

Análisis de los factores pronósticos de la bacteriemia por “*Pseudomonas aeruginosa*”

Josep Mallolas Masferrer

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

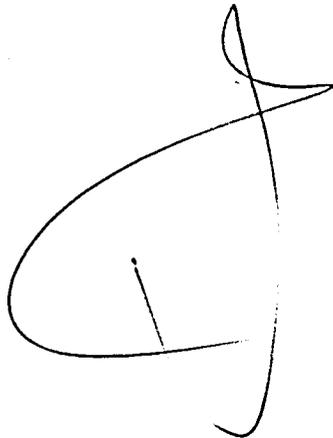
ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Juan Garcia San Miguel, Catedrático de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.

CERTIFICA: Que la tesis doctoral "*Análisis de los factores pronóstico de la bacteriemia por Pseudomonas aeruginosa.*", realizada por D. Josep Mallolas Masferrer para aspirar al grado de Doctor, y dirigida por el que suscribe, está en condiciones de ser leída ante el tribunal correspondiente.

Barcelona, 15 de Febrero de 1990

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Garcia San Miguel', written in a cursive style.

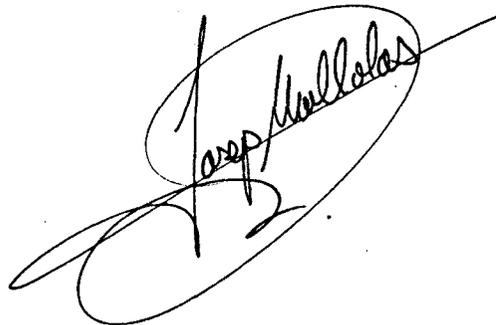
R. 763.047

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA

ANALISIS DE LOS FACTORES PRONOSTICOS DE LA
BACTERIEMIA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Tesis Doctoral presentada por **Josep Mallolas Masferrer**
para optar al grado de Doctor en Medicina

Barcelona, 1990.

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, loopy oval flourish. The signature itself is written in a cursive style and appears to read "Josep Mallolas".

Als meus pares. Per el seu constant amor, tendressa i incondicionalitat cap als seus fills.

Al meu germà Marc. Per ser molt més que un germà, per ser un gran amic.

A la meva Montse. Moltes gràcies per ser com ets.

Sempre vostre.

AGRAIMENTS.

* Al Pfsor. J. Garcia San Miguel per acceptar dirigir aquesta tesi.

* Al Dr. Josep M. Gatell. Aquest treball mai podria haver vist la llum sense el seu constant assessorament. Vull agrair-li la seva amistat, així com les moltes coses petites i grans, com a metge i com a persona, que he pogut aprendre al seu costat.

* Al Servei de Microbiologia del Hospital Clinic i especialment al Dr. Francesc Marco i Dr. Manuel Almela per la seva fonamental col-laboració amb els aspectes microbiològics del treball.

* A la Dra. Asunción Moreno. Companya i amiga; la seva qualitat professional tan sols és superada per la seva qualitat humana.

* Al Dr. Josep M. Miró. Infatigable col-laborador; els seus consells i comentaris han estat de gran valua per aquesta tesi.

* Al Dr. Josep Bisbe i Dr. Xavier Latorre. Les dues persones que ja fa uns anys amb varen fer conèixer, per sempre, el sentiment mes profund: l'amistat. La seva ajuda i aportació han estat imprescindibles per dur a terme aquest estudi.

* Al Dr. Josep Mensa, Dr. Antoni Trilla i Dr. Eladio Soriano; tots ells membres del Servei de Malalties Infeccioses del Hospital Clinic, on s'ha portat a terme aquesta tesi.

* Finalment, el meu agraïment per totes aquelles persones que de forma directa o indirecta m'han fet costat durant aquest llarg camí.

INDICE.

Pag.

AGRAÏMENTS.

ABREVIATURAS EMPLEADAS.

1

INTRODUCCION.

2

PARTE TEORICA.

5

1. Epidemiologia.

6

1.1. Colonización y transmisión.

7

1.2. Reservorios.

10

1.3. Poblaciones de riesgo para la infección
por *P.aeruginosa*.

11

1.4. Epidemias por *P. aeruginosa*.

13

2. Aspectos microbiológicos de *P. aeruginosa*.

16

2.1. Nomenclatura.

16

2.2. Taxonomía.

16

2.3. Identificación microbiológica.

18

2.4. Estudio serológico.

26

3. Patogenia de las infecciones por *P. aeruginosa*.

27

3.1. Factores de virulencia.

27

3.1.1. Factores extracelulares.	28
3.1.1.1. Exotoxinas.	28
3.1.1.2. Proteasas.	29
3.1.1.3. Pigmentos.	29
3.1.1.4. Fosfolipasa y glicolípidos.	29
3.1.2. Factores celulares.	31
3.1.2.1. Los pili y el flagelo polar.	31
3.1.2.2. El polisacárido "slime".	31
3.1.2.3. Endotoxina: LPS y lípido A.	32
3.2. Mecanismos de defensa del huesped.	33
3.2.1. La barrera epitelial.	33
3.2.2. Inmunidad humoral.	34
3.2.3. Complemento.	37
3.2.4. Inmunidad celular.	39
3.2.5. Células fagocíticas.	40
3.2.6. Sistema fagocítico mononuclear.	42
4. Principales localizaciones de infección por	
<i>P. aeruginosa</i> .	43
4.1. Piel.	43
4.2. Quemaduras.	47
4.3. Infecciones Oftalmológicas.	49
4.4. Infecciones Otorrinolaringológicas.	51
4.5. Sistema Nervioso Central.	54
4.6. Sistema Cardiovascular.	55
4.7. Tracto Gastrointestinal.	59
4.8. Tracto Respiratorio.	60

4.8.1. Colonización del epitelio respiratorio por BGN y en especial por <i>P. aeruginosa</i> .	61
4.8.2. Neumonía por <i>P. aeruginosa</i> .	63
4.8.3. Infecciones pulmonares por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes afectados de fibrosis quística.	66
4.9. Tracto Urinario.	71
4.10. Sistema Osteoarticular.	72
4.11. Sangre.	74
4.11.1. Bacteriemias por BGN	75
4.11.2. Bacteriemias por <i>P. aeruginosa</i> .	81
4.11.3. Bacteriemias por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes neoplásicos.	91
5. Infecciones experimentales por <i>Pseudomonas</i> .	95
6. Tratamiento de las infecciones por <i>P. aeruginosa</i> .	98
6.1. Tratamiento antibiótico.	98
6.1.1. Susceptibilidad y resistencia de <i>P. aeruginosa</i> a los agentes antimicrobianos.	99
6.1.2. Polimixina B y colistina.	100
6.1.3. Aminoglicósidos.	101
6.1.4. Betalactámicos.	106
6.1.4.1. Carbenicilina.	106
6.1.4.2. Ticarcilina.	108
6.1.4.3. Ureidopenicilinas.	111
6.1.4.3.1. Azlocilina.	111
6.1.4.3.2. Piperacilina.	112
6.1.4.4. Cefalosporinas.	113

6.1.4.4.1. Cefsulodina.	113
6.1.4.4.2. Ceftazidima.	115
6.1.4.4.2.1. Septicemias y otras infecciones graves.	117
6.1.4.4.2.2. Infecciones por <i>P. aeruginosa</i> .	117
6.1.4.4.2.3. Infecciones en inmunodeprimidos.	118
6.1.4.4.2.4. Infecciones respiratorias.	120
6.1.4.4.2.5. Infecciones del Sistema Nervioso Central.	121
6.1.4.4.2.6. Infecciones del tracto urinario.	122
6.1.4.4.2.7. Infecciones oseas.	123
6.1.4.5. Otros betalactámicos: Aztreonam e Imipenem.	124
6.1.4.5.1. Aztreonam.	125
6.1.4.5.2. Imipenem/Cilastatina.	128
6.1.4.6. Quinolonas. Ciprofloxacina.	133
6.1.5. Desarrollo de resistencias durante el tratamiento antibiótico.	137
6.1.6. Tratamiento antibiótico combinado de las infecciones por <i>P. aeruginosa</i> .	138
6.2. Inmunoterapia. Vacunas antipseudomonas.	143
6.2.1. Vacunas en animales.	143
6.2.2. Vacunas en el hombre.	145

