in the 1950s, subsequently

falling out of favor in the 1980s due to its toxicity profile [2], particularly on the renal and peripheral nervous systems [3]. However, the emergence of multidrug resistant Gram-negative microorganisms, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and the resultant significant increase in the prescribing rate for colistin, has prompted the need to reintroduce this drug into the pharmaceutical market [4].

This situation has generated a number of recent publications on the effectiveness and safety of colistin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant microorganisms in intensive care setting [5, 6]. However, to date, well-designed controlled clinical trials to evaluate the effectiveness of colistin for treating infections with multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRP) are not available. Moreover, data in non-intensive care units (ICU) patients are scarce.

The purpose of this study was to describe the clinical and microbiological outcomes of patients infected with MDRP who were treated with colistin, including non-ICU patients, and the adverse events observed with treatment. Factors associated with clinical and microbial outcomes and toxicity are analyzed.

M. Montero (corresponding author), J.P. Horcajada, L. Sorli, H. Knobel
Dept. of Internal Medicine and Infectious Diseases, Hospital del Mar, Autonomous University of Barcelona, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona, Spain; Phone: (+34/93) 248-3251, Fax: -3257, e-mail: 95422@imas.limim.es

F. Alvarez-Lerma
Intensive Care Unit, Hospital del Mar, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

S. Grau
Dept. of Pharmacy, Hospital del Mar, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

M. Riu, M. Sala
Health Services Evaluation and Clinical Epidemiology Dept., Hospital del Mar, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

This study was presented at the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Mc Cormick Place Lakeside Center, Chicago, Illinois, that was held on September 17–20, 2007.

Received: September 5, 2008 · Revision accepted: December 18, 2008
Published online: June 4, 2009

Materials and Methods

A retrospective study was conducted at a university hospital (450 beds). All patients treated with colistin (colistimethate sodium) between January 1997 and December 2006 were identified in the pharmacy database. The inclusion criteria were to have received treatment with colistin for more than 3 days following an episode of active infection with MDRP. MDRP was defined as *P. aeruginosa* resistant to carbapenems, β -lactams, quinolones, tobramycin, and gentamicin and sensitive to colistin and amikacin. Colistin susceptibility was defined as a MIC \leq 2 mcg/ml according to the U.S. Clinical and Laboratory Standards Institution. Susceptibility testing of culture isolates was performed by the broth microdilution method using the MicroScan system (Dade Behring, Brookfield CT).

Infections were defined according to criteria established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [7]. Active infection with MDRP was defined as the presence of local and/or systemic symptoms of infection attributable to MDRP together with the isolation of MDRP in validated samples.

Once the inclusion criteria were applied, medical charts were reviewed. Analyzed factors included age, gender, tobacco, and alcohol use and the following clinical data: diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic renal insufficiency (glomerular filtration rate [GFR] $<$ 60 ml/min per 1.73 m² in no less than two measurements at least 3 months apart), hemodialysis at the time of MDRP detection or in the previous 4 weeks, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), previous solid or hematologic neoplasia diagnosed in the previous 5 years and currently not free from disease, neutropenia (neutrophil count $<$ 500 cell/ μ l at the time of MDRP detection and/or over the previous 10 days), a history of chronic liver disease and hepatic cirrhosis, serologies for hepatitis C virus (HCV) and/or HIV, AIDS according to CDC criteria (stage C3), and solid organ transplant. Other variables recorded were number of days from admission to detection of MDRP, diagnosis at hospital admission, admission in the previous 3 months, previous isolation of non-MDRP, and clinical sample where MDRP was isolated.

All patients were treated with colistimethate sodium available as powder, and the equivalence is 80 mg of colistimethate per million units (12,500 units/mg). The usual dose used was in the range of 2.5–5 mg/kg in three doses per day. For patients with renal insufficiency, the doses were adjusted taking into account the estimated GFR. Data reviewed on colistin treatment were days of treatment, route of administration (parenteral, parenteral + nebulized), dosage (in milligrams), and simultaneous treatment with other antimicrobial agents.

Clinical effectiveness was evaluated according to the clinical course described in the patient's chart and assessed to be favorable response, failure, or not assessable. A favorable response was defined as the resolution of fever, leukocytosis, and local signs of infections or an improvement of these conditions. Microbiological response was evaluated according to results from subsequent cultures: eradication or presumed eradication (negative culture), persistence (isolation of MDRP with the same antibiogram), and undetermined (subsequent cultures not available).

The following data were analyzed to evaluate colistin toxicity: neurotoxicity (appearance of either central or peripheral nervous system-related symptoms during treatment). Nephrotoxicity, defined by creatinine \geq 2 mg/ml in patients without prior renal insufficiency or an increase of \geq 50% of basal creatinine levels in patients with chronic renal insufficiency (Naranjo's algorithm was used to attribute nephrotoxicity to colistin [8]). The simultaneous use of potential nephrotoxic agents (cyclosporin, aminoglycosides, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, and tacrolimus)

was recorded. Factors related to clinical outcome, microbiological response, and toxicity were also studied.

Statistical Analysis

The independent variables were analyzed as dichotomic. Age was analyzed as a dichotomic variable where the cutoff was the median age. The remaining quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or as median and interquartile range according to their distribution. Qualitative variables were expressed as percentages. Proportions were compared using χ^2 tests with a continuity correction or Fisher's exact test when appropriate. Two-sided significance was used for all statistical analyses. Multiple logistical regression analysis of dependent variables was performed, including in the model those independent variables with p -value \leq 0.05. Furthermore, crude inpatient mortality and mortality related to MDRP infection were evaluated. The death was not considered to be directly related to MDRP when the clinical and/or microbiological data did not justify the cause of death.

Results

188 patients treated with colistin during the study period were identified and, after applying the inclusion criteria, we selected 121 of these for inclusion in the study. The excluded patients were those only treated with nebulized therapy, infected by other bacteria, or considered to have been colonized but not infected by MDRP. Table 1 shows the characteristics of the studied population. All of the infections were nosocomial acquired.

Table 1
Characteristics of patients with MDRP infections treated with colistin

Characteristics of study population	Values
Demographic characteristics	
Age, mean (SD)	65.34 (14.1)
Men, n (%)	95 (78.5)
Women, n (%)	26 (21.5)
Admission to ICU, n (%)	23 (19)
Baseline conditions	
Hypertension, n (%)	56 (46.3)
Diabetes mellitus, n (%)	31 (25.6)
Chronic renal insufficiency, n (%)	14 (11.6)
COPD, n (%)	63 (52.1)
HIV infection, n (%)	4 (3.3)
Hematologic neoplasia, n (%)	8 (6.6)
Solid neoplasia, n (%)	24 (19.8)
Neutropenia, n (%)	7 (5.8)
Sites of infection	
Respiratory, n (%)	79 (65.2)
Bronchial infection	59 (48.8)
Pneumonia ^a	20 (16.5)
Bacteremia, n (%)	16 (13.2)
Urinary, n (%)	13 (10.7)
Skin and soft tissues, n (%)	11 (9.1)
Otitis, n (%)	1 (0.8)
Arthritis, n (%)	1 (0.8)
MDRP Multidrug-resistant <i>P. aeruginosa</i> ; COPD chronic obstructive pulmonary disease; ^a 40% associated with mechanical ventilation	

Characteristics of treatment	Values
Routes of administration	
Intravenous route, n (%)	86 (71.1)
Intravenous and nebulized, n (%)	35 (28.9)
Total daily dose of colistin, mg/day (range)	
Intravenous administration, median	240 (120–480)
nebulized administration, median	120 (80–480)
Duration of colistin treatment, days (range)	
Intravenous route, median	15 (3–92)
Nebulized route, median	14.5 (3–63)
Association with other antibiotics	
Only colistin, n (%)	37 (30.6)
Bi-therapy, n (%)	70 (57.8)
Three-therapy, n (%)	14 (11.6)
With aminoglycosides, n (%)	57 (47.1)
With β -lactams, n (%)	25 (20.7)
With quinolones, n (%)	8 (6.6)
With carbapenems, n (%)	8 (6.6)

Routes of administration, dosage, duration of treatment, and associated treatment are described in table 2.

The clinical outcome was favorable in 87 patients (71.9%); the clinical response-by-type of infection is shown in table 3. The analyzed factors for clinical response were gender, age > 68 years, smoking, alcohol, chronic renal insufficiency, diabetes mellitus, COPD, HIV infection, neutropenia, neoplasia, previous admissions, admission to ICU, and combination with other antimicrobial agents. No factors were associated with the lack of clinical response. The proportion of clinical response was 73%, 71.9%, 72%, 75%, and 65.5% for colistin monotherapy, colistin associated with aminoglycosides, β -lactams, quinolones, and carbapenems, respectively. The combination of intravenous and nebulized colistin was not associated with a better response to therapy. The relatively higher dose of colistin (> 240 mg/day) was administered to only 20 patients, 17 (85%) of whom had a favorable clinical response; in comparison, 69.3% of the patients whose colistin dose was \leq 240 mg/day had a favorable clinical response ($p = 0.1$).

Information on bacteriological outcome after treatment was available in 89 patients, with eradication of MDRP confirmed in 31 of these (34.8%). Table 3 shows the proportion of eradication by type of infection. In the multivariate analysis, factors related to non-eradication of MDRP were smoking (OR 3.5; 95% CI 1.1–10.4; $p = 0.02$); COPD (OR 2.8; 95% CI 1–7.6), and previous infection with *P. aeruginosa* (OR 3.2; 95% CI 1.1–9.3). Although the dose of colistin was not associated with a statistically significant difference in bacteriological outcome, patients who had taken a dose >240 mg ($n = 14$) had a 50% proportion of eradication compared with 33.3% ($p = 0.2$) for the other patients.

