

Karina Halabe
Hugo Basílico
Jorge F. Guarracino
Alberto Murruni

Unidad de Cuidados Intensivos
del Servicio de Cirugía
Plástica y Quemados
Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan"
Buenos Aires, Argentina

✉ hbasilico@intramed.net

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA
POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE
EN NIÑOS QUEMADOS CRÍTICOS

EPIDEMIOLOGY OF HOSPITAL INFECTIONS BY
MULTIDRUGRESISTANT PSEUDOMONAS AERUGINOSA
IN CRITICAL BURNED CHILDREN

Resumen

El aumento de la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente ocasiona un desafío terapéutico constante en las Unidades de Cuidados Intensivos en general y de Quemados en particular. El presente trabajo epidemiológico reveló una tasa de infecciones hospitalarias de 18,91/1000 pacientes/día, con un total de 63 episodios. La tasa de bacteriemia asociada a vía venosa central (VVC) fue de 13,48/1000 días de uso de VVC, con una tasa de utilización del 80,6% y 19 episodios de bacteriemia. Los gérmenes más frecuentemente hallados en la infecciones hospitalarias fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusarium spp* y *Acinetobacter spp* (37,5%, 8,3% y 6,9%, respectivamente). *Pseudomonas aeruginosa* estuvo presente como microorganismo causal de infección hospitalaria en 27 casos, siendo multirresistente en todos y con sensibilidad exclusiva al colistin. **Palabras clave:** pseudomonas aeruginosa, infección hospitalaria, resistencia a antibióticos, cuidados intensivos, quemados.

Abstract

Increasing prevalence of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* is a constant challenge in the Intensive Care Units in general and particularly those treating burned patients. This epidemiological research showed a rate of hospital infections of 18.91 for every 1000 day-patients (63 episodes). The average rate of bacteriemia associated with central venous route (VCV) was 13.48 per 1000 days using VCV. The use rate of VCV was 80.6% with a resulting 19 episodes of bacteriemia. The most frequently encountered germs of nosocomial infections were *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* and *Fusarium spp* (37.5%, 8.3% y 6.9%, respectively). *Pseudomonas aeruginosa* was found in 27 episodes as the etiology of infection being multidrugresistant in all cases with exclusive sensitivity to colistin. **Keywords:** pseudomonas aeruginosa, hospital infection, resistance to antibiotics, intensive care, burns.

Introducción

La mortalidad de los pacientes quemados ocurre principalmente por tres causas: el shock en las primeras horas posteriores a la injuria, el fallo respiratorio durante los primeros días y las complicaciones infecciosas y fallo de órganos en las semanas subsiguientes. Los niños con quemaduras graves están marcadamente expuestos a una variedad de complicaciones infecciosas tanto locales como sistémicas. Contribuyen a esta susceptibilidad las heridas abiertas, la incompetencia de la barrera intestinal y/o la exposición de articulaciones, huesos y cartílagos. La herida abierta y su exposición presenta el riesgo de contaminación e infección. Factores sistémicos como la disminución de la inmunidad celular asociada a neutropenia y el exceso de transfusión de hemocomponentes también están documentados como factores que acentúan la inmunosupresión.

El 80% de las infecciones nosocomiales abarcan 4 tipos: tracto urinario (asociado a sonda vesical), infección del sitio quirúrgico, bacteriemia (usualmente asociada a catéter) y neumonía asociada a asistencia respiratoria mecánica (ARM). En general, uno de estos sitios de infección está involucrado en pacientes que requieren cuidados intensivos y cerca del 70% de los microorganismos hallados son resistentes a uno o más antibióticos, situación ocasionada en parte por el uso indiscriminado de los mismos ^(1,2).

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) es un germen frecuentemente hallado en los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y, en particular, de quemados. En éstos su origen es principalmente nosocomial ingresando al paciente a punto de partida de la quemadura. Es por ello que el tratamiento de la infección invasiva de la quemadura debe ser iniciado rápidamente siendo esencial la antibioticoterapia parenteral, la recuperación del shock séptico y la escisión temprana y cierre precoz de la herida ⁽³⁾.

P. aeruginosa es especialmente causa de infecciones relacionadas con dispositivos externos y éstas son las de mayor relevancia en las UCIs. En el Estudio

Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCIs la más frecuente (43,4%) fue la neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva, seguida por las infecciones urinarias asociadas a sonda vesical (22,5%), las bacteriemias asociadas a catéter (13,2%) y las bacteriemias primarias (9,8%). En todas *P. aeruginosa* ocupa los primeros lugares como agente causante, lo que convierte a este microorganismo en el primer responsable etiológico de infección global (13,4%) en estas circunstancias ⁽⁴⁾.