6.2.3. Vacunas y gammaglobulinas.	148
<u>JUSTIFICACION GENERAL.</u>	151
<u>OBJETIVO.</u>	157
<u>PARTE PRACTICA.</u>	159
1. Pacientes y métodos.	160
1.1. Pacientes.	161
1.2. Métodos.	162
1.2.1. Estudio clínico.	163
1.2.2. Estudio microbiológico.	168
1.2.3. Procesamiento de datos y método estadístico.	173
2. Resultados.	178
2.1. Datos generales.	179
2.2. Análisis univariado de los factores pronósticos.	180
2.2.1. Edad.	180
2.2.2. Sexo.	181
2.2.3. Distribución según la fecha del diagnóstico.	182
2.2.4. Origen de la bacteriemia.	186
2.2.5. Area de hospitalización.	186
2.2.6. Shock.	191
2.2.7. Sepsis polimicrobianas.	191
2.2.8. Coagulación intravascular diseminada.	192
2.2.9. Temperatura corporal al producirse	

la bacteriemia.	193
2.2.10. Duración de la fiebre.	195
2.2.11. Enfermedades o alteraciones de base.	196
2.2.12. Focalidad infecciosa responsable de la bacteriemia.	205
2.2.13. Aparición de metástasis.	209
2.2.14. Tratamiento adecuado.	211
2.2.15. Cifra de leucocitos.	213
2.2.16. Cifra de granulocitos.	214
2.2.17. Recuperación de la leucopenia (en su caso).	215
2.2.18. Cifra de plaquetas.	218
2.2.19. Cifra de hemoglobina.	218
2.2.20. Cifra de creatinina sérica.	220
2.2.21. "Exitus letalis" en el transcurso de los 2 primeros días.	222
2.2.22. Hemocultivos a los 3 días de la sepsis.	222
2.2.23. Tiempo en positivizarse los hemocultivos.	223
2.2.24. Porcentaje de hemocultivos positivos del número total de practicados en cada episodio.	224
2.2.25. Administración de antibióticos previos al desarrollo de la bacteriemia.	225
2.2.26. Tiempo transcurrido desde el ingreso al desarrollo de la bacteriemia.	229
2.2.27. Tiempo transcurrido desde el inicio de la sepsis al inicio del tratamiento.	230
2.3. Estudio de la sensibilidad de los antibióticos a las	

cepas de <i>P. aeruginosa</i> aisladas. Técnica del disco de Kirby-Bauer y de microdilución en medio líquido.	231
2.3.1. Amikacina.	233
2.3.2. Azlocilina.	236
2.3.3. Aztreonam.	237
2.3.4. Carbenicilina.	238
2.3.5. Cefotaxima.	239
2.3.6. Ceftazidima.	239
2.3.7. Ceftriaxona.	240
2.3.8. Ciprofloxacina.	241
2.3.9. Imipenem.	242
2.3.10. Netilmicina.	243
2.3.11. Piperacilina.	244
2.3.12. Tobramicina.	245
2.4. Analisis multivariado de los factores pronósticos.	246
<u>DISCUSION.</u>	253
1. Discusión de los resultados del análisis univariado.	255
2. Discusión de los resultados del análisis multivariado.	276
<u>RESUMEN Y CONCLUSIONES.</u>	281
1. Resumen.	282
2. Conclusiones:	286
2.1. Conclusiones principales.	286
2.2. Otras conclusiones.	287
<u>BIBLIOGRAFIA.</u>	290

ABREVIATURAS EMPLEADAS.

CDC: Centers for Disease Control.

BGN: Bacilo Gram Negativo.

P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

mg: miligramo.

dl: decilitro.

MIC (CIM): Concentración Mínima Inhibitoria.

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

CID: Coagulación Intravascular Diseminada.

PDF: Productos de Degradación del Fibrinógeno.

UFC: Unidades Formadoras de Colonias.

INTRODUCCION.

En 1882, un farmacéutico francés llamado Carle Gessard aisló por primera vez el microorganismo *Pseudomonas aeruginosa* a partir de un denominado "pus azul" (1), y 8 años después Charrin lo identificó como agente potencialmente patógeno (2). En 1897 Barker publicó las características clínicas de la infección por esta bacteria (3) y los primeros casos en los que el germen fue cultivado a partir de muestras de sangre de pacientes vivos se comunicaron en 1896 y 1899 (4,5). Fue también en 1897 cuando Hitschmann y Kreibich publicaron por primera vez las características de las típicas manifestaciones cutáneas de la septicemia por *P. aeruginosa*, el denominado ectima gangrenoso (6).

La patogenicidad de este microorganismo en el hombre fue descrita por Fraenkel en 1917 (7) y posteriormente por Osler en 1925 (8). Ya en 1896, Wasserman observó que los componentes celulares de *P. aeruginosa* eran menos tóxicos que los extracelulares (9); casi un siglo después de esta observación todavía persisten lagunas en el conocimiento de los mecanismos patogénicos y de virulencia de este germen.

Las infecciones por *P. aeruginosa* fueron realmente infrecuentes hasta la introducción de las sulfamidas y penicilina a finales de los años treinta de este siglo. Hoy en día, en la práctica médica se dedican muchos esfuerzos para intentar eliminar a *P. aeruginosa*; no obstante, existen publicaciones como

la de Ledderhose (10) en la que se describe la utilización de vendajes infectados con *Pseudomonas pyocyanea* para tratar las heridas infectadas en la Primera Guerra Mundial. Una vez *Pseudomonas* se establecía en la herida, la infección estreptocócica disminuía en un claro ejemplo de interferencia bacteriana.

Actualmente representan aproximadamente un 3-6% de las infecciones extrahospitalarias y un 12% del total de infecciones nosocomiales (11). Según un informe del Centers for Disease Control (CDC) del año 1974 sobre las infecciones hospitalarias, *P. aeruginosa* fue la responsable del 10% de las infecciones urinarias, 9% de las infecciones de la herida quirúrgica, 17% de las infecciones del tracto respiratorio bajo y del 11% de las bacteriemias (primarias y secundarias) (12); en un estudio similar publicado también por el CDC en 1983 sobre la incidencia de infecciones hospitalarias por *Pseudomonas aeruginosa* desde 1977 a 1980 en un conjunto de hospitales Norteamericanos y Europeos, los datos fueron: 11% de infecciones del tracto urinario, 9% de las heridas quirúrgicas, 9,5% de las infecciones del tracto respiratorio bajo y el 6% de las bacteriemias primarias (las bacteriemias primarias son aquellas en las que no es posible identificar un foco infeccioso concomitante mientras que en las secundarias existe una focalidad infecciosa simultánea a la bacteriemia) (13). Este germen ha llegado a ser uno de los patógenos más importantes en pacientes con patologías de base, quemados e inmunodeprimidos. Se trata del microorganismo más

comunmente aislado a partir de pacientes hospitalizados durante mas de una semana.

Hace ya algo mas de 1 siglo que *P. aeruginosa* fue aislada por primera vez (1). Desde entonces, y fundamentalmente en los 30 últimos años, su importancia ha ido incesantemente en aumento hasta representar hoy en día un verdadero desafio clinico todo el espectro de infecciones a que puede dar lugar (14,15).

PARTE TEORICA.

1. EPIDEMIOLOGIA.

P. aeruginosa es un microorganismo ampliamente difundido en el ambiente que se encuentra en el suelo y plantas. Probablemente sea la bacteria aerobia mas prevalente de la tierra (16). En virtud de sus requerimientos nutricionales poco exigentes, este organismo puede sobrevivir en lugares inverosímiles (el suelo (17,18,19), el agua incluso destilada (19,20,21), las plantas (22), ambientes marinos (23),... desde donde puede ser fuente de infección para el hombre (24). En la naturaleza, la mayoría de cepas de *P. aeruginosa* se encuentran en microcolonias adherentes en una matriz fibrosa polisacárida que les protege de los bacteriófagos, de las amebas depredadoras y de las fuerzas hidráulicas que las destruirían (10). Los principales elementos hospitalarios que pueden contaminarse y ser fuente de infección son: soluciones antisépticas, brochas de afeitarse, jabones, tanques de hidroterapia, orinales, endoscopios, recipientes de flores, soluciones oftálmicas, alimentos, equipos de inhalación y ventilación, otros pacientes y las manos del propio personal sanitario. Es muy rara la contaminación por vía aérea.

Viene a suponer del 8 al 20% de las infecciones nosocomiales; es decir, este porcentaje variará ampliamente en función del centro hospitalario. El porcentaje será tanto mayor cuantos mas pacientes susceptibles de infección por este germen (leucémicos, quemados,) controle un centro dado. Las infecciones sistémicas

por *P. aeruginosa* suelen ser más graves que las causadas por otros bacilos gram negativos (BGN) y probablemente en parte debido a sus muchas toxinas y factores de virulencia (exotoxina A, que al igual que la toxina diftérica inhibe la síntesis proteica, proteasas, fosfolipasas que pueden destruir el tejido pulmonar, el "slime" con características antifagocíticas, la membrana lipopolisacárida externa con el lípido A responsable de los efectos endotóxicos.).