Crude inpatient mortality was 16.5% (20 patients), while the mortality related to MDRP was 12.4% (15 patients). The crude mortality by site of infection is shown in table 3. The mortality was higher for patients with pneumonia and/or bacteremia (36.1%) than for those with other type of infections (8.2%) (OR 4.9; 95% CI 1.7–14; $p = 0.004$).

No cases of neurotoxicity were detected, but ten patients (8.3%) developed nephrotoxicity. Table 4 shows the univariate analysis of factors potentially related to nephrotoxicity. In the multivariate analysis, the factors related to nephrotoxicity were chronic renal insufficiency (OR 7.1; 95% CI 1.4–35.7; $p = 0.02$), diabetes mellitus (OR 6.9; 95% CI 1.3–35.3; $p = 0.02$), and combination with aminoglycosides (OR 6.1; 95% CI 1–37.4; $p = 0.05$); in this context, the use of ACE inhibitors was close to statistical significance (OR 6.5; 95% CI 0.9–45.2; $p = 0.06$).

Discussion

Several studies have demonstrated the effectiveness and safety of colistin for treating multidrug resistant Gram-negative microorganisms, most of which were carried out in the ICU environment [6, 9]. The clinical response reported in these studies varied between 60% and 80% [10, 11], which is similar to the effectiveness found in our study, which analyzes a significantly large sample (121 patients) and includes a majority of patients from conventional hospital wards. The clinical response in relation

Nosocomial infections	Favorable clinical response, n (%)	Crude mortality, n (%)	Microbiological outcome, n (%)		
			Eradication	Non-eradication	Indeterminate ^a
Bacteremia (n = 16)	10 (62.5)	6 (37.5)	7 (43.8)	6 (37.5)	3 (18.8)
Pneumonia (n = 20)	13 (65)	7 (35)	6 (30)	7 (35)	7 (35)
Bronchial infection (n = 59)	43 (72.9)	6 (10.2)	9 (15.3)	36 (61)	14 (23.7)
Urinary (n = 13)	11 (84.6)	1 (7.7)	3 (23.1)	6 (46.2)	4 (30.8)
Skin and soft tissues (n = 11)	8 (72.7)	0	5 (45.5)	3 (27.3)	3 (27.3)
Otitis (n = 1)	1 (100)	0	1 (100)	0	0
Arthritis (n = 1)	1 (100)	0	0	0	1 (100)

^a Indeterminate: No microbiological sample available to evaluate eradication

Table 4
Factors associated with colistin nephrotoxicity

Associated factors	Nephrotoxicity (n = 10)	Absence of nephrotoxicity (n = 111)	OR	95% CI	p
Men, n (%)	8 (80)	87 (78.4)	0.96	0.18–4.55	1
Age >68 years, n (%)	8 (80)	52 (46.8)	4.5	0.92–22.3	0.054
Smoking, n (%)	4 (40)	44 (39.6)	1	0.27–3.8	1
Alcohol, n (%)	2 (20)	5 (4.5)	5.3	0.88–31.75	0.1
Hypertension, n (%)	8 (80)	48 (43.2)	5.2	1–25.85	0.04
Chronic renal insufficiency, n (%)	5 (50)	9 (8.1)	11.3	2.75–46.63	0.002
Diabetes mellitus, n (%)	6 (60)	25 (22.5)	5.1	1.3–19.73	0.018
COPD, n (%)	4 (40)	59 (53.2)	0.58	0.15–2.19	0.51
Solid neoplasia, n (%)	3 (30)	21 (19.8)	1.8	0.43–7.7	0.31
Previous admission, n (%)	7 (70)	46 (41.4)	3.29	0.8–13.42	0.1
Previous <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	5 (50)	41 (36.9)	1.7	0.46–6.2	0.5
Aminoglycosides, n (%)	8 (80)	49 (44.1)	5	1–24.92	0.045
ACE inhibitors, n (%)	3 (30)	8 (7.2)	5.5	1.1–25.53	0.04
Colistin dose > 240 mg/day, n (%)	3 (30)	17 (15.3)	2.3	0.55–10.08	0.36
Treatment > 15 days, n (%)	7 (70)	47 (42.3)	3.1	0.78–12.93	0.1
ICU admission, n (%)	0 (0)	23 (20.7)	0.79	0.72–0.87	0.09

ACE Angiotensin-converting enzyme; ICU intensive care unit

to the specific site of infection in our study was similar to that found in two other studies – 73% [50] and 74% [12] – and better than reported by Levin et al. [13] – 58%.

Among the factors that we analyzed in relation to clinical response, neither simultaneous parenteral and nebulized administration or the use of colistin in combination with other antimicrobials showed statistical significant differences. A number of *in vitro* studies have demonstrated a synergistic activity against MDRP strains when colistin is combined with rifampicin [14, 15] or with amikacin [16, 17]. However, no clinical studies carried out to date have demonstrated the superiority of combining colistin with other antimicrobials over monotherapy [18].

In contrast to the acceptable clinical response, microbiological eradication was low (34.8%). A high proportion of the samples studied were respiratory (65.2%) in origin, obtained mostly from patients with exacerbated COPD. This would largely explain the low rate of microbiological eradication. The COPD patient is similar to the patient with cystic fibrosis, where persistent colonization with *P. aeruginosa* is frequent, despite treatment [19, 20]. In support of this, we found that the factors independently related to low rate of eradication were COPD and previous isolation of *P. aeruginosa*.

The median dose of colistin used in our population of patients without renal insufficiency was 240 mg/day (3.4 mg/kg per day). Only 20 patients were treated with a dose > 240 mg/day, and only 14 patients of this latter dose group could be evaluated for the relation between eradication and this higher dose. A tendency of better clinical response and better eradication rate was observed when the higher dose was used. Falagas and other authors reported that the use of higher daily doses of colistin (up to 720 mg/day) administered intravenously was related to

high rates of clinical response and eradication [4, 5, 12, 21]. Another factor supporting the use of higher dose is that colistin is poorly distributed to the pleural cavity and pulmonary parenchyma. However, no systematic analyses have been reported on the effect of different dosage of colistin on the effectiveness and toxicity outcomes.

We did not find any case of neurotoxicity, which is in agreement with the results of some earlier studies [22]. Ten patients developed nephrotoxicity (8.3%). The reported rate of nephrotoxicity with colistin varies from 0% to 37% among patients with normal renal function [3, 9, 23]. In our study, the independent factors related to nephrotoxicity were previous chronic renal insufficiency, diabetes mellitus, and aminoglycoside use. It should be highlighted that no nephrotoxicity was detected among those patients admitted to the ICU, possibly because of the close monitoring of hydroelectrolytic balance in these patients.

We found a crude mortality rate of 16.5%, and mortality related to MDRP was 12.4%; however, the latter varied according to the specific localization of the infection. The mortality reported for infections caused by MDRP oscillates from 24% to 60% [9, 24, 25], and the factors associated to higher mortality are age and the presence of acute renal insufficiency. Most of these earlier studies focused on patients admitted to ICUs.

The main limitations of our are its retrospective design and the heterogeneity of the patients included, with several types of infections, different prognoses, and different treatment approaches (diverse doses and routes of administration and different combinations with other antimicrobials). The advantages are its sample size and the fact that the results are extracted from routine medical practice in a field where it is difficult to conduct controlled clinical trials.

The results of this study confirm that colistin is a safe and effective drug for treating infections due to multidrug-resistant strains of *P. aeruginosa*, which is a clinical field with limited therapeutic options. Because colistin was developed many years ago, the studies conducted at those times do not provide sufficient information, and many important questions remain to be answered on the pharmacokinetics and pharmacology of this "old" antibiotic. Therefore, well-designed studies focusing on dosage, pharmacodynamics, pharmacokinetics, efficacy, and toxicity are needed.

References

- Shindler M, Osborn MJ: Interaction of divalent cations and polymyxins B with lipopolysaccharide. *Biochemistry* 1979; 18: 4425-4430.
- Brown JM, Dorman DC, Roy LP: Acute renal failure due to over usage of colistin. *Med J Aust* 1970; 2: 923-924.
- Falagas ME, Kasiakou SK: Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27.
- Falagas ME, Kasiakou SK: Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333-1341.
- Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME: Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 115-121.
- Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, Martins G, Das Neves A, Santander O, Ramos C: Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1058-1065.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA: CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-332.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
- Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos AS: The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006; 4: 138-146.
- Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, Ketata W, Chelly H, Hamida CB, Rekik N, Hammami A, Bouaziz M: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 366-369.
- Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamiliktul V: Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402-406.
- Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A: Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 24.
- Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF: Intravenous colistin as therapy of nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1008-1011.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H: In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2003; 15: 235-238.
- Hogg GM, Barr JG, Webb CH: In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 494-495.
- MacGowan AP, Rynn C, Wootton M, Bowker KE, Holt HA, Reeves DS: In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 32-36.
- Die S, Uematsu T, Sawa A, Mizuno H, Tomita M, Ishida S, et al. In vitro effects of combinations of antipseudomonal agents against seven strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 911-914.
- Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME: Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 816-827.
- Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH: Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 987-993.
- Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ: Four years' experience of intravenous colomycin in adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J* 1998; 12: 592-594.
- Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakis L: Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multi-resistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7: R78-R83.
- Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou K, Michalopoulos AS: Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 1.
- Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW: Polimixin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2659-2662.
- Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg AB, Smith-Erichsen N: An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 441-446.
- Landman D, Georgescu C, Martin A, Quale J: Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 449-465.