En la mayoría de UCIs y en las de quemados en particular, es necesario establecer una terapia antibiótica precoz empírica que se base en los patrones locales de sensibilidad y los factores de riesgo específicos (antibioticoterapia previa, gravedad del paciente, tipo de patología, días de ingreso, técnicas invasivas, localización de la infección, etc.).

En los últimos años, uno de los problemas asociados a la infección por *P. aeruginosa* es su patrón de sensibilidad antibiótica. Así, se ha observado como esta sensibilidad varía según el momento y la unidad, sabiendo que los recientes estudios epidemiológicos ponen de manifiesto un incremento en la multiresistencia bacteriana en general ⁽⁴⁾ y de *P. aeruginosa* en particular ^(5,6).

Objetivo

Establecer la prevalencia de las infecciones hospitalarias por *P. aeruginosa* en una unidad de cuidados intensivos para niños quemados y su patrón de resistencia antibiótica.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal analizando el comportamiento epidemiológico de las infecciones hospitalarias, aislamiento microbiológico y sensibilidad antimicrobiana de *P. aeruginosa* en muestras obtenidas de pacientes quemados pediátricos agudos internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan" durante Enero a Diciembre de 2007.

Resultados

En el período estudiado ingresaron 62 niños con quemaduras agudas que en el 48,3% (n 30) de los casos tenían asociado un síndrome inhalatorio. La mediana para la edad fue de 36 meses (3-204). El porcentaje de superficie corporal quemada fue de 24,5% (0,3-70). El sexo masculino fue el prevalente (69,4%).

En el periodo citado la tasa de infecciones hospitalarias fue de 18,91/1000 pacientes/día, con un total de 63 episodios.

La tasa media de bacteriemia asociada a vía venosa central (VVC) fue de 13,48/1000 días uso de VVC y la tasa de utilización de VVC de 80,6%, con 19 episodios de bacteriemia.

La tasa de neumonía asociada a respirador fue de 3,7/1000 días de uso de ARM, equivalente a cuatro episodios, siendo la tasa de utilización de ARM del 75%.

La tasa de infección asociada a uso de sonda vesical fue 1,43/1000 días (2 pacientes). La tasa de utilización de la sonda vesical fue del 84%.

La distribución según localización de las infecciones hospitalarias se presenta en la Tabla I.

Los gérmenes más frecuentemente hallados fueron *P. aeruginosa*, *Fusarium spp* y *Acinetobacter spp* (37,5%; 8,3% y 6,9%, respectivamente) (Tabla II).

P. aeruginosa fue hallada como microorganismo causal de infección hospitalaria en 27 episodios (Tabla III), siendo multirresistente y sensible a colistin en todos los casos.

Discusión

Se estima que la infección de una quemadura tiene una mortalidad potencial del 50% a pesar de una terapia antibiótica agresiva. La quemadura y la exposición de otros tejidos son susceptibles a la contaminación e infección microbiana. Una vez establecida la colonización, los gérmenes pueden gene-

Tabla I. Infecciones hospitalarias según localización

Localización	Nº episodios	Porcentaje
Infección de la quemadura	33	52,38
Bacteriemia asociada CVC	19	30,16
Osteomielitis	4	6,35
Neumonía asociada ARM	4	6,35
Infección urinaria asociada SV	2	3,17
Bacteriemia no asociada CVC	1	1,59
Total	63	100

Tabla II. Aislamiento microbiológico

Microorganismo	n	Porcentaje
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	37,5
<i>Fusarium spp</i>	6	8,3
<i>Acinetobacter spp</i>	5	6,9
<i>Candida albicans</i>	4	5,5
<i>Staphylococcus aureus MS</i>	3	4,3
<i>Staphylococcus aureus MR</i>	2	2,8
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	2,8
Otros	23	31,9
Total	72	100

Tabla III. Aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* según sitios de cultivos

Localización	Nº episodios	Porcentaje
Quemadura	17	62,96
Hemocultivos	4	14,81
Hemocultivo+VVC	3	11,13
BAL	2	7,4
Urocultivo	1	3,7
Total	27	100

rar bacteriemia y desencadenar shock séptico aún bajo tratamiento antibiótico convencional. Por lo tanto, es imperativo iniciar ese tratamiento en etapas tempranas de la infección.