1.1 COLONIZACION Y TRANSMISION.

Se trata de un germen que al igual que otras bacterias gram negativas es un mal "viajero aereo" y por lo tanto su diseminación se produce por contacto (25,26).

Tan solo entre un 4 y un 12% de la población normal son portadores fecales de *P. aeruginosa*. Es un patógeno fundamentalmente nosocomial capaz de causar infecciones epidémicas entre pacientes hospitalizados. En un estudio, se aisló *P. aeruginosa* de las heces del 24% de 108 pacientes quirúrgicos en el momento de su ingreso hospitalario (27); un 17% más adquirió el germen durante su ingreso. El porcentaje de portadores fue del 31% entre los que tomaron antibióticos por solo el 11% de los que no tomaron. Tan solo el 6% del personal del hospital eran portadores fecales de *P. aeruginosa*. En otro estudio de pacientes quirúrgicos, solo el 25% de pacientes hospitalizados durante menos de 10 días estaban colonizados por este germen en contraste con el 43% de los hospitalizados por más de 15 días (28). Los lugares mas frecuentes de colonización en

orden decreciente fueron: heces, orina, ingle, faringe y fosas nasales. Los pacientes quemados parece ser que adquieren el germen inicialmente en las heces a partir de las cuales colonizan despues sus quemaduras.

En un estudio de Schimpff y cols. (29), obtuvieron muestras para cultivo a partir del recto, orina, encias, axila y fosas nasales 2 veces por semana en un total de 190 pacientes con alguna neoplasia. En el 30% de los pacientes, al menos en una localización fue aislada *P. aeruginosa*. El mayor porcentaje de colonización fue entre los pacientes afectos de leucemia aguda u otro tipo de enfermedad medular. La frecuencia de sepsis por *Pseudomonas* fue del 21% entre los pacientes colonizados por solo del 7% en los no colonizados. Así mismo, el 32% de los pacientes que recibieron antibióticos presentaron una bacteriemia por *P. aeruginosa* por solo el 10% de los que no los tomaron.

En el seguimiento de un total de 87 pacientes hospitalizados para el tratamiento de una leucemia, se aisló *P. aeruginosa* a partir de la faringe o de las heces en un 25% en el momento del ingreso y en un 47% despues de 2 a 4 semanas de hospitalización (30). De los 47 colonizados, 26% desarrollaron infecciones por *P. aeruginosa* por solo el 13% de los que no eran portadores crónicos. Apareció infección en el 50% de los pacientes que estuvieron colonizados durante mas del 50% del tiempo de su hospitalización y solo en el 12% de los que lo estuvieron menos del 25% (Tabla I).

Tabla I. Relación entre el estado de portador y la infección por P. aeruginosa.*

"Status" del paciente	Número total de pacientes	Porcentaje de infectados
Portadores	47	26
No portadores	40	13
Portadores > del 50% de hospitalización	18	50
Portadores < del 25% de hospitalización	17	12

* Tomado de Bodey GP (30)

En otro seguimiento de 48 pacientes con leucemia aguda, 9 (19%) estaban colonizados por *P. aeruginosa* en el momento del ingreso, y 22 (46%) lo estuvieron durante su estancia hospitalaria (31).

Cuanto mayor es el tiempo que un paciente permanece hospitalizado, mayor será la posibilidad de que sea colonizado por *P. aeruginosa* (32). El riesgo de infección es sustancialmente mayor entre los pacientes colonizados, especialmente si tienen algún defecto en sus mecanismos inmunitarios de defensa. Por ejemplo, la orofaringe de pacientes hospitalizados es rápidamente colonizada por bacilos gram negativos. Si un paciente requiere una traqueostomía, correrá un alto riesgo de desarrollar una neumonía. *P. aeruginosa* es uno de los gérmenes que frecuentemente causa neumonía en los pacientes traqueostomizados y que utilizan respiradores.

La relación entre la colonización orofaríngea y la infección viene demostrada por un estudio de 213 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (33). El 45% de los pacientes

llegaron a estar colonizados por bacilos gram negativos; de estos 95 pacientes, el 23% desarrollo infecciones respiratorias nosocomiales por solo el 3% de los restantes 118 pacientes. Si bien *P. aeruginosa* no fue el germen colonizante más frecuente, fue aislado en el 32% de los pacientes colonizados. No se pudo identificar cuales fueron las fuentes ambientales del organismo.

1.2. RESERVORIOS. Aunque el hombre no representa un reservorio importante, *P. aeruginosa* se aísla de la orofaringe de un pequeño número de adultos sanos (34), frecuentemente se encuentran portadores cutáneos (en axila y zonas anogenitales) sanos, y transitoriamente puede aparecer como parte de la flora del colon.

Pseudomonas aeruginosa crece en ambiente húmedo, y puede llegar a sobrevivir en agua a 37°C hasta 300 días. Ha podido ser aislado a partir de agua destilada (21), e incluso del agua sucia resultante de limpiar una unidad de quemados después de más de 8 semanas que ésta hubiera sido cerrada (35). Muchos desinfectantes y bacteriostáticos son inefectivos contra *P. aeruginosa* como es el caso del ácido acético al 0,25%, los desinfectantes fenólicos, la clorhexidina y el alcohol isopropílico. Se han descrito epidemias causadas por *P. aeruginosa* en servicios de neonatología, hematología, salas de quemados, unidades de urología y ortopedia, y en unidades de cuidados intensivos. El germen ha podido ser cultivado a partir de grifos, desagües, jarras de agua, aparatos de intubación y respiradores. Se han relacionado infecciones pulmonares a partir de nebulizadores

contaminados, así como úlceras corneales por la contaminación de soluciones de fluoresceína o de ácido bórico; tanques utilizados para la hidroterapia han sido los responsables de la diseminación del germen entre pacientes quemados. Ha sido importante reconocer estos potenciales orígenes de contaminación para así prestar una mayor atención en la esterilización de estos posibles vehículos de diseminación de infección.

En un estudio, se aisló *P. aeruginosa* a partir de tomates así como de otros vegetales. Se calculó que en una ración de ensalada podían ingerirse hasta 5×10^3 organismos de *P. aeruginosa*, si bien la importancia de este hecho no está clara (36). Se ha demostrado que solo se aísla *P. aeruginosa* en las heces si se ingiere más de 10^6 organismos; los organismos gradualmente decrecen en número y finalmente desaparecen después de 6 días. No obstante, la presión selectiva de la administración de antibióticos podría facilitar el mantenimiento de la colonización.

1.3. POBLACIONES DE RIESGO PARA LA INFECCION POR *P. AERUGINOSA*.

Ciertas poblaciones de pacientes son especialmente susceptibles a las infecciones por *Pseudomonas* (Tabla II).

Tabla II. Condiciones predisponentes a la infección por Pseudomonas.

<u>CONDICION</u>	<u>TIPO DE INFECCION</u>
Diabetes	Otitis externa maligna
Drogadicción	Endocarditis, osteomielitis
Leucemia	Sepsis, tiiflitis
Neoplasias	Neumonía, sepsis
Quemados	Celulitis, sepsis
Fibrosis quística	Neumonía
Cirugía sobre el Sistema Nervioso Central	Meningitis
Traqueostomía	Neumonía
Periodo neonatal	Gastroenteritis
Úlcera corneal	Panofalmitis
Cateterización vascular	Tromboflebitis supurada
Cateterización urinaria	Infección del tracto urinario

Un factor común entre muchos de estos pacientes es la interrupción de las barreras naturales que protegen contra la invasión por bacterias. Por ejemplo, tanto en los pacientes afectados de una úlcera corneal como en los quemados, la disrupción de la superficie epitelial permite que la zona afectada sea colonizada por *P. aeruginosa* y la subsiguiente infección debido a la invasión de los tejidos adyacentes. La

colocación de catéteres vasculares, en la uretra o en las meninges facilitará el desarrollo de infección.

Los pacientes afectos de leucemia aguda u otras neoplasias frecuentemente están neutropénicos como resultado de su enfermedad o de las terapias a que son sometidos. Los pacientes neutropénicos son especialmente susceptibles a las infecciones por *Pseudomonas*. En una serie de 67 pacientes con neoplasias que desarrollaron una bacteriemia por *Pseudomonas*, el 81% tenían un número absoluto de neutrófilos inferior a $1000/\text{mm}^3$, y el 36% inferior a $100/\text{mm}^3$ (37). No obstante, la frecuencia de infecciones por *Pseudomonas* está aumentando en los pacientes neoplásicos no neutropénicos presumiblemente debido a la presión selectiva que ejerce el amplio uso de antibióticos en estos pacientes. Otro estudio de reciente aparición, valoraba los factores que podían influir en que una cepa de *P. aeruginosa* solo colonize, o por el contrario, produzca una bacteriemia en un neoplásico granulopénico (38). Los autores concluyen que los únicos factores que podrían influir serían: la capacidad de resistencia a los betalactámicos (cuanto más resistente la cepa, mayor tendencia a invadir) y la capacidad de saturación de la transferrina por parte del huésped (cuanto más baja, más probabilidad de padecer una bacteriemia por *P. aeruginosa*).