7.3 TERCER ARTÍCULO

7.3 Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case–control study

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010) 29:335–339

IF: 2.859

Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case–control study

M. Montero · M. Sala · M. Riu · F. Belvis · M. Salvado ·
S. Grau · J. P. Horcajada · F. Alvarez-Lerma ·
R. Terradas · M. Orozco-Levi · X. Castells · H. Knobel

Received: 25 August 2009 / Accepted: 26 November 2009 / Published online: 24 December 2009
© Springer-Verlag 2009

Multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* (MDRPA) have been increasing in some hospitals [1] and may become a public health problem [2].

The emergence of MDRPA has been related to exposure to antibiotics against *P. aeruginosa* [3, 4]. Most of these studies have focussed on particular environments such as the intensive care unit (ICU) [5] or particular antibiotic resistances, mainly quinolone-resistant *P. aeruginosa* and carbapenem-resistant *P. aeruginosa* or specific infection sites such ventilator-associated pneumonia or bacteraemia [6, 7]. Most studies have used case–control methodology or have investigated outbreaks, and the case–control studies have usually compared susceptibility to resistant microorganisms. This methodology may overestimate the association between the resistance-defining antibiotic or may be

falsely implicated as a potential risk factor for the acquisition of this pattern of susceptibility [8, 9].

The aim of this study was to assess the factors related to MDRPA acquisition, especially previous antibiotic exposure, using a double case–control methodology [10], analysing all types of infections and all hospital wards during a long period of follow-up.

We conducted a double case–control epidemiological study, exploring the risk factors (host characteristics, invasive procedures and, especially, previous antibiotic exposure) associated with the acquisition of MDRPA in hospitalised patients from 1 January 2001 to 31 December 2006 in a University Hospital with 450 beds. *P. aeruginosa* was isolated and identified by the microbiology laboratory by means of routine techniques. The susceptibility of

M. Montero (✉) · J. P. Horcajada · H. Knobel
Dept. of Internal Medicine and Infectious Diseases,
Hospital del Mar, Autonomous University of Barcelona,
Passeig Marítim 25–29,
08003 Barcelona, Spain
e-mail: 95422@imas.imim.es

M. Sala · M. Riu · F. Belvis · R. Terradas · X. Castells
Health Services Evaluation and Clinical Epidemiology Service,
IMIM—Hospital del Mar, CIBER de Epidemiología y Salud
Pública (CIBERESP),
Barcelona, Spain

M. Salvado
Microbiology Department,
Laboratorio de Referencia de Catalunya,
Barcelona, Spain

S. Grau
Pharmacy Department, Hospital del Mar,
Barcelona, Spain

F. Alvarez-Lerma
Intensive Care Unit, Hospital del Mar,
Barcelona, Spain

M. Orozco-Levi
Respiratory Department, Hospital del Mar,
Barcelona, Spain

M. Orozco-Levi
Experimental Sciences and Health Department (CEXS),
Pompeu Fabra University,
Barcelona, Spain

M. Orozco-Levi
Group of Research in Injury Immune Response and Lung
Function, Municipal Institute of Medical Research (IMIM),
Barcelona, Spain

isolates was determined by the MicroScan system (NC36 and NC38 panels) or the Kirby–Bauer method on Mueller–Hinton plates (bioMérieux, Marcy l’Etoile, France).

Case definition: patients with MDRPA, when the microorganism was resistant to all agents except colistin and/or amikacin. Control 1: patients with susceptible *P. aeruginosa* (SPA), when the microorganism was susceptible to all of the agents studied; and control 2: patients randomly selected among those admitted to the hospital during the same period with no positive cultures for *P. aeruginosa* and with a similar length of stay and severity index score to those with a positive culture for *P. aeruginosa*.

A bivariate analysis was performed to compare the characteristics of MDRPA patients with those of SPA and non-*P. aeruginosa* controls. *P*-values were calculated using the Chi-square test for categorical variables and the Mann–Whitney test for continuous variables. Predictors of nosocomial acquisition of MDRPA were assessed using logistic regression models. Two models were constructed, one using SPA as controls and another using patients without *P. aeruginosa* isolations as controls. Variables with a *P*-value < 0.05 in the bivariate analysis were included in the logistic regression model. Statistical analyses were run using SPSS for Windows, rel. 12.0.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

During the study period, 1,403 incident *P. aeruginosa* isolates were identified in hospitalised patients; SPA: 532 (37.9%), MDRPA: 345 (24.6%) and *P. aeruginosa* with other susceptibility pattern 526 (37.5%). For study purposes, only the SPA and MDRPA patients and 690 patients without *P. aeruginosa* were included. The most common site of *P. aeruginosa* isolation was the respiratory tract (44.5%), followed by skin and soft tissue (21.6%), and the urinary tract (19.3%). The primary site of isolation was blood in only 3.9% of the study patients.

Table 1 shows the clinical and epidemiological characteristics of the cases and controls. In the univariate analysis, the most relevant data were that no statistically significant differences were found in the prevalence of most comorbidities, except for that of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which was highest in MDRPA. Mechanical ventilation, haemodialysis and bronchoscopy were more frequent in MDRPA than in SPA or control patients. Previous antibiotic therapy was significantly associated with a resistance pattern. The multivariate logistic regression analysis comparing controls without *P. aeruginosa* isolation with MDRPA showed that adjusted factors associated with an increased risk of MDRPA were male sex, more than three previous hospitalisations, simultaneous MDRPA isolates in the hospital, COPD, severity of illness, previous use of quinolones and carbapenems. When comparing MDRPA isolation versus

SPA, the odds ratio (OR) for quinolones was much higher than that observed in the previous model, the OR for carbapenems was similar to that in the previous model and anti-*P. aeruginosa* penicillins were also a risk factor for MDRPA, while COPD disappeared (Table 2).

Several risk factors have been previously described to be associated to MDRPA acquisition, such as ICU stay, mechanical ventilation, higher severity index score, previous hospitalisations and co-morbidities (diabetes mellitus, renal failure, COPD and cystic fibrosis) [5, 6, 11]. In our study, only COPD, higher severity index score and previous hospitalisations were found to be a risk factor for MDRPA; these differences could be explained by the diverse settings in which the studies have been carried out.

The number of simultaneous detections of MDRPA, considered as a surrogate of colonisation pressure, emerged as a consistent independent factor associated with MDRPA; the role of colonisation pressure in the transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria has not been well established [12]

One of the main concerns in the acquisition of resistance is previous antibiotic exposure. Our study shows that exposure to quinolones and carbapenems was associated with MDRPA acquisition in the adjusted analysis using the two control groups of patients. Several studies have reported that the emergence of MDRPA occurs after exposure to anti-pseudomonal antibiotics [5, 6]. Another study performed in critically ill patients with active surveillance to detect the colonisation of *P. aeruginosa* found that quinolones and anti-pseudomonal cephalosporins could prevent the acquisition of *P. aeruginosa* and that the use of these agents was not associated with the acquisition of resistance [13].

Most of the studies evaluating the risk of MDRPA acquisition have used the case–control methodology and have compared patients with resistant versus susceptible strains [14]. Selection of patients with susceptible organisms as controls overestimates the contribution of the resistance-defining antibiotic in the development of resistance [9, 10, 14]. This effect was also observed in the present study: when MDRPA were compared with susceptible *P. aeruginosa*, the adjusted ORs of MDRPA for exposure to quinolones and carbapenems were 15.3 and 3.5, respectively, and when MDRPA were compared with a control group without *P. aeruginosa* infection, the adjusted ORs were 1.8 and 2.3, respectively.

The present study has some limitations. First, the patient information was obtained retrospectively. The patients without *P. aeruginosa* were randomly selected from the same population as case patients and had similar length of stay and severity index score to those with MDRPA; as active surveillance was not carried out, we cannot ascertain that a proportion of control patients could be colonised by

Table 1 Clinical characteristics of the patients included in the study

	Non-PA, n=690 (44%)		SPA, n=532 (34%)		MDRPA, n=345 (22%)		P-value ¹	P-value ²
Demographics								
Sex								
Male	375	(54.3)	316	(59.4)	250	(72.5)	<0.001	<0.001
Female	315	(45.7)	216	(40.6)	95	(27.5)		
Age (years)								
Mean (SD)	67.5	(16.8)	69.1	(16.6)	67.8	(13.5)	ns	0.011
Related to hospitalisation								
Previous hospitalisation								
None	358	(51.9)	283	(53.2)	119	(34.5)	<0.001	<0.001
1	151	(21.9)	112	(21.1)	59	(17.1)		
2	88	(12.8)	54	(10.2)	54	(15.7)		
≥3	93	(13.5)	83	(15.6)	113	(32.8)		
Previous ICU stay ³	57	(8.4)	77	(14.8)	83	(24.3)	<0.001	<0.001
Length of hospital stay (days)	27.1	(15.4)	26.7	(20.9)	43.5	(31.7)	<0.001	<0.001
Days between admission and isolation	–	–	13.1	(11.0)	22.9	(18.9)	–	<0.001
Simultaneous MDRPA isolation	2.6	(2.2)	2.6	(2.3)	3.5	(2.1)	<0.001	<0.001
Comorbidities								
Diabetes	129	(18.7)	86	(16.2)	61	(17.7)	ns	ns
COPD	116	(16.8)	126	(23.7)	118	(34.2)	<0.001	0.001
Renal disease	69	(10.0)	54	(10.2)	40	(11.6)	ns	ns
Liver disease	92	(13.3)	36	(6.8)	37	(10.7)	ns	ns
HIV	33	(4.8)	16	(3.0)	12	(3.5)	ns	ns
Solid neoplasia	179	(25.9)	132	(24.8)	68	(19.7)	ns	ns
Haematologic neoplasia	23	(3.3)	18	(3.4)	11	(3.2)	ns	ns
Invasive procedures								
Mechanical ventilation	32	(4.6)	52	(9.8)	69	(20.0)	<0.001	<0.001
Haemodialysis	17	(2.5)	7	(1.3)	17	(4.9)	0.036	0.001
Bronchoscopy	44	(6.4)	46	(8.6)	44	(12.8)	0.001	0.050
Digestive endoscopy	80	(11.6)	37	(7.0)	27	(7.8)	ns	ns
Chemotherapy	19	(2.8)	8	(1.5)	7	(2.0)	ns	ns
Surgery	345	(50.0)	276	(51.9)	180	(52.2)	ns	ns
Severity								
Mean	2.6	(0.68)	2.8	(0.9)	3.1	(1.0)	<0.001	<0.001
1–3	612	(88.7)	393	(74.4)	193	(56.4)	<0.001	<0.001
4	78	(11.3)	135	(25.6)	149	(43.6)		
Previous antibiotic therapy								
No therapy	191	(27.7)	229	(43.0)	55	(15.9)		
Anti- <i>P. aeruginosa</i> drugs	240	(34.8)	60	(11.3)	209	(60.6)	<0.001	<0.001