Los valores hallados en nuestro estudio para bacteriemia asociada a VVC se encuentran por encima del percentilo 90 de los estándares pediátricos del sistema NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System). Sin embargo, los reportes de neumonía asociada a ARM e infección urinaria se encuentran por debajo de dichos estándares⁽⁷⁾. La localización más frecuente del foco infeccioso fue la quemadura y el microorganismo *P. aeruginosa*. El pa-

trón de resistencia reveló sensibilidad exclusiva al colistin. Esta situación preocupante ha llevado a buscar nuevas modalidades terapéuticas en la bibliografía médica.

En grupos de pacientes inmunocomprometidos la frecuencia de infecciones fueron: asociada a VVC 4,9/1000 catéter/días, infección de la quemadura/herida 5,6/1000 paciente/días, neumonía asociada a ARM 11,4/1000 respirador/días, e infección urinaria 13,2/1000 catéter/días. Los informes anuales del NNIS y EPIC -European Prevalence of Infection in Intensive Care- refieren tasas de resistencia de *P. aeruginosa* de 22,3% y 21,1%, respectivamente ⁽⁴⁾.

Los antibióticos actuales con mayor actividad frente a la infección por *P. aeruginosa* son los siguientes: aminoglucósidos, ureidopenicilinas (piperacilina-tazobactam), cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (ceftazidime y cefepime), monobactámicos (aztreonam), carbapenemes (imipenem y meropenem), quinolonas (ciprofloxacina) y colistin. La actitud más adecuada a seguir durante los primeros días y a la espera de resultados microbiológicos, en pacientes con factores de riesgo, especialmente aquellos en fallo multiorgánico y/o sepsis grave, es una terapia empírica con un aminoglucósido a dosis óptimas combinado con un betalactámico con actividad anti-pseudomónica. Los betalactámicos más recomendables, si no existen problemas de resistencia local, son cefalosporinas anti-pseudomonas (especialmente cefepime en tratamiento empírico, al ser éste igualmente efectivo frente a gérmenes gram positivos) o piperacilina-tazobactam. Con posterioridad es recomendable ajustar el tratamiento definitivo a los resultados microbiológicos específicos. Si la evolución es correcta y se ha detectado *P. aeruginosa*, se deberá ajustar el tratamiento al antibiograma utilizando el antibiótico con espectro más dirigido. De hecho, realizar un ajuste terapéutico es una práctica recomendable para disminuir la administración innecesaria de antibióticos, ahorrar costos y evitar el riesgo de desarrollar multiresistencia ⁽⁴⁾. Actualmente se conoce que el mecanismo más común de resistencia es β -lactamasas de ESBLs (β -lactamasas de espectro extendido). Estas enzimas confieren resistencia a ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, aztreonam, y otras oxyimino- β -lactamasas, y son encontra-

das más frecuentemente en especies de *Klebsiella*, *Escherichia coli* y en otros patógenos gram negativos. La variedad de β -lactamasas que confiere resistencia a esta clase de antibióticos está en aumento y la sobreutilización de los mismos va seguido de la selección de patógenos resistentes ^(7,8).

La *P. aeruginosa* multiresistente es definida como la resistencia a por lo menos tres clases de drogas (beta-lactámicos, carbapenemes, aminoglucósidos y fluoroquinolonas); según distintas series se ha observado en hasta 32% de los aislamientos en UCIs. El aumento de la prevalencia de los bacilos gram negativos en las UCIs ha dirigido nuevamente el interés al colistin o polimixina E, antibiótico bactericida que había caído en desuso por alta incidencia de eventos adversos como nefro y neurotoxicidad. Su mecanismo de acción posee una acción detergente que interfiere en la estructura y función de la membrana celular ocasionando la muerte de la bacteria. *In vivo* son sensibles prácticamente todas las cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* *In vitro* son sensibles *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* y *Enterobacter spp.* Por otro lado, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Burkholderia cepacia*, y algunas *Stenotrophomonas maltophilia* son resistentes al colistin. No se ha reportado resistencia cruzada con otros antibióticos ^(5,6,9).

Recientemente se han publicado estudios que demuestran la acción beneficiosa de la asociación de colistin y un antibiótico β -lactámico. El sinergismo con ceftazidime para *P. aeruginosa* sensible a colistin pero resistente a otro antibióticos inclusive ceftazidime, es una opción válida. Otros reportes asocian trimetoprima-sulfametoxazol y rifampicina. Sin embargo, estos estudios no dan un resultado absolutamente confiable puesto que no tienen grupo control ⁽¹⁰⁾.