1.4. EPIDEMIAS POR *P. AERUGINOSA*.

A pesar de ser responsable de más del 8% de las infecciones nosocomiales, *P. aeruginosa* tan solo es responsable de algo más del 4% de las epidemias nosocomiales (39). Esta diferencia se

explica por el hecho de que este germen tiene una baja infectividad inherentemente a pesar de estar ampliamente difundido; es decir, suele precisar un "terreno abonado" para provocar infección. Se han identificado una serie de fuentes diferentes de infección en estas epidemias y pueden dividirse en intra y extrahospitalarias:

* Intrahospitalarias: colchones hidrostáticos contaminados (infecciones postoperatorias de la herida, infección de quemaduras) (40,41), vendas de yeso contaminadas (infecciones postoperatorias de la herida) (42,43), tanques de Hubbard utilizados en hidroterapia (44), broncofibroscopios contaminados que causarán sepsis y neumonías (45,46,47), colangiopancreatografía retrógrada por vía endoscópica (sepsis post-instrumentalización) (48,49), marcapasos contaminado (endocarditis) (50), material de clampaje umbilical contaminado en los recién nacidos (provocará infecciones umbilicales y en ocasiones sepsis) (51), aparatos de aspiración en el quirófano (infecciones de la herida quirúrgica) (52), material de sutura infectado (53), material para medir volumen de orina contaminado ("urimeter" contaminados que provocan infecciones urinarias) (54,55). Por otro lado, aunque habitualmente no en forma de epidemias, se han descrito otras infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* a partir de: líquidos o fármacos contaminados (Ej. Anfotericina B contaminada provocando sepsis y en ocasiones meningitis) (21,56), meningitis después de anestesia epidural con agujas contaminadas (57), sepsis por productos sanguíneos

contaminados (58), diarrea por alimentos contaminados (59), sepsis postoperatoria debido a agua del baño contaminada utilizada intraoperatoriamente (60), y povidona iodada contaminada provocando peritonitis (61).

* Extrahospitalarias.

Los reservorios de *P. aeruginosa* en pacientes extrahospitalarios que con mayor frecuencia pueden provocar epidemias son: productos cosméticos (Ej. máscaras cosméticas que causan úlceras corneales) (62,63), soluciones de lentes de contacto contaminadas (provocan úlceras corneales que pueden llegar a requerir ingreso hospitalario y antibióticos parenterales) (64,65), piscinas (provocan otitis externas benignas (66,67) queratitis y foliculitis, y todo el material, con frecuencia contaminado, que utilizan los drogadictos para administrarse sustancias endovenosas (provocando sepsis y endocarditis) (68). Todo este amplio espectro de infecciones ilustra la diversidad ecológica que es capaz de adaptar *P. aeruginosa* y, por lo tanto, desde donde puede alcanzar al hombre y causarle infecciones.

2. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

2.1. NOMENCLATURA.

Históricamente, este germen ha recibido previamente una serie de nombres como son: *Bacillus pyocyaneus*, *Pseudomonas polycolor*, *Bacterium aeruginosa* y *Pseudomonas pyocyaneae* (69).

La denominación de *Pseudomonas aeruginosa* viene, por una parte del Griego "monad" que significa unidad, ya que en el pasado a la unidad etiológica básica que podía causar enfermedad se le denominaba "monad" (70). Presumiblemente, la variabilidad morfológica celular de las pseudomonadaceae es lo que a los primeros observadores les dio el carácter espureo de este bacilo colocándole el prefijo "pseudo". La palabra aeruginosa claramente deriva del término latino que denomina al color verde, obviamente refiriéndose al pigmento distintivo que tiene esta especie.

2.2. TAXONOMIA.

La familia *Pseudomonadaceas* comprende los géneros *Gluconobacter*, *Zoogloea*, *Xanthomonas* y *Pseudomonas*. Tan solo de los últimos 2 géneros se han publicado infecciones humanas.

La actual clasificación de las especies del género *Pseudomonas* se basa en los varios grupos de RNA homólogo que pueden identificarse (19,21) (Tabla III).

TABLA III. ESPECIES DE PSEUDOMONAS SEGUN GRUPOS DE RNA HOMOLOGO

Grupo I.

1. Subgrupo fluorescent.

- A. *P. aeruginosa*
- B. *P. fluorescens*
- C. *P. putida*

2. Subgrupo stutzeri.

- A. *P. stutzeri*
- B. *P. mendocina*

3. Subgrupo alcaligenes.

- A. *P. alcaligenes*
- B. *P. pseudoalcaligenes*
- C. *Pseudomonas* sp. Grupo I (*P. denitrificans*)

Grupo II.

1. Subgrupo pseudomallei.

- A. *P. mallei*
- B. *P. pseudomallei*
- C. *P. cepacea*
- D. *P. gladioli*
- E. *P. pickettii*

Grupo III.

1. Subgrupo acidovorans.

- A. *P. acidovorans*
- B. *P. testosteroni*
- C. *P. delafieldii*

Tabla III. (Continuación).

Grupo IV.

1. Subgrupo diminuta.

- A. *P. diminuta*
- B. *P. vesicularis*

Grupo V.

- A. *P. maltophilia*

Especies de filiación incierta.

- A. *P. mesophilica*
 - B. *P. paucimobilis*
 - C. *P. pertucinogena*
 - D. *P. putrefaciens*
 - E. *Pseudomonas* sp. grupo Ve-1
 - F. *Pseudomonas* sp. grupo Ve-2
 - G. *Pseudomonas*-like grupo 2
-

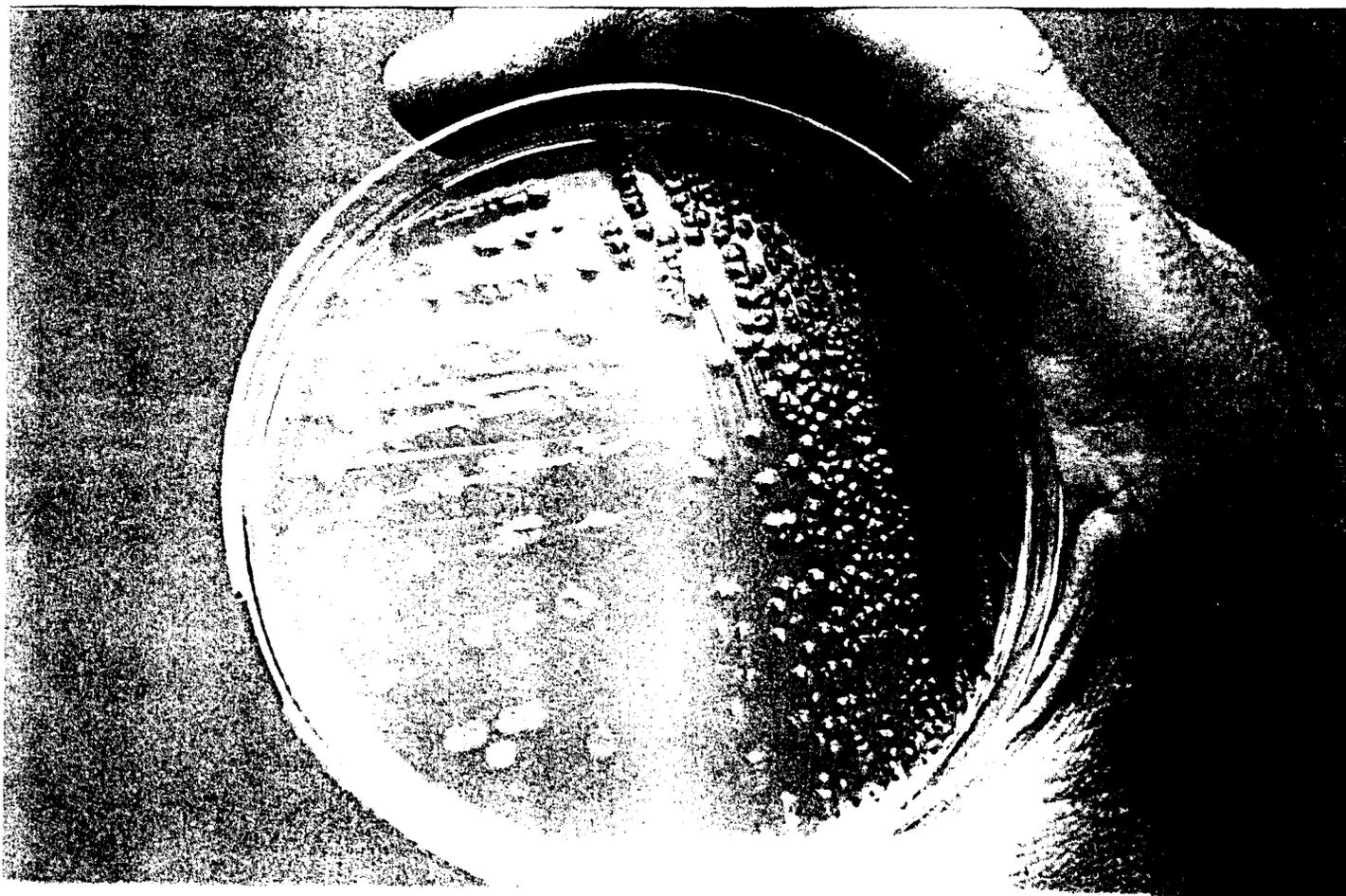
2.3. IDENTIFICACION MICROBIOLOGICA DE *P. AERUGINOSA*.