Non-PA = non-*Pseudomonas aeruginosa*; SPA = susceptible *P. aeruginosa*; MDRPA = multidrug-resistant *P. aeruginosa*

Data are counts (%) or means (standard deviation, SD)

¹ Comparison between non-PA and MDRPA. The Chi-square test was used for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables

² Comparison between SPA and MDRPA. The Chi-square test was used for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables

³ Twenty-six missing cases (12 control, 10 SPA, 4 MDRPA)

⁴ 3M™ APR DRG (All-Patient Refined Diagnosis-Related Group)

Table 2 Multivariate analysis of risk factors for the isolation of multidrug-resistant *P. aeruginosa*

Factor	Non-PA vs. MDRPA ¹				SPA vs. MDRPA ²					
	Crude OR	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value	Crude OR	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value		
Sex										
	Female	Ref.	–	–	–	–	–	–		
	Male		2.21	<0.001	1.67	0.004	1.80	<0.001	1.61	0.016
Previous Hospitalization				<0.001				<0.001		<0.001
	None	Ref.	–	–	–	–	–	–	–	–
	1		1.18	0.386	1.30	0.226	1.25	0.246	1.57	0.065
	2		1.85	0.002	2.15	0.001	2.38	<0.001	2.86	<0.001
	≥3		3.66	<0.001	3.52	<0.001	3.24	<0.001	2.87	<0.001
Simultaneous MDRPA isolation										
	0	Ref.	–	–	–	–	–	–	–	–
	≥1		3.38	<0.001	3.47	<0.001	4.35	<0.001	3.91	<0.001
Severity Index										
	1–3	Ref.	–	–	–	–	–	–	–	–
	4		6.06	<0.001	4.29	<0.001	2.25	<0.001	1.63	0.020
Quinolones										
	No	Ref.	–	–	–	–	–	–	–	–
	Yes		2.21	<0.001	1.79	0.001	16.66	<0.001	15.25	<0.001
Carbapenems										
	No	Ref.	–	–	–	–	–	–	–	–
	Yes		4.14	<0.001	2.26	0.002	6.87	<0.001	3.53	<0.001
Anti-PA Penicillins										
	No	Ref.	–	–	–	–	–	–	–	–
	Yes		2.60	<0.001	1.09	0.816	5.52	<0.001	2.79	0.035
COPD										
	No	Ref.	–	–	–	–	–	–	–	–
	Yes		2.57	<0.001	2.02	<0.001	1.68	0.001	1.29	0.226

MDRPA = multidrug-resistant *P. aeruginosa*; non-PA = no positive culture for *P. aeruginosa*, control 1; SPA = sensitive *P. aeruginosa*, control 2

¹ Model adjusted by variables in the table, previous ICU stay, period, solid neoplasm, mechanical ventilation, haemodialysis, bronchoscopy and previous antibiotic therapy with cephalosporins and aminoglycosides. Monobactams and polymyxins, although significant at univariate analysis, were not included in the model because of sparse distribution data. Only significant factors at $P < 0.05$ are shown (except previous treatment with anti-PA penicillins)

² Model adjusted by variables in the table, previous ICU stay, period, liver disease, mechanical ventilation and previous antibiotic therapy with cephalosporins and aminoglycosides. Haemodialysis, monobactams and polymyxins, although significant at univariate analysis, were not included in the model because of sparse distribution data. Only significant factors at $P < 0.05$ are shown (except COPD)

MDRPA. The selection of the control groups is controversial; using patients without *P. aeruginosa* cannot differentiate what is a risk for MDRPA from what is a risk from *P. aeruginosa*, regardless of the susceptible profile. In the second model, we used patients with fully susceptible *P. aeruginosa*, because patients with many other non-MDRPA profiles is a very heterogeneous group. When a multivariate analysis including this group of patients was done, compared to the model with fully susceptible *P. aeruginosa*, the only risk factor that disappeared was the severity index

score. The results may have been influenced by local epidemiological variables, such as possible environmental contamination with MDRPA, which is not applicable to other settings. In contrast, few studies have analysed the risk factors of resistance over such a long period, with a large number of patients with MDRPA and in a single hospital, including all hospital wards with a double case-control design. In conclusion, the present study suggests that, although many factors play a role in the acquisition of MDRPA, previous antibiotic exposure with quinolones and

carbapenems also play an important role in the acquisition of MDRPA. The results of our analysis suggest that greater efforts should be made to elucidate whether restricting the use of these antibiotics would help to control the acquisition of MDRPA.

References

- Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y (2006) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother* 50:43–48
- Falagas ME, Bliziotis IA (2007) Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents* 29:630–636
- Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M (2004) Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect* 57:112–118
- Cipriano Souza R, Vicente AC, Vieira VV, Marques SG, Soares MG, Moura MC, Koifman RJ (2008) Clindamycin and metronidazole as independent risk factors for nosocomial acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 69(4):402–403
- Paramythiotou E, Luetet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A (2004) Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 38:670–677
- Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC (2002) Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 34(3):340–345
- El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Van Delden C (2001) Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 33:1859–1864
- D'Agata EMC (2005) Methodologic issues of case-control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:338–341
- Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y (2002) Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 34(12):1558–1563
- Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ (2005) Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect* 59(2):96–101
- Lieberman D, Lieberman D (2003) Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med* 2:459–468
- Harris AD, McGregor JC, Furuno JP (2006) What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis* 43(Suppl 2):S57–S61
- Martinez JA, Delgado E, Marti S, Marco F, Vila J, Mensa J, Torres A, Codina C, Trilla A, Soriano A, Alquezar A, Castro P, Nicolás JM (2009) Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 35:439–447
- Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y (2005) The case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:346–351

8- INVESTIGACIONES POSTERIORES

Posteriormente a la realización de los trabajos presentados, se continuó con una línea de investigación centrada en analizar diferentes aspectos del comportamiento de la PAMR en nuestro hospital.

ICAAC 2008

Emergence of Colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a University Hospital

M. Montero¹, JP. Horcajada¹, L. Sorlí¹, M. Salvado², C. Segura², F. Alvarez-Lerma³, S. Grau⁴, H. Knobel¹

Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Hospital del Mar. (2)Department of microbiology, Reference Laboratory of Catalunya, Hospital del Mar. (3) Department of Intensive Care, Hospital del Mar (4) Pharmacy service, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

BACKGROUND: The emergence of infections caused by multidrug-resistant bacteria is an increasing problem, which has prompted the use of forgotten antibiotics. **OBJECTIVE:** to analyze the incidence of Colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CORPA) in a University hospital, to describe the characteristics of patients and to evaluate the possible association between colistin consumption and the emergence of CORPA. **METHODS:** Retrospective descriptive study. Patients with CORPA infection/colonization between 2001 and 2007 were included. The susceptibility of *P. aeruginosa* (PA) isolates to colistin was determined by the colistin E-test strip or by the automated broth microdilution method MSCAN (NC38 panel). Colistin resistance was defined as a MIC \geq 2 mcg/mL. Consumption of colistin during the study period was measured by defined daily dose (DDD)/100 patient-days.

RESULTS: A total of 10 patients were included. No cases were recorded between 2001 and 2004. Two patients were recorded in 2005 (incidence density (ID) 0.014 per 1000 patient-days), 2 in 2006 (ID 0.014) and 6 in 2007 (ID 0.042). Demographic characteristics were: age < 68 years 60%; 70% males. Underlying diseases: diabetes mellitus 30%, chronic renal insufficiency 20%, chronic liver insufficiency 30% and COPD 10%. In all cases the microorganism was isolated after 30 days of hospitalization and the median hospital stay was 91, 5 days. 70 % were admitted in the ICU. Eight strains were isolated from urine, 1 from BAS and 1 from sputum. Infection was diagnosed in 7 cases and colonization in 3. In all cases, multidrug-resistant PA susceptible only to colistin and amikacin was isolated before the emergence of CORPA. Nine (90%) patients had previously received prolonged courses of colistin (mean 40 days). One (10%) patient died. The remaining 6 infected patients had a favorable outcome with amikacin in monotherapy or combined with other antipseudomonals. The percentage of CORPA related to the total number of PA isolated each year was 0,34 % in 2005, 0,35 % in 2006 and 0,97 % in 2007. The colistin DDD/100 patient-days was: 0,04 in 2002; 0,07 in 2003; 0,05 in 2004; 0,10 in 2005; 0,08 in 2006 and 0,12 in 2007. The annual DDD of

colistin/100 patient-days was correlated with the percentage of CORPA as well as with the incidence of density of CORPA (Spearman Rho = 0.92; p = 0,008).