Los estudios de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos para el tratamiento de infecciones pulmonares en pacientes adultos críticos recomiendan que las dosis más adecuadas para el tratamiento empírico de estas infecciones a gram negativos son: imipenem 0,5 gr. cada 6 hs., cefepime 2 gr. cada 8 hs. y ceftazidime 2 gr. cada 8 hs. ⁽¹¹⁾. Otros estudios con el cefepime midiendo sus concentraciones en sangre, orina y piel han mostrado parámetros farma-

cocinéticos adecuados en pacientes quemados, siendo utilizado como alternativa terapéutica por su amplio espectro en infecciones pediátricas ^(12,13).

Otra modalidad terapéutica es la administración de antibióticos en infusión continua en lugar de la forma intermitente tradicional. Se ha usado la combinación piperacilina-tazobactam con esta modalidad, pues los ensayos clínicos no mostraron diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad ^(14,15). Otros estudios similares se han realizado con infusión continua vs. intermitente de ceftazidime, no hallándose resultados significativos ⁽¹⁶⁾. Otras líneas de desarrollo están en investigación.

Bibliografía

- Burke J. *Infection Control - A Problem for Patient Safety*. N Engl J Med. 2003; 348: 651-656.
- Siegel J, Jackson M, Chiarello L. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, *Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings*. CDC Centers for Disease Control and Prevention. 2006.
- Sheridan R. *Sepsis in pediatric burn patients*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: S112-S119.
- Gaite B. *Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva* 2004; 4. Disponible en <http://remi.uninet.edu/2004/07/REMIC05.htm>
- Rosanova M, Epelbaum G, Mudryk G, et al. *Colistin en el tratamiento de infecciones en una unidad de pacientes pediátricos quemados en Argentina*. *Medicina Infantil*. 2008; 15:13-15.
- Rosanova M, Berberian G, Sberna N. *Colistin: el regreso de un viejo antibiótico*. *Medicina Infantil*, 2007; 14:233-235.
- Andion E, Alvarez V. *Comportamiento epidemiológico de las infecciones hospitalarias. UCI quemados*. Reporte estadístico anual. Servicio de Epidemiología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", 2007.
- Jacoby G, Munoz-Price L. *The New b-Lactamases*. N Engl J Med. 2005; 352: 380-91.
- Goverman J, Weber J, Keane T, Sheridan R. *Intravenous Colistin for the Treatment of Multi-Drug Resistant, Gram-Negative Infection in the Pediatric Burn Population*. *J Burn Care Res*, 2007; 28: 421-426.
- Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A. *Intravenous colistin in the treat-*

Una de ellas es la de los *Nubiotics*, una nueva clase de antibióticos que pueden ofrecer terapia para un amplio espectro de infecciones bacterianas. El mecanismo de acción de estos antibióticos se desconoce, pero sí han demostrado una fuerte actividad *in vitro* contra patógenos que son resistentes al tratamiento convencional. En un estudio preclínico de quemaduras infectadas la administración tópica fue tan efectiva como la sistémica. Los resultados sugieren que la administración tópica de los *Nubiotics* es efectiva en la prevención de la infección local. También la administración intravenosa o subcutánea demostró ser efectiva para el tratamiento de quemaduras infectadas por *P. aeruginosa* ⁽¹⁷⁾.

ment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Critical Care* 2003; 7:78-83.

- Burgess D, Frei D. *Comparison of b-lactam regimens for the treatment of Gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit based on pharmacokinetics/pharmacodynamics*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 893-898.
- Sampol E, Bernini V, Manelli JC, Lacarelle B, Durand A. *Plasma, urine and skin pharmacokinetics of ceftipime in burn*. *J Antimicrob Chemother*, 2001; 46: 315-17.
- Jones R, Fritsche T, Pottumarthy S. *Comparisons of parenteral broad-spectrum cephalosporins bacterial isolates from pediatric patients: report from the Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004)*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57:109-116.
- Lau W, Itani K, Nicolau D, Kuti J, Mansfield D, Dana A. *Randomized, Open-Label, Comparative Study of Piperacillin-Tazobactam Administered by Continuous Infusion versus Intermittent Infusion for Treatment of Hospitalized Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 3556-3561.
- Li Ch, Nightingale Ch, Mansfield D, Dana A, Nicolau D. *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection*. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56:388-395.
- Nicolau D, Banevicius M, Fu Q, Quintiliani R. *Serial Bactericidal Activity of Ceftazidime: Continuous Infusion versus Intermittent Injections*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:61-64.
- Dale R, Wong J. *Therapeutic Efficacy of "Nubiotics" against Burn Wound Infection by Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 2918-2923. ♦