De las numerosas especies de *Pseudomonas* descritas, tan solo unas pocas son importantes patógenos humanos. *P. pseudomallei* y *P. mallei* causan cuadros septicémicos muy graves (melioidosis y muermo respectivamente) si bien es muy raro encontrar infecciones por estos gérmenes en el mundo occidental. Otras *Pseudomonas* como son *P. cepacea* y *P. maltophilia* son gérmenes oportunistas que tan solo en raras ocasiones provocan infecciones en el hombre (71).

P. aeruginosa es un microorganismo perteneciente a la familia de las *Pseudomonadaceae*, al Grupo I según la clasificación del RNA homólogo y al subgrupo *fluorescens* junto a otras dos especies (*P. fluorescens* y *P. putida*). La mayoría de cepas de las 3 especies producen pigmentos solubles en agua (pyoverdinas) los cuales son fluorescentes cuando se exponen a luz ultravioleta u otra radiación de baja longitud de onda. Estos pigmentos pueden ser amarillos-verdosos, amarillos-marronáceos o carecer de color. La producción de pyoverdinas está influenciada por factores nutricionales. La mayoría de cepas producen indofenol oxidasa y arginina dihidrolasa. La mayoría de cepas crecen en medios minerales que contengan ion amonio como única fuente de nitrógeno y glucosa como única fuente de carbono y energía.

La mayoría de cepas de *P. aeruginosa* se identifican sobre la base del característico olor similar a uva de las colonias debido a la aminoacetofenona, la morfología colonial y la producción de pyocyanina, un pigmento fenacínico azul, soluble en agua y cloroformo, y no fluorescente. *P. aeruginosa* es la única especie de *Pseudomonas* o BGN capaz de excretar pyocyaninas. Las cepas que producen pyocyaninas junto a la amarillenta pyoverdina ofrecen un color verdoso al medio de cultivo (Fig. 1). Recientemente se han publicado varios trabajos en los que se notifica, por parte de los mismos autores, una nueva técnica para la identificación precoz de *P. aeruginosa* a partir de las muestras de hemocultivo. Se trata de un test de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales con una alta sensibilidad y especificidad (72,73)

Figura 1. Colonias de *Pseudomonas aeruginosa*



para el diagnóstico precoz de bacteriemia por este germen.

Las cepas de *P. aeruginosa* pueden sintetizar varias combinaciones de pyocianinas, pyoverdina, pyorubina (pigmento rojo soluble en agua), y pyomelanina (pigmento negro-marrónáceo soluble en agua). Las cepas que no forman pyocyaninas (30%) (apyocyaninogénicas) pueden dar lugar a patrones bioquímicos aberrantes que dificultan su identificación. La tabla IV muestra las características mínimas necesarias para la identificación de cepas pertenecientes a *Pseudomonas sp.*

TABLA IV. CARACTERISTICAS MINIMAS PARA LA IDENTIFICACION DE CEPAS DE PSEUDOMONAS SP.

CARACTERISTICA.	VALOR.
1. BGN, recto o ligeramente curvado.	+
2. No formador de esporas.	+
3. Flagelo polar; único o en mechón	+
4. Motilidad (*)	+
5. Oxidación de la glucosa en medio abierto	+/-
6. Oxidación de la glucosa en medio cerrado	-
7. Indofenol oxidasa	+/-
8. Catalasa	+
9. Pigmento fotosintético	-

(*) *P. mallei* es inmóvil y sin flagelos.

Los constituyentes químicos de la célula bacteriana como son los ácidos grasos (74,75,76), el sistema respiratorio de las quinonas (77,78) y los enzimas biosintéticos (79) son

potencialmente útiles para la identificación de especies de *Pseudomonas*. La tabla V muestra las características utilizadas en la identificación del subgrupo *fluorecens* y entre ellas *P. aeruginosa*; así mismo la figura 2 muestra un ejemplo práctico de identificación de este germen según una batería de pruebas bioquímicas.

TABLA V. CARACTERISTICAS UTILIZADAS EN LA IDENTIFICACION DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA. (*)

CARACTERISTICA.	VALOR. (&)
1. Acidificación del medio.	
a. Glucosa 1%	+
b. Fructosa	+/-
c. Manosa	+/-
d. Ramnosa	+/-
e. Xylosa	-/+
f. Lactosa	-
g. Sucrosa	-
h. Maltosa	-/+
i. Manitol	+/-
j. Lactosa	-/+
2. Pyoverdina	+/-
3. Reducción de nitrato	+/-
4. Gas a partir de nitrato	+/-
5. Indofenol oxidasa	+
6. Arginina dihidrolasa	+
7. Lisina decarboxilasa	-

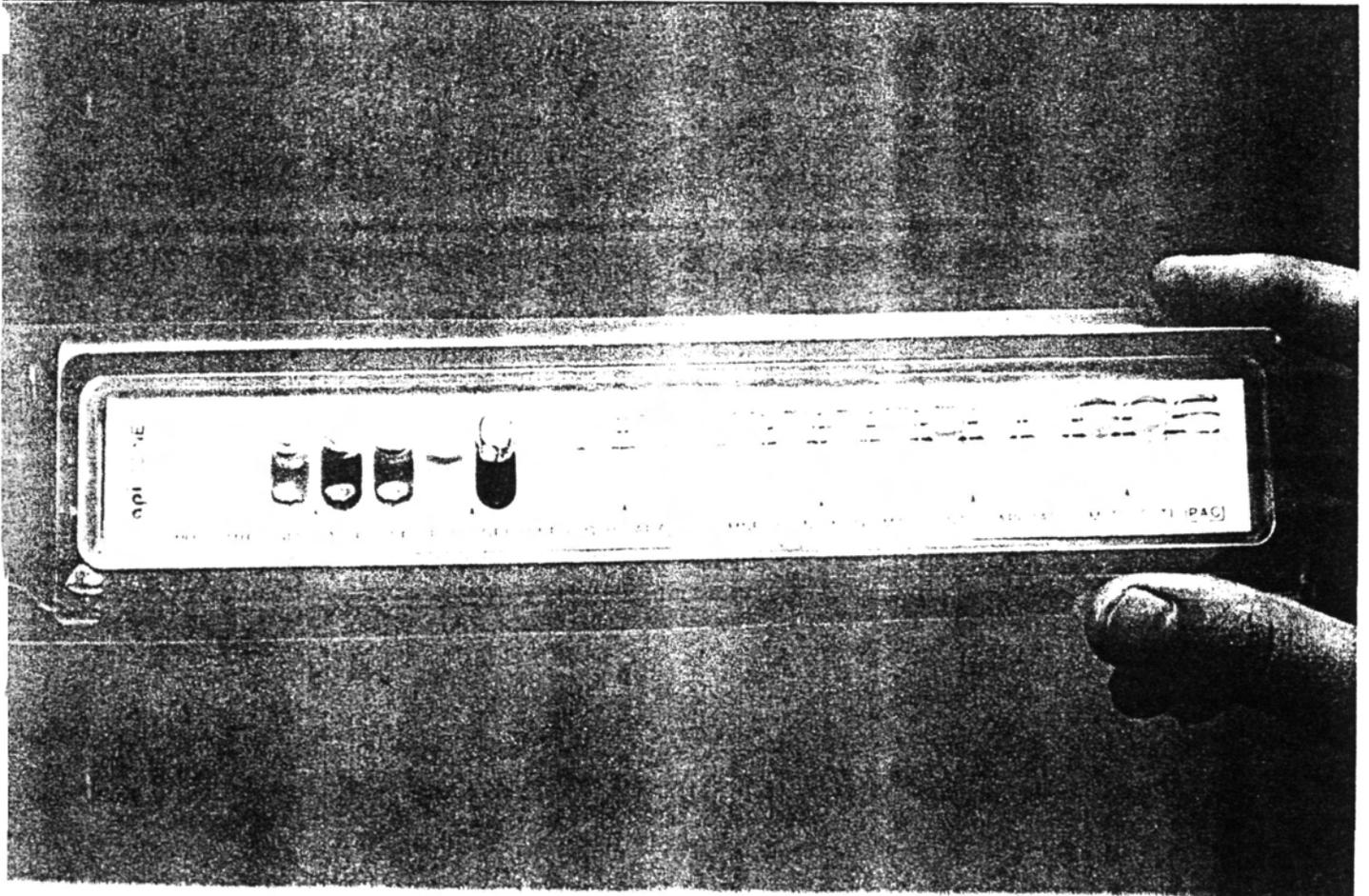
Tabla V. (Continuación).