CONCLUSIONS. Although the incidence of CORPA is low, it has increased in the last year. This phenomenon is correlated with increasing colistin consumption.

Patient	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4	Nº5	Nº6	Nº7	Nº8	Nº9	Nº10
Date of Admission	26/07/05	05/08/05	10/02/06	05/06/06	15/01/07	11/05/07	11/06/07	15/07/07	26/07/07	21/10/07
Service	ICU	ICU	ICU	No ICU	No ICU	ICU	No ICU	ICU	ICU	ICU
Source	UTI	UTI	UTI	UTI	UTI	PNEUMONIA	UTI	TRAQUEOBRONQUITIS	UTI	UTI
Sample type	URINE	URINE	URINE	URINE	URINE	SPUTUM	URINE	BAS	URINE	URINE
Previous days to isolation CORPA	87	82	27	68	38	164	36	39	47	24
Previous use of colistin	YES	YES	YES	YES	NO	YES	YES	YES	YES	YES
Dosage and Days of Colistin use	IV 80 mg q8 h for 32 days	IV 80 mg q8 hrs for 44 days	IV 100 mg q8 h for 21 days	IV 80 mg q8 h for 82 days	--	IV 80 mg q8 h --NEB 40 mg q8 h for 53 days	IV 80 mg q8 h for 10 days	IV 80 mg q12 h for 35days NEB 4 q/8 h for 4 days	IV 80 mg q8 h for 20 days	IV 80 mg q8 h for 71 days
Antibiogram	Other antibiogram profile	Other antibiogram profile	Only amikacin	Pan-resistant	Other antibiogram profile	Other antibiogram profile	Pan-resistant	Pan-resistant	Pan-resistant	Pan-resistant
Clinical and microbiological response	Cure (Clinical and microbiological)	Cure (Clinical and microbiological)	Cure (Clinical and microbiological)	Cure (Clinical and microbiological)	Cure (Clinical and microbiological)	Death Non related	CORPA related death	Death Non related	Colonization after eradication	Cure (Clinical and microbiological)

ICAAC 2009

Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the isolation of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital

M Montero, JP Horcajada, L Sorlí, F Belvis, M Sala, S Grau, F Alvarez-Lerma, M. Salvado, H Knobel. Hospital del Mar. Barcelona. Spain

Background: To analyze the role of the exposure to antipseudomonals agents as a risk factor of multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRPA) infection in a tertiary care teaching hospital. **Methods:** Prospective case control study. Cases were all inpatients with a first infection due to MDRPA from January 2007 to January 2008. MDRPA was defined as resistant to all antipseudomonals agents except colistin and amikacin. Controls were patients with cases by length of stay and severity index score. Several clinical and epidemiological variables, including antibiotic use in the previous 3 months were analyzed by exact logistic regression.

Results: 89 patients were studied (45 cases and 44 controls). By univariate analysis the risk factors associated with MDRPA were: Age>70 years (OR: 2.59; 95% CI: 1.02-6.74), alcohol (OR: 4.35; 95% CI: 1.04-26.25), previous antimicrobial therapy: anti-pseudomonal penicillins (OR: 8.35; 95% CI: 1.71-81.42) and quinolones (OR: 7.22, 95% CI: 2.56-22.5), and non-invasive ventilation (OR: 10.52; CI 95%: 1.35-481,87). In the multivariate analysis the associated factors were previous exposure to anti-pseudomonal penicillins (OR: 11.72; CI95%: 1.88-136.09) and quinolones (OR: 9.82; CI 95%: 2.95-37.71). **Conclusions:** In our setting previous exposure to quinolones and anti-pseudomonal penicillins are risk factors of MDRPA infection.

Table 1. Univariate Analysis of risk factors of isolation of MDRPA

	Cases n=45	Control n=44	Exact OR ¹ (CI 95%)	P
Age <=70	29 (64,4)	18 (40,9)	2,59 (1,02-6,74)	0,044
Male	30 (66,7)	27 (61,4)	1,26 (0,48-3,29)	0,764
Smoker	27 (60)	22 (50)	1,49 (0,60-3,78)	0,463
Alcohol	11 (24,4)	3 (6,8)	4,35 (1,04-26,25)	0,043
Diabetes	14 (31,1)	13 (29,5)	1,08 (0,40-2,94)	1,000
Renal disease	8 (17,8)	4 (9,1)	2,14 (0,52-10,56)	0,375
Hemodialysis	1 (2,2)	1 (2,3)	0,98 (0,01-78,48)	1,000
COPD	18 (40)	12 (27,3)	1,77 (0,67-4,81)	0,296
Solid Neoplasia	12 (26,7)	14 (31,8)	0,78 (0,28-2,15)	0,763
Hematologic Neoplasia	5 (11,1)	2 (4,5)	2,60 (0,40-28,76)	0,453
Neutropenia	3 (6,7)	1 (2,3)	3,04 (0,23-164,92)	0,634
Liver disease	2 (4,4)	2 (4,5)	0,98 (0,07-14,05)	1,000
VCH	1 (2,2)	2 (4,5)	0,48 (0,01-9,56)	0,983
VIH	5 (11,1)	1 (2,3)	5,29 (0,56-260,01)	0,213
AIDS	5 (11,1)	1 (2,3)	5,29 (0,56-260,01)	0,213
Previous antibiotic therapy (3 months)	44 (97,8)	26 (59,1)	29,48 (4,19- >999,99)	<,001
Penicillins	20 (44,4)	15 (34,1)	1,54 (0,60-3,99)	0,434
Penicillins anti-PA	13 (28,9)	2 (4,6)	8,35 (1,71-81,424)	0,004
Cefalosporines	6 (13,3)	2 (4,6)	3,19 (0,53-34,16)	0,281
Cefalosporines anti-PA	7 (15,56)	1 (2,27)	7,77 (0,93-365,10)	0,063
Carbapenems	12 (26,7)	5 (11,4)	2,80 (0,82-11,25)	0,115
Quinolones	28 (62,2)	8 (18,2)	7,22 (2,56-22,5)	<,001
1 (2,2)		0 (0,0)	0,98* (0,025-Inf.)	1,000
Previous Corticotherapy (3 months)	24 (53,3)	16 (36,4)	1,98 (0,79-5,1)	0,162
sistemic	20 (44,4)	14 (31,8)	1,70 (0,66-4,47)	0,314
Inhaled	10 (22,2)	5 (11,4)	2,21 (0,62-9,07)	0,278
Quimiotherapy	9 (20)	4 (9,1)	2,48 (0,62-11,97)	0,247
Radiotherapy previous	0 (0,0)	3 (6,8)	0,25* (0,00-2,33)	0,233
Imunosupr. prev.	5 (11,1)	2 (4,5)	2,60 (0,40-28,76)	0,453
Oxygenotherapy	27 (60)	22 (50)	1,49 (0,60-3,78)	0,463
Nebulizations	22 (48,9)	12 (27,3)	2,52 (0,97-6,84)	0,059
NBZ with salbutamol	20 (44,4)	11 (25)	2,38 (0,90-6,58)	0,088
Bromuro de Ipratropi	22 (48,9)	12 (27,3)	2,52 (0,97-6,84)	0,059
Mesna	9 (20)	3 (6,8)	3,37 (0,77-20,84)	0,128
Bipap	9 (20)	1 (2,3)	10,52 (1,35-481,87)	0,017
Mechanical ventilation	14 (31,1)	14 (31,8)	0,97 (0,36-2,61)	1,000
Broncoscopy	3 (6,7)	5 (11,4)	0,56 (0,08-3,10)	0,688
Digestive Endoscopy	4 (10,3)	1 (2,6)	4,16 (0,39-213,76)	0,375
Hemodialysis	2 (4,4)	1 (2,4)	1,89 (0,10-115,21)	1,000
Urinary catheter	29 (64,4)	21 (47,7)	1,97 (0,78-5,07)	0,169
Central catheter	28 (62,2)	19 (43,2)	2,15 (0,86-5,52)	0,112
Nasogastric tube	17 (37,8)	12 (27,3)	1,61 (0,60-4,40)	0,406
Total Parenteral Nutricion	3 (6,7)	2 (4,5)	1,49 (0,16-18,73)	1,000
Enteral Nutricion	14 (31,1)	7 (15,9)	2,36 (0,78-7,85)	0,149
Higiene by nurse	31 (68,9)	26 (59,1)	1,53 (0,59-4,03)	0,458
Isurgery	15 (33,3)	16 (36,4)	0,88 (0,33-2,29)	0,938
Previous other hospital stay ¹	8 (17,8)	5 (11,4)	1,68 (0,44-7,14)	0,580
Previous PARM infection	33 (73,3)	38 (86,4)	0,44 (0,12-1,43)	0,205
Previous UCI stay	15 (33,3)	8 (18,2)	2,23 (0,76-6,97)	0,164
Previous hospitalization	28 (62,2)	21 (47,7)	1,79 (0,72-4,58)	0,245
Apache >11	25 (55,6)	16 (36,4)	2,17 (0,86-5,59)	0,108

Table 2. Odds ratio of the risk factors associated with the isolation of multidrug-resistant

	OR (95% IC) ¹	p-valor
Anti-PA penicillins	11,72 (1,88-136,09)	0,004
Quinolones	9,82 (2,95-37,71)	<,001

ICAAC 2012

Impact of multidrug resistance on prognosis in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia

Authors: Montero M¹, Knobel H¹, Terradas R², Molas E¹, Sorlí L¹, Nuñez JM¹, Grau S³, Alvarez Lerma F⁴, Horcajada JP¹

Servicio de Medicina Interna e Infecciosas, Hospital del Mar. (2) Servicio de epidemiología, Hospital del Mar. (3) Servicio de Farmacia, Hospital del Mar (4) Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar.

Introduction and objective: Multidrug resistance in pathogenic bacteria is an increasing threat with an important clinical impact. The objective of this study was to analyze the risk factors of mortality and prolonged hospital stay in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia (PAB), including multidrug resistance. Methods: Observational retrospective study of monomicrobial bacteremias due to *Pseudomonas aeruginosa* in a 420-bed tertiary care hospital during the period 2000-2010. Multidrug resistance was defined as resistance to three or more antipseudomonal antibiotic classes. Crude and bacteremia-related mortality were considered at day 30 after the episode. Risk factors for crude and bacteremia-related mortality and for prolonged hospital stay were analyzed by means of binary logistic regression

Results: During the study period 314 episodes of PAB were analyzed. Of them 40 were polymicrobial and were excluded. Finally 274 episodes were included, out of which 95 (34.7%) were due to multidrug resistant strains. The baseline characteristics were: men 197 (71.9%), mean age 67.8 (SD 14.9). Source of bacteremia: urinary 76 (27.7%), respiratory 72 (26.3%), primary bacteremia 51 (18.6%), abdominal 34 (12.4%), vascular catheter 24 (8.8%) and skin and soft tissue 11 (4%). Low risk source bacteremias (urinary and catheter) were 100 (36.5%). Charlson index, median 2 (range 1-4), Pitt ≥ 2 at presentation: 162 (59%) and McCabe ≥ 2 : 111 (40.5%). Adequate empirical therapy: 142 (51.8%) episodes. Crude mortality at day 30: 104 (38%). Mortality related to bacteremia: 59 (21.5%). Hospital stay, median 23 days (range 9-45). Hospital stay after bacteremia: 12 days (range 0-99) days. In the multivariate analyses independent risk factors for crude mortality were Pitt ≥ 2 (OR: 3.3; IC95%: 1.9-5.9), McCabe ≥ 2 (OR: 1.7; IC 95%: 1-2.9) and high risk bacteremia source (OR: 1.8; IC95%: 1-3.2). Independent risk factors for mortality related to bacteremia were multidrug resistance (p=0.02), high-risk bacteremia source (p=0.049), and Pitt ≥ 2 (p<0,001). And independent risk factors for hospital stay ≥ 12 days were multidrug resistance (OR: 3.8; IC95%: 1.2-11.9) and the catheter related bacteremia (OR: 2.2; IC95%: 1.2-4). Conclusions: Multidrug resistance, high risk bacteremia source, and the severity at diagnosis are bacteremia-related mortality risk factors in *P. aeruginosa* bacteremia. Multidrug resistance and catheter-related bacteremia are risk factors for prolonged hospital stay.

Epidemiological and clinical characteristics of the 274 episodes of P aeruginosa bacteremia	
Male, n (%)	197(71.9%)
Age mean (SD)	68(SD 14.9)
Type of PA, n (%)	
Multidrug – resistant	95(34.7%)
(Only Colistin and Amikacin susceptible)	83(30.3%)
Multidrug - susceptible	119(43.4%)
Nosocomial Acquisition	171(62.4%)
Clinical Presentation	
Low Risk source Bacteriemia, n(%)	100(36.5%)
High Risk source Bacteremia, n(%)	174(63.5%)
Pitt score ≥ 2 , n (%)	162(59%)
Mc CABE score ≥ 2 , n(%)	111(40.5%)
Charlson index, mean(SD)	2(1-4)
Treatment	
Adequate empirical therapy, n (%)	142(51.8%)
Mortality	
Crude 30-day mortality , n (%)	104 (38%)
PA bacteremia related mortality, n (%)	59(21.5%)
Hospital Stay	
HMedian hospital Stay,days, median (IQR)	23(9-45)
Hospital stay after bacteriemia (days), median (IQR)	12(0-99)

Variate analyses of risk factors for crude 30-day mortality of patients with PAB

Variables	N	Crude 30-day Mortality	RR	CI 95 %	P
Gender Male	197	76 (38.6%)	0.86	0,5-1.46	0.7
Type PA Multidrug - resistant	95	40 (42.1%)	0.76	0.46-1.27	0.36
High Risk source Bacteriemias *	174	75(43%)	1.85	1.09-3.13	0.02
Respiratory source	72	36 (50%)	1.97	1.14-3.40	0.01
Pitt score ≥ 2 *	162	80(49.4%)	3.57	2.07-6.17	0.000
McCabe ≥ 2 *	111	52 (46.8%)	1.88	1.141-3.09	0.01

*In the Multivariate analyses independent risk factors for crude mortality were: Pitt score ≥ 2 (OR:3,3;IC95%:1,9-5,9)-McCabe ≥ 2 (OR1,7;IC 95%:1.2,9) and High risk Bacteriemia (OR1,8;IC95%:1-3,2)

Univariate analyses risk factors for PAB related mortality

Variables	N	Related Mortality	RR	CI 95 %	P
Gender Male	197	47 (23.9%)	1.6	0.8-3.4	0.14
PA Multidrug - resistant	95	28 (29.5%)	1.99	1.10-3.58	0.021
High Risk source Bacteriemias*	174	44(25.3%)	1.91	1.005-3.66	0.049
Source respiratory	72	22 (30.6%)	0.5	0.27-0.943	0.04
Pitt score ≥ 2 *	162	51(31.5%)	5.97	2.70-13.18	0,000
McCabe ≥ 2 *	111	29 (26.1%)	0.6	0.35-1.139	0.13
Adequate empiric therapy	142	30 (22.7%)	1.1	0.64-2	0.6

* Multivariate analysis independent risk factors for PAB related mortality were Pitt score ≥ 2 (OR: 5,5;IC 95%: 2,4-12,4), High Risk source Bacteriemia (OR: 2,1;IC 95%:1-4,4) y Multidrug - resistant PA (OR: 2; IC95%: 1-4).

9-BIBLIOGRAFÍA

-
- 1.- Mandell G.L., Benett J.E., Dolin R. (2010). Enfermedades Infecciosas. Principios y practica. 7º Edición. Editorial Elseiver
 - 2.- Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S (2005) Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Buenos Aires; Madrid: Panamericana
 - 3.- Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed *Pseudomonas aeruginosa* 202-208
 - 4.- Berthelot P, Grattard F, Mahul P, et al (2001) Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*, Mar;27(3):503-12
 - 5.- Garau J, Gómez L (2003) *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*, 16:135-143
 - 6.- McManus AT, Mason AD Jr, McManus WF, et al Twenty-five (1985) year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a burn center. *Eur J Clin Microbiol*, 4:219-223
 - 7.- Rubin J, Yu VL (1988) Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med*, 85:391-398
 - 8.- Whitecar JP Jr, Luna M, Bodey GP (1970) *Pseudomonas* bacteremia in patients with malignant diseases. *Am J Med Sci*, 60: 216-223
 - 9.- Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN (2004) Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagnost Microbiol Infect Dis*, 50(1): 59–69
 - 10.- Rajashekaraiah KR, Rice TW, Kallick CA (1981) Recovery of *Pseudomonas aeruginosa* from syringes of drug addicts with endocarditis. *J Infect Dis*, 144:482
 - 11.- Wise BL, Mathis JL, Jawetz E (1969) Infections of the central nervous system due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Neurosurg*, 31:432-434
 - 12.- Sapico FL, Montgomerie JZ (1980) Vertebral osteomyelitis in intravenous drug abusers: report of three cases and review of the literature. *Rev Infect Dis*, 2:196-206
 - 13.- Bayer AS, Chow AW, Louie JS, et al (1977) Sternoarticular pyoarthrosis due to gram-negative bacilli: report of eight cases. *Arch Intern Med*, 137:1036-1040
 - 14.- Cantón R, Morosini MS, Loza E, Baquero F (2006) Mecanismos de Multiresistencia e importancia actual en microorganismos grampositivos y gramnegativos. *Enf Infect Microbiol Clin*, Monogr, 5(5):3-16
 - 15.- Poole K., (2001) Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in

Pseudomonas aeruginosa and related organisms. *J Mol Microbiol Biotechnol*;3:255-64

16.- Lister PD, Wolter DJ, Hanson N.D (2009) Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*, 22 (4): 582-610

17.- Studemeister AE, Quinn JP.(1988) Selective imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with diminished outer membrane permeability. *Antimicrob Agents Chemother*; 32:1267-8

18.- Cabot G., Ocampo-Sosa A.A., Tubau f., Macia M.D., Rodriguez C., Moya B., Zamorano L., Suarez C., Peña C., Martinez-Martinez L., Oliver A .; Spanish Network for research in infectious Diseases (REIPI) (2011) Overexpression of AmpC and efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*, 55 (5): 1906-11

19.- Riera E., Cabot G., Mulet X.,Garcia-Castillo M., Del Campo R., Juan C., Canton R., Oliver A (2011) *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistance mechanisms in Spain: impact in the activity of imipenem, meropenem and doripenem. *J Antimicrob Chemother*, 66 (9): 2022-7

20.- Livermore DM. (1995) B-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*;8:557-84 .