8. Ornitina decarboxilasa	-
9. Fenilalanina deaminasa	-
10. Hidrólisis.	
a. Urea	+/-
b. Esculina	-
c. DNA	-/+
d. Lecitina	-
e. Gelatina	+/-
f. Acetamida	-/+
11. Hemólisis	-/+
12. Crecimiento en:	
a. Medio Salmonella-Shigella	+/-
b. MacConkey	+
c. NaCl al 6,5%	-
d. Medio mineral base (mas acetato)	+
13. Crecimiento a 42 grados C	+
14. Susceptible a la polimixina	+
15. Motilidad	+
16. Número de flagelos	1

(*) Tomado de Gilardi GL (80)

(&) Cuando los simbolos + y - están en una misma característica el orden dependerá de si la mayoría de cepas testadas eran positivas (+) o negativas (-).

Figura 2. Identificación bioquímica de *Pseudomonas aeruginosa*.



Se trata de un bacilo gram negativo no formador de esporas y movil gracias a un flagelo polar (69). Algunas cepas presentan con frecuencia pilis que facilitaràn el ataque a las células epiteliales (81). Sus requerimientos nutricionales son muy simples. No requiere factores de crecimiento y puede utilizar el dióxido de carbono atmosférico como única fuente de carbono y el ion amonio como única fuente de nitrógeno (69). Es un bacilo no fermentador, aerobio estricto que obtiene su energía a partir de reacciones oxidativas. Presenta el polisacárido "slime" que recubre la pared celular, y a diferencia de lo que sucede con la cápsula del neumococo, este "slime" no está firmemente unido a la superficie celular con lo que puede inhibir la fagocitosis de ciertos macrófagos como son los alveolares.

Aunque su temperatura óptima de crecimiento son los 37 grados centígrados, *P. aeruginosa* tolera temperaturas desde los 20 hasta los 42 grados centígrados (82), por lo que será un organismo capaz de infectar tanto vertebrados de sangre caliente y fría, como insectos, animales acuáticos y plantas (83,84).

P. aeruginosa elabora una serie de productos bacterianos que son potencialmente significativos en la infección (85). La exotoxina A es la toxina pseudomónica más potente. La fosfolipasa, una toxina hemolítica, destruye el surfactante alveolar conduciendo a la atelectasia. La elastasa causa necrosis de los septos alveolares y puede estar implicada en la vasculitis necrotizante que aparece en las bacteriemias por *Pseudomonas*. Las piocianinas son proteínas con especificidad de cepa, que pueden

ser letales para otras cepas.

4.1. ESTUDIO SEROLOGICO DE *P. AERUGINOSA*.

Una técnica no ampliamente difundida para el diagnóstico de las infecciones por *Pseudomonas* es la detección de anticuerpos séricos específicos que son positivos en aproximadamente el 50% de las infecciones. Si bien el análisis serológico no suele ser útil en los casos claros de infecciones por *Pseudomonas*, en los casos dudosos puede ser un test confirmatorio en aproximadamente un tercio de los casos (86). Algunas técnicas de detección de anticuerpos frente a exoproteínas (exotoxina A, elastasa, proteasa alcalina y fosfolipasa) como es el enzimoimmunoanálisis (ELISA), han mostrado ser útiles en el diagnóstico de infecciones profundas por *Pseudomonas* como son osteitis, bacteriemias y neumonías (87), y además pueden usarse para monitorizar el curso del tratamiento de estas infecciones.

3. PATOGENIA DE LAS INFECCIONES POR P. AERUGINOSA.

3.1. FACTORES DE VIRULENCIA DE P. AERUGINOSA.

La virulencia de un microorganismo se define como su capacidad para unirse a un huésped dado, invadirlo y multiplicarse en él, producir enfermedad local y/o diseminada, y finalmente poder llegar a causarle la muerte. Los factores que intervienen en la virulencia bacteriana, de forma general, no son del todo conocidos. Algunos de los factores de virulencia bacteriana mejor conocidos son toxinas extracelulares producidas por organismos no invasivos como son *Vibrio cholerae* y *Corynebacterium diphtheriae*. La virulencia de estas bacterias dependerá de los mecanismos y de los lugares de acción de sus respectivas toxinas. Contrariamente, la virulencia de *P. aeruginosa*, un organismo tanto invasivo como toxinogénico, será mucho más compleja.

Con el fin de comprender la patogenicidad de *P. aeruginosa*, es importante conocer su compleja estructura celular. Como la mayoría de bacterias gram negativas, *P. aeruginosa* posee una envoltura celular consistente en una membrana externa, un peptidoglicano y una membrana interna citoplasmática. Cada componente del microorganismo tiene propiedades de virulencia con diferentes efectos sobre los mecanismos de defensa del huésped. Por ejemplo, la pared celular es de gran importancia en la persistencia y crecimiento de este organismo en los lugares de infección. Algunos componentes de la pared celular controlan la adhesión y formación de microcolonias mientras otros controlan el

paso de nutrientes e impiden el paso de agentes antibacterianos. Los factores de virulencia mas importantes tanto intra como extracelulares aparecen en la tabla VI (88).

3.1.1 Factores extracelulares.

3.1.1.1. Exotoxinas.

Aunque la patogénesis de *P. aeruginosa* se ha relacionado con la endotoxina de la pared celular (lipopolisacárido), en los últimos años se ha identificado a una exotoxina como el componente más tóxico (89,90). Estudios "in vitro" han identificado a una exotoxina A, una proteina con peso molecular de 5×10^4 20.000 veces más tóxica en animales de experimentación que la endotoxina (91,92). Al inyectar exotoxina A a ratones se producía necrosis tisular y neutropenia; en los perros la inyección endovenosa les producía la muerte por shock (93). La exotoxina A tambien inhibe la síntesis protéica interfiriendo en la translocación polipeptídica sobre el RNA mensajero. Este efecto es similar a la acción de la toxina diftérica, pero ambas toxinas tienen importantes diferencias estructurales así como diferentes receptores celulares.

Además de la exotoxina A, existe otra ADP ribosil transferasa denominada exoenzima S que puede ser sintetizada por *P. aeruginosa* (94). El papel que desempeña en las infecciones por este germen no está totalmente descrito. Varios estudios han mostrado que las infecciones por cepas de *P. aeruginosa* productoras de exoenzima S (aproximadamente el 38% del total de cepas) producen mas daño tisular (94,95) y se asocian con una

mayor mortalidad que las que no la producen (96).

3.1.1.2. *Proteasas.*

Las proteasas son importantes enzimas proteolíticas producidos por *P. aeruginosa* que licuan la gelatina, disuelven la elastina y fibrina, y destruyen el colágeno. Cuando se inyecta en la piel de animales, produce necrosis y lesiones hemorrágicas similares a las del ectima gangrenoso aparecido en las infecciones humanas. Las hemorragias en órganos internos, especialmente pulmones, durante la infección por *Pseudomonas* están probablemente desencadenadas por estas proteasas (97). La administración intratraqueal de proteasas a conejos, produjo lesiones de hemorragia intralveolar, necrosis de células alveolares e infiltrado mononuclear, es decir, lesiones similares a las aparecidas en la neumonía por *Pseudomonas* en el hombre (98).

3.1.1.3. *Pigmentos.*

P. aeruginosa produce una variedad de pigmentos como son la clorafina, piomelanina, piorubina y piocianina (99). Estos pigmentos, particularmente las fenacinas, se han implicado en su patogenicidad (100). Se cree que la piocianina podría suprimir el crecimiento de otras bacterias con lo que facilitaría la colonización por *P. aeruginosa*.

3.1.1.4. *Fosfolipasa y glicolípidos.*

La fosfolipasa es una sustancia termolábil que libera fosforilcolina a partir de lecitina y puede jugar un papel importante en la patogenia de la neumonía por *Pseudomonas*. Su mecanismo de acción estaría en relación con la destrucción del

surfactante pulmonar (cuyo principal componente es la lecitina) dando lugar a atelectasia. Además, la fosfolipasa de *P. aeruginosa* provoca necrosis de los tejidos pulmonares. El glicolípido de *P. aeruginosa* parece actuar como cofactor de la fosfolipasa por su acción detergente solubilizando los fosfolípidos (101).

Tabla VI. Factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa**

Factor.	Efecto biológico
Extracelular:	
Proteasas	Invasión tisular, lesión celular disminuye los mecanismos de defensa mediados por el complemento.
Exotoxina A	Lesión celular, toxicidad sobre los macrófagos.
Fosfolipasa	Destrucción del surfactante pulmonar.
Exoenzima S	Lesión tisular.
Celular:	
Pili	Adherencia a las células epiteliales.
Polisacárido "Slime"	Toxicidad sobre los neutrófilos, efectos endotoxina-like.
Polisacárido mucóide	Efectos antifagocíticos, disminuye el aclaramiento pulmonar.
Lipopolisacárido. LPS (Antígeno "O")	Posible efecto antifagocítico.
Lípido A	Efectos endotóxicos

* Tomado, en parte, de Peterson PK (88)

3.1.2. Factores celulares.

3.1.2.1. Los pili y el flagelo polar.

Los pili son estructuras que permiten al organismo adherirse a superficies y que además pueden jugar un papel tanto en la conjugación como al actuar como receptores de RNA y DNA de bacteriófagos (102). Existe una clasificación serológica de *P. aeruginosa* sobre la base de antígenos termolábiles que forman parte de los pili junto con antígenos somáticos (103). Otro potencial factor de virulencia es el flagelo polar de *P. aeruginosa* el cual posibilita su movilidad. Estas organelas filamentosas contienen proteínas inmunespecíficas (104,105). Los anticuerpos contra estas proteínas inhiben la movilidad de la bacteria (104) lo que determina una protección contra las infecciones por *Pseudomonas* (106).

3.1.2.2. El polisacárido "slime".

Existe otro componente importante, el denominado "slime", que se localiza en la parte más externa de la célula y está compuesto de polisacárido, ácido hialurónico, lípidos, y proteínas (107). Parte del "slime" de cepas obtenidas a partir de niños afectados de fibrosis quística ha mostrado ser similar al ácido algínico que típicamente se aísla de ciertas algas marinas (108,109). La inyección endovenosa de componente glicoproteico del "slime" puede tener el mismo efecto letal que la inyección de *P. aeruginosa* viable (110). No obstante, la toxicidad del "slime" varía enormemente reflejando probablemente la presencia de

exotoxina (111). Además, la actividad antifagocítica "in vitro" se detecta en la sustancia mucoide similar al ácido alginico (112).

3.1.2.3. *Endotoxina: LPS y lípido A.* Un componente que puede tener importancia estructural en el mantenimiento de la integridad de la membrana celular así como significado inmunológico es el complejo proteico de la membrana externa lipopolisacárido (LPS) (113). Las propiedades endotóxicas de LPS vienen determinadas por el lípido A, el cual, y debido a las diferencias en su composición, hace que la potencia endotóxica de *P. aeruginosa* sea menor que los LPS de otros bacilos gram negativos (114).

En resumen, las estructuras de la superficie bacteriana como son los pili y el polisacárido capsular o glicocalix ("slime") parece que son las que posibilitan que *P. aeruginosa* ataque al huésped en cuestión permitiendo por lo tanto la colonización inicial. Los enzimas extracelulares como son la proteasa alcalina, elastasa, fosfolipasa C y exotoxina A destruyen el tejido infectado facilitando la invasión bacteriana. Si bien los enzimas extracelulares de *P. aeruginosa* actúan fundamentalmente en los procesos de infección local, la exotoxina A junto a las endotoxinas son las principales responsables de la enfermedad sistémica. Los anticuerpos más protectores se dirigen hacia las porciones lipopolisacáridas de *P. aeruginosa* no tóxicas y sin función de virulencia "per se". No obstante, hay algunos datos preliminares que apuntan el hecho de que estos anticuerpos

opsonizantes pueden ver aumentada su potencia por la presencia de anticuerpos neutralizantes de toxinas dirigidos hacia el lípido A de la endotoxina, y hacia la exotoxina A (115).

3.2. MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED ANTE *P. AERUGINOSA*.

En pocas infecciones las defensas del huesped adquieren un papel tan crucial como en las infecciones causadas por *P. aeruginosa*. Infecciones graves por *Pseudomonas* en pacientes con mecanismos de resistencia normales son prácticamente inexistentes, si bien en los pacientes inmunocomprometidos este germen encuentra un "terreno abonado" donde actuar como patógeno. El progreso médico ha permitido que tanto el número como la variedad de pacientes inmunodeprimidos esté constantemente en aumento, e irónicamente, es éste propio progreso médico en gran parte el responsable del incremento de infecciones por *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa dispone de un número de factores de virulencia que actúan de forma coordinada sobre el huesped (Tabla VI; de igual forma, no hay un único factor defensivo por parte del huesped contra la infección, sino que existe un sistema de funciones integradas como son la barrera de células epiteliales, anticuerpos, sistema del complemento, células fagocíticas y linfocitos que actúan coordinadamente contra la infección (88).

3.2.1. La barrera epitelial.

Las células epiteliales de la piel y membranas mucosas forma la primera línea de defensa contra *Pseudomonas*. Estas células actúan como barrera mecánica contra la invasión bacteriana; toda

causa que produzca una agresión sobre estas células (Ej. quemaduras, traumatismos) o permita la colonización por *P. aeruginosa* (Ej. células del epitelio de las vías respiratorias en pacientes con patología debilitante de base), será motivo predisponente al desarrollo de infecciones por este organismo (ver en el apartado de Epidemiología, "Colonización y transmisión de *P. aeruginosa*" y en el apartado de Infecciones del Aparato Respiratorio, "Colonización de las células epiteliales del tracto respiratorio por *P. aeruginosa*).

3.2.2. Inmunidad humoral.

Una vez que las barreras mecánicas han sido alteradas, *P. aeruginosa* puede invadir y causar lesión tanto tisular como en los vasos sanguíneos. Los enzimas proteolíticos del organismo contribuyen a esta capacidad de invasión. Existe evidencia de que la producción de anticuerpos frente a componentes de la célula bacteriana así como de las toxinas en el curso de una infección se correlaciona con la supervivencia. Por ejemplo, se estudió el nivel de anticuerpos frente a polisacáridos y exotoxina A en un total de 52 pacientes afectados de una sepsis por *P. aeruginosa* comprobándose que los altos títulos de antitoxina se correlacionaban con una mayor supervivencia; el 76% de 17 pacientes con altos títulos sobrevivieron por solo el 46% de 24 pacientes con bajos títulos de antitoxina. También se comprobó un efecto protector de los anticuerpos frente a los polisacáridos; el 85% de 13 pacientes con altos títulos y el 48% de 29 con bajos títulos sobrevivieron. El carácter protector de ambos anticuerpos

parece ser aditivo e independiente. El desarrollo de la respuesta de anticuerpos apareció en los pacientes al margen de que estuvieran afectados de una enfermedad rápidamente fatal, leucopénicos o recibieran terapia corticoidea o inmunosupresora (116).

Un estudio posterior confirmó que la producción de anticuerpos frente a la exotoxina A se correlaciona con la supervivencia después de la infección (117). La concentración media de anticuerpos en individuos normales fue baja (2,6 ug/ml) al igual que en pacientes infectados con cepas de *P. aeruginosa* que no producían esta toxina (0,67 ug/ml). La concentración de anticuerpos fue moderadamente elevada en pacientes con infecciones no bacteriémicas (17,1 ug/ml) y en pacientes que solo estaban colonizados (16,7 ug/ml). El nivel de anticuerpos fue alto en los pacientes afectados de una sepsis que sobrevivieron (25,8 ug/ml) y bajos en los que fallecieron (4,6 ug/ml). Estas observaciones indican que la respuesta de anticuerpos frente a la exotoxina A se correlaciona tanto con el tipo como con la evolución de las infecciones por *P. aeruginosa*.

También es importante dentro de los mecanismos de defensa contra *P. aeruginosa* los anticuerpos fagocíticos. Una bacteriemia por *P. aeruginosa* tienen buen pronóstico si desarrollan anticuerpos opsonizantes mientras que éste empeora si no se desarrollan (118).

La resistencia a la fagocitosis gracias a los antígenos somáticos termo-estables de *P. aeruginosa* se ve neutralizada por

anticuerpos séricos específicos (113). En un estudio se determinó la actividad opsonizadora termo-estable contra *P. aeruginosa* del suero de 33 niños afectos de una leucemia aguda linfoblástica en varios momentos durante su tratamiento (119). La opsonización era normal en los niños en el momento del diagnóstico y antes de la quimioterapia. Inmediatamente después de alcanzar la remisión, los niveles de actividad opsonizadora disminuyeron significativamente en comparación con los niveles pre-tratamiento. Los autores de este estudio concluyen que la disminución en los niveles de factores específicos antipseudomonas en el suero puede contribuir al incremento en la incidencia de infecciones graves y en ocasiones fatales en los niños con leucemia aguda linfoblástica.

La inmunización frente a infecciones por gérmenes gram negativos, incluyendo *P. aeruginosa*, se ha intentado mediante el uso de antígenos glicolipídicos del core. Estos antígenos consisten en 2-keto-3 deoxioctonato unido al lípido A y se encuentra en Enterobacteriaceas y gérmenes no fermentadores de la lactosa como es *P. aeruginosa* (120). La presencia de anticuerpos frente a este core glicolipídico se ha asociado con una protección a las secuelas de las bacteriemias por gram negativos. Por ejemplo, la inmunización con vacunas del core o la inmunización pasiva con antisuero ha protegido a conejos contra la infección por un amplio número de bacterias gram negativas incluyendo *P. aeruginosa*. El porcentaje de supervivencia en animales de experimentación afectos de una bacteriemia por *P.*

aeruginosa pasa del 13 al 92% ($p < 0,0005$) después de la vacunación con el antígeno del core (121). Los mecanismos de protección contra *P. aeruginosa* por el antisuero frente a los antígenos del core no es totalmente claro si bien parece estar relacionado con las propiedades antitóxicas que previenen de los eventos hemodinámicos asociados con la bacteriemia. Por ejemplo, en un estudio en que se administró antisuero humano frente a los antígenos glicolípidos del core del mutante de *E. coli* J5 a pacientes gravemente enfermos afectados de una bacteriemia, aumentó el porcentaje de recuperación de pacientes en shock del 29 al 82% (122). En un estudio, se inmunizaron animales con vacuna heptavalente de *P. aeruginosa* o con vacuna J5 previo a la inducción experimental de neumonía por *Pseudomonas* (123). El porcentaje de supervivencia fue del 15% entre los animales control (solo se les administró suero salino en lugar de vacuna), 81% entre los que recibieron vacuna de *Pseudomonas* y el 42% en los vacunados con J5. El efecto protector de la vacuna no se ha observado en todos los estudios

3.2.3. Complemento.

Este complejo sistema de proteínas séricas es fundamental en la defensa del huésped contra la infección. Las inmunoglobulinas suelen iniciar la activación del complemento ya sea por la vía clásica o la alternativa. Ambas vías pueden jugar un papel en la opsonización de *P. aeruginosa*. Aunque algunas cepas pueden ser opsonizadas por el complemento en ausencia de anticuerpos, éstos parecen ser los responsables en iniciar la activación del

complemento el cual a su vez opsonizará a la mayoría de cepas (124). Se han identificado los factores del suero humano normal que se requieren para la fagocitosis y muerte de *P. aeruginosa* por parte de los leucocitos polimorfonucleares; son esenciales un proactivador del tercer componente del complemento, la properdina, así como anticuerpos IgG "naturales" (125). Si se dispone de IgG "inmune", se elimina la necesidad de la properdina. Estas observaciones sugieren que 2 mecanismos en la activación del complemento tienen importancia en la fagocitosis de *P. aeruginosa*. La presencia de factores séricos puede ser crítica en el mantenimiento de la resistencia natural a las infecciones por *Pseudomonas*. Por ejemplo, en pacientes quemados o afectados de neoplasias se comprobó bajos niveles de properdina (126,127), y precisamente, ambos grupos de pacientes son especialmente susceptibles a las infecciones por *Pseudomonas*.

La fagocitosis de *P. aeruginosa* por parte de los macrófagos de los alveolos pulmonares también parece estar mediada por el sistema del complemento. Los productos bacterianos extracelulares pueden interferir con varios mecanismos de defensa del huésped por su acción sobre el sistema del complemento. Por ejemplo, una de las proteasas de *P. aeruginosa*, la elastasa, es muy destructora de varios componentes del complemento e inhibirá la fagocitosis de bacterias opsonizadas por C3 (128).

La activación de los componentes finales del sistema del complemento son críticos para la función bactericida del suero. La importancia de la actividad bactericida del suero en la

defensa del huésped frente a *P. aeruginosa* no está bien definida. En un estudio se comprobó que el 91% de las cepas aisladas a partir de hemocultivos eran resistentes a los respectivos sueros; no obstante, pudo comprobarse que la mayoría de saprófitos también eran resistentes al suero (118). En un modelo experimental de bacteriemia en ratas neutropénicas, pudo observarse que la diferencia entre la virulencia de diferentes cepas de *P. aeruginosa* no guardaba relación con la actividad bactericida del suero de los animales (129). Debe señalarse, en todo caso, que los diferentes métodos que se usan para determinar la actividad bactericida del suero pueden dar resultados muy diferentes, y esta variación podría explicar al menos en parte la falta de correlación con la virulencia (130).

3.2.4. Inmunidad Celular.

El papel de la inmunidad celular frente a *P. aeruginosa* ha sido estudiada menos extensamente que otras funciones inmunitarias. Algunos datos sugieren que la inmunidad celular puede ser un importante mecanismo de defensa (131). Por ejemplo, en pacientes con fibrosis quística, la proliferación linfocitaria en respuesta a *P. aeruginosa* está disminuida pero no ante otros estímulos bacterianos o mitógenos de células T (132). Dado que la cooperación de las células T es esencial para muchas respuestas de la inmunidad humoral (células B), cualquier disfunción de células T potencialmente puede comprometer el status inmunológico general del huésped. En animales infectados por *cytomegalovirus*, el cual causa depresión de la inmunidad celular, la virulencia de

P. aeruginosa se encuentra aumentada (133). La inmunidad celular ante *P. aeruginosa* puede estar intrínsecamente alterada no solo por una infección concomitante sino también por la propia *Pseudomonas*. Si se utiliza la hipersensibilidad de tipo retardado frente a hematies de carnero y la inmunidad frente a *Listeria* como parámetros para determinar los efectos de *P. aeruginosa* sobre la inmunidad celular en ratones (134), se comprueba que la infección por *P. aeruginosa* produce cambios en los linfocitos T y macrófagos que determinan una supresión celular y una consiguiente depresión de la inmunodepresión celular.

Los pacientes con enfermedades caracterizadas por alterar principalmente la inmunidad celular, como es la enfermedad de Hodgkin, no están especialmente predispuestos a sufrir una infección por *P. aeruginosa*; este hecho sugiere que el mecanismo de defensa del huésped más importante es la inmunidad humoral. No obstante, algunos datos de enfermedades como la fibrosis quística en fases avanzadas en las que los títulos de anticuerpos son elevados, las frecuentes infecciones se explicarían más bien por defectos específicos en la inmunidad celular. En general, la inmunidad celular como factor de resistencia ante *P. aeruginosa* no ha sido ampliamente estudiado, por lo que su papel potencial en la defensa del huésped todavía no está bien definido.

3.2.5. Células fagocíticas.

La granulocitopenia es uno de los factores predisponentes más importantes para desarrollar infecciones por *P. aeruginosa* (118,135,136,137,138). El papel de los granulocitos ha sido

estudiado en un modelo experimental de perros granulocitopénicos afectados de una neumonía por *Pseudomonas* (139). Los perros tratados con transfusiones de granulocitos presentaron una supervivencia a largo plazo del 27%; este porcentaje fue incluso superior cuando se detectaron niveles significativos de anticuerpos. Además del defecto cuantitativo, los granulocitos pueden presentar alteraciones funcionales como las aparecidas en pacientes leucémicos, o alteraciones resultantes de la interacción con productos bacterianos o factores séricos. Por ejemplo, la glicolipoproteína "slime" es tóxica para los granulocitos, si bien este efecto es reversible gracias a anticuerpos contra esta sustancia (110). Es también de interés la observación "in vitro" de fagocitosis anormal en pacientes con fibrosis quística (140). En pacientes con infecciones crónicas por *Pseudomonas* se ha demostrado un bloqueo de la actividad bactericida debido a anticuerpos IgG (141).

La importancia de las células fagocíticas queda demostrado en un estudio de *P. aeruginosa* obtenidas a partir de hemocultivos. El 91% de las cepas eran resistentes al suero; no obstante, cuando al suero se le añadían leucocitos polimorfonucleares normales, aumentaba la capacidad bactericida en unas 10 a 100 veces (118).

La eficacia de la actividad bactericida de los granulocitos contra *P. aeruginosa* varía según