21.- Rodriguez-Martinez J.M, Poirel L, Nordmann P (2009^a) Extended-spectrum cephalosporinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(5): 1766-71

22.-Juan C, Oliver A (2010) Carbapenemasas en especies de genero *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28 Suppl 1:19-28

23.- Walsh T.R., Toleman M.A, Poirel L., Nordmann P (2005) Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev*, 18 (2): 306-25

24.- Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ (2005) Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect*, 59 (2): 96-101

25.- Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, et al. (1997) The most frequent aminoglycosideresistance mechanisms changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycoside usage patterns? *Clin Infect Dis*, 24(Suppl 1): 46-62

26.- Msuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. (2000) Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 44:3322-7

27.- Nakano M, Deguchi T, Kavamura T, et al. (1997) Mutations in the *gyrA* and *parC*

genes in fluoroquinolone-resistant clinically isolates of. *Pseudomonas aeruginosa* *Antimicrob Agents Chemother*; 41:2289-91

28.- Segura C, Plasencia V, Ventura E, Miró E, Navarro F, Grau S, Fusté E, Montero M, Horcajada JP, and Viñas M (2012) In vitro activity of ceftazidime and meropenem in combination with tobramycin or ciprofloxacin in a clone of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal Microbiology Research*; pendiente de publicación

29.- Deptuła A, Gospodarek E (2010) Reduced expression of virulence factors in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains *Microbiol*, 192(1): 79-84

30.- Suárez C, Peña C, Gavaldà L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, Pujol M, Gudiol F, Ariza J (2010) Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection *Int J Infect Dis*, 14 Suppl 3:e73-8

31.- Rice LB (2009) The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol*, 12:476-81

32.- <http://www.who.int/patientsafety/campaigns/amr/en/index.html>

33.- Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y (2006) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*, 50:43-48

34.- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al (2009) Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 48: 1-12

35.- Falagas ME, Bliziotis IA (2007) Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents*, 29:630-636

36.- David NG, Robert JG, Helen W et al (2010) The 10 x 20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis*, 50: 1081-3

37.- Giske CG, Monnet DL, Cars O, et al (2008) Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 813-21

38.- Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis LA (2006) The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medical Microbiology*, 55:1619-1629

39.- <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

40.- Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, et al (2010) Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the national healthcare safety network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31:

528-31

- 41.- El Solh A, Alhajhusain A (2009) Update on treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 64 (2):229-38
- 42.- EPINE (2010). Estudio de prevalencia de infecciones Nosocomiales (2010) Informe global de España Sociedad Española de Medicina Preventiva , Salud Publica e Higiene
- 43.- Bouza E, García-Garrote F, Cercenado M, Marín M, Díaz M.S., Sánchez Romero I, Vindel A. (2003) *Pseudomonas aeruginosa*: Estudio multicentrico en 136 hospitales españoles. *Rev. Esp Quimioterap*, 16:41-52
- 44.- Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, et al. (2007) Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrobial Agents Chemoter*; 51: 4329-35
- 45.- Lease ED, Zaas DW (2010) Complex bacterial infections pre- and posttransplant *Semin Respir Crit Care Med* Apr; 31(2): 234-42
- 46.- Tam VH, Rogers CA, Chang KT, Weston JS, Caeiro JP, Garey KW (2010) Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia on patient outcomes *Antimicrob Agents Chemother*, 54(9): 3717-22
- 47.- Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, Hackett B, Perego C, González V, Dvorak T, Hogan H, Hachem R, Rolston K, Raad I (2005) Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer*, 104:205-212
- 48.- García-Vidal C, Almagro P, Romaní V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J (2009) *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study *Eur Respir J*, 34(5):1072-8
- 49.- Lieberman D, Liebermand D (2003) Pseudomonas infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med*, 2:459-468
- 50.- Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, Zalacain R, Morera J, Torres A (2005) Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, 25:891-897
- 51.- Ko FW, Ip M, Chan PK, Fok JP, Chn MC, Ngai JC, Chan DP, Hui DS (2007) A 1-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest*, 131: 44-52
- 52.- Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Lao E, et al (1999) Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*, 116: 40-46

-
- 53.- Wilkinson T, Patel I, Wilks M, Donaldson G, Wedzicha J. Airway Bacterial Load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease (2003) *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167:1090-5
- 54.- Cantón R., Olmos A., Gómez G.de la Pedrosa E., del campo R., Meseguer MA (2011) Infección Bronquial crónica: el problema de la *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Bronconeumol*, 47 (supl 6): 8-13
- 55.- Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al (2008) *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(8): 853-60
- 56.- Juan C, Gutierrez O, Remon F, Garau M, Gallegos C, Alberti S, .et al (2008) Chronic respiratory infections by mucoid cabapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains, a new potential public health problem. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(6): 2285-6
- 57.- Martínez-Solano L, Macia MD, Fajardo A, Oliver A, Martínez JL (2008). Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*, 47(12): 1526-33
- 58.- Murphy TF (2008) The many faces of *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*, 47 (12): 1534-6
- 59.- Murphy TF (2009) *Pseudomonas aeruginosa* in Adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, 15(2): 138-42
- 60.- Maciá MD, Blanquer D, Togores B, Sauleda J, Perez JL, Oliver A (2005) Hipermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. *Antimicrob Agents chemother*, 49: 3382-6.
- 61.- Montero M, Dominguez M, Orozco-Levi M, Salvadó M, Knobel H (2009) Mortality of COPD patients infected with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a case and control study. *Infection*, 37(1): 16-9
- 62.- Almagro P, Salvadó M, Garcia Vidal C, Rodriguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, Heredia J Ll (2012) *Pseudomonas aeruginosa* and Mortality after Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*, 84:36-43
- 63.- Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. (2005) Microbial airway colonisation is associated with non invasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*, 33: 2003-2009
- 64.- Rello J, Rodriguez A, Torres A, Roig J, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, de la Torre MV, Sirvent JM, Bodi M (2006) Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community –acquired pneumonia, *Eur Respir J*, 27(6): 1210-6
-

-
- 65.- Defez C., Fabbro-Peray P, Bouziges N., Gouby A., Mahamat A., Daurès J P., Sotto A (2004). Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect*, 57 (3): 209-16
- 66.- Iñigo Pestaña M (2012) Caracterización de mecanismos de resistencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no sensible a carbapenems y factores de riesgo asociados a su adquisición. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra
- 67.- Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M (2004) Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect*, 57 (2): 112-118
- 68.- Lautenbach E. (2009) Antimicrobial resistance in gram-negative pathogens: crafting de tools necessary to navigate the long ascent out of the abyss. *Clin Infect Dis*, 200: 838-40
- 69.- Muscarella LF (2004) Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hospital Epidemiol*, 342-5
- 70.- Breathnach A.S., Cubbon M.D, Karunaharan R.N, Pope C.F., Planche T (2012) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in two hospitals: association with contaminated hospital waste-water systems. *Journal of Hospital Infection*, 82 19-24
- 71.- Rodríguez-Baño J., López-Cerero L, Navarro M.D., Diaz de Alba P., Pascual Á (2008) Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemother*, 62 (5): 1142-9
- 72.- Montero M., Sala M., Riu M., Belvis F., Salvadó M., Grau S., Horcajada J.P., Alvarez-Lerma F., Terradas R., Orozco-Levi M., Castells x., Knobel H (2010) Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29 (3): 335-9
- 73.- Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A (2004) Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis*, 38:670–677
- 74.- Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al (2008) The epidemic of antibiotic resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 46: 155–64
- 75.- David NG, Robert JG, Helen W et al (2010) The 10 x '20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis*, 50: 1081–3

-
- 76.- Falagas ME, Kasiakou SK (2005) Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*, 40: 1333–1341
- 77.- Brown JM, Dorman DC, Roy LP (1970) Acute renal failure due to over usage of colistin. *Med J Aust*, 2: 923–924
- 78.- P.J. Bergen, J. Li, C. R. Rayner, et al (2006) Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 1953-1958
- 79.- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K (2003). Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 1364-1370
- 80.- Luque S., Grau S., Berenguer N., Horcajada JP., Sorli L., Montero M., Sala E (2011) Luces y Sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29(4): 287-296
- 81.- Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al (2010) Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*, 35: 194–9
- 82.- Oliveira MS, Prado GV, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS (2008) Ampicillin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*, 61: 1369–75
- 83.- Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al (2008) Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria, *J Infect*, 56:185–90
- 84.- Montero, M, Horcajada JP, Sorli L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, Sala, M and Knobel H (2009) Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*, 37:461-465
- 85.- Li J, Turnidge JD (2006) Defining the dosage units for colistin and colistin methanesulfonate: urgent need for international harmonization. *Antimicrob Agents Chemother*, 50:4231–2
- 86.- Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al (2006) Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*, 6: 589-601
- 87.- Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL (2011) Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing

suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 55:3284-94

88.- Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D (2003) Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 37:e154–60

89.- Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, Gregorakus L (2003) Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multi-resistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care*, 7: R78–R83

90.- Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A (2006) Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect*, 12: 1227–30

91.- Ko H., Jeon M., Choo E., Lee E, Kim T Jun J B. And Gil H W (2011) Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron Clin Pract*. 117:c284-8

92.- Li, J., and R. L. Nation. (2006) Old polymyxins are back: is resistance close? *Clin Infect Dis*, 43:663-664

93.- Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K (2005) Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*, 25:11–25

94.- Cosgrove SE (2006) The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*, 42: S82-89

95.- Morales E, Cots F, Salas M, Comas M, Belvis F, Riu M, Salvadó M, Grau S, Horcajada JP, Montero M and Castells X. (2012) Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition *BMC Health Services Research*, 12:122

96.- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L (2006) Healthcare. Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006>

97.- Lautenbach E (2009) Antimicrobial resistance in gram-negative pathogens: crafting de tools necessary to navigate the long ascent out of the abyss. *Clin Infect Dis*, 200: 838-40

98.- Maragakis LL, Perl TM (2010) How can we stem the rising tide of multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31: 338-40

-
- 99.- Juan C, Gutiérrez O, Oliver A, et al (2005) Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. *Clin Microbiol Infect*, 11: 887-92.
- 100.- Johnson JK, Smith G, Lee MS, et al (2009) 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: 900-5.
- 101.- Paterson DL (2006) The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*, 43: S43-8
- 102.- Muscarella LF (2004) Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hospital Epidemiol*, 342-5
- 103.- Senín A, Ancochea A, Álvarez Larrán A, Abella E, Gimeno E, Salar A, Ballano C, Horcajada JP, Segura C, Salvador M, Castells X, Tarrades R, Besses C.(2012) Evolución de la adquisición nosocomial de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente durante los años 2008-2012 en el Servicio de Hematología del Hospital del Mar. LIV Reunión Nacional de la SEHH y XXVIII Congreso Nacional de la SETH. Salamanca, octubre de 2012.
- 104.- National Heart, Lung and Blood Institute, World Health Organization. *Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; updated 2004* National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, MD
- 105.- Patel, IS, Seemungal, TA, Wilks, M, et al (2002) Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*, 57:759-764
- 106.- Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C (2006) Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*, 7:109
- 107.- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J (2002) Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*, 121:1441-1448
- 108.- Groenewegen KH, AM Schols, Wouters EFM (2003) Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*, 124:459-467
- 109.- Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Connors AF Jr, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA (1996) Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med*,

154:959-967

110.- Chua AP, Kang-Hoe L, Tow-Keang L (2005) In-Hospital and 5-Year Mortality of Patients Treated in the ICU for Acute Exacerbation of COPD. A Retrospective Study. *Chest*, 128:518-524

111.- Lode H, Allewelt M, Balk S, De Roux A, Mauch H, Niederman M, Schmidt-Ioanas M (2007) A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*, 35:143-9

112.- Lodise TP, Miller CD, Graves J, Furuno JP, McGregor JC, Lomaestro B, Graffunder E, McNutt LA (2007) Clinical prediction tool to identify patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.*, 51: 417-22

113.- Eller J, Ade A, Schberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H (1998) Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic aetiology and lung function. *Chest*, 113: 1542-1548

114.- Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, et al (2006) Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*, 34:2959-66

115.- Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, Sethi S (2008) *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177: 853–860

116.- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008) CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 36: 309–332

117.- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 30: 239–245

118.- Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, Martins G, Das Neves A, Santander O, Ramos C (2005) Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 31:1058-1065

119.- Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos AS (2006) The use of Intravenous and Aerosolized Polymyxins for the Treatment of Infections in Critically III Patients: A review of the Recent Literature. *Clinical Medicine & Research*, 4,2:138-146

120.- Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, Ketata W, Chelly H, Hamida CB, Rekik N, Hammami A, Bouaziz M (2006) Colistin as a salvage therapy for nosocomial

infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents*, 28 (4): 366-9

121.- Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V (2007) Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis*, 11(5): 402-6

122.- Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME (2005) Colistin treatment in patients with ICU –acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*, 11:115-121

123.- Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A (2005) Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis*, 5: 24

124.- Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, Manrique EI, Costa SF (1999) Intravenous colistin as therapy of nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis*, 28: 1008–1011

125.- Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H (2003) "In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*" *J Chemother*, 15: 235–38

126.- Hogg GM, Barr JG, Webb CH (1998) "In-vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*". *J Antimicrob Chemother*, 41: 494–95

127.- MacGowan AP, Rynn C, Wootton M, Bowker KE, Holt HA, Reeves DS (1999) "In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics". *Clin Microbiol Infect.* ", 5: 32–36

128.- Oie S, Uematsu T, Sawa A, Mizuno H, Tomita M, Ishida S, et al (2003) In vitro effects of combinations of antipseudomonal agents against seven strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*, 52:911-4

129.- Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH (1997) Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 52; 987-93

130.- Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ (1998) Four Years' experience of intravenous colomycin in adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J*, 12: 592-4

131.- Falagas ME, Kasiakou SK (2005) Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*,

40: 1333–1341

132.- Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME (2005) Colistin treatment in patients with ICU –acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*, 11: 115-121

133.- Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsouku A, Alamanos I, Gregorakus L (2003) Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multi-resistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care*, 7: R78–R83

134.- Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou K, Michalopoulos AS 2005 Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis*, 5: 1

135.- Falagas ME, Kasiakou SK (2005) Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*, 40: 1333–1341

136.- Falagas ME, Kasiakou SK (2006) Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*, 10: R27

137.- Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW (2003) Polimixin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 2659–2662.

138.- Bukholm G, Tannaes T, Kjelsberg AB, Smith-Erichsen N (2002) An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23: 441–446

139.- Landman D, Georgescu C, Martin A, Quale J (2008) Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev*, 21: 449–465.

140.- Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y (2006) Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*, 50:43–48

141.- Cipriano Souza R, Vicente AC, Vieira VV, Marques SG, Soares MG, Moura MC, Koifman RJ (2008) Clindamycin and metronidazole as independent risk factors for nosocomial acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect*, 69 (4): 402–403

142.- Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andremont A (2004) Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis*, 38:670–677

-
- 143.- Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC (2002) Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 34(3): 340–345
- 144.- El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Van Delden C (2001) Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis*, 33:1859–1864
- 145.- Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y (2002) Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*, 34 (12): 1558–1563
- 146.- D'Agata EMC (2005) Methodologic issues of case–control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26:338–341
- 147.- Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ (2005) Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case–control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect*, 59(2): 96–101
- 148.- Lieberman D, Liebermand D (2003) Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med*, 2:459-468
- 149.- Harris AD, McGregor JC, Furuno JP (2006) What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis*, 43(Suppl 2): S57–S61
- 150.- Martínez JA, Delgado E, Martí S, Marco F, Vila J, Mensa J, Torres A, Codina C, Trilla A, Soriano A, Alquezar A, Castro P, Nicolás JM (2009) Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 35:439–447
- 151.- Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y (2005) The case–case–control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 26:346–351
- 152.- Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ (2005) Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case–control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect*, 59(2): 96–101
- 153.- Almagro P, Salvadó M, Garcia Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, Heredia J Ll.(2012) *Pseudomonas aeruginosa* and Mortality after Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*; 84:36-43
- 154.- Garcia-Vidal C, Almagro P, Román V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J (2009) *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J*, Nov; 34(5): 1072-8
-

-
- 155.- Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd, Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, Reznick RH, Wedzicha JA (2004) Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 400–407.
- 156.- Sánchez F, Ausin P, Guerri R, Vallecillo G, Segura C y Salvadó M (2008) Pseudomonas Multiresistente en pacientes EPOC atendidos en unidad de hospital de día de neumología. Impacto del tratamiento con colistina nebulizada. Poster 075. XIII Reunión de la Sociedad Española de Enfermedad Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)
- 157.- Li J, R. W. Milne, R. L. Nation, et al (2001) A simple method for the assay of colistin in human plasma, using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate in solid-phase extraction cartridges and reverse-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*, B761: 167-175.
- 158.- Li J, R. W. Milne, R. L. Nation, et al.(2002) Simple method for assaying colistin methanesulphonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother*, 46: 3304-7
- 159.- Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Alvarez-Lerma F, Montero M, Segura C, Knobel H, Horcajada JP.(2012) Differences in clinical efficacy and colistin plasma concentrations in patients receiving three different dosage regimens of CMS for treating infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria. ECCMID London 2012. Póster P1618
- 160.- Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Knobel H, Alvarez-Lerma F, Montero M, Rodriguez I, Segura C, Horcajada (2011) Colistin minimum plasma concentration is an independent risk factor for nephrotoxicity. ECCMID 2011, Milán. Oral Presentaion O86
- 161.- Wallace SJ, Li J, Nation RL, Rayner CR, Taylor D, Middleton D, et al (2008) Subacute toxicity of colistin methanesulfonate in rats: comparison of various intravenous dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 1159–61
- 162.- Reed MD, Stern RC, O’Riordan MA, Blumer JL. (2001) The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol*, 41:645–54
- 163.- Byrne NM, Keavey PM, Perry JD, Gould FK, Spencer DA. (2003) Comparison of lung deposition of colomycin using the HaloLite and the Pari LC Plus nebulisers in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 88:715–8
- 164.- Ratjen F, Rietschel E, Kasel D, Schwiertz R, Starke K, Beier H, et al. (2006) Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*, 57: 306–11
- 165.- Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, et al. (2010) Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous

colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*, 51: 1238–44.

166.- All Patient Refined Diagnosis Related Groups (APR-DRGs): Methodology Overview. Wallingford, CT: 3M Health Information Systems; 1998.

167.- Peña C, Suarez C, Domínguez M.A, Tubau F, Pujol M, Gudiol F, Ariza J, (2007^a). Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 51 (6): 1967-71

168 .- Falagas ME. Kopterides P (2006) Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systemic review of the literature. *J hosp Infect*; 64 (1): 7-15

169.- Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ (2005) Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case–control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect*, 59(2): 96–101

170.- Iñigo Pestaña M (2012) Caracterización de mecanismos de resistencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no sensible a carbapenems y factores de riesgo asociados a su adquisición. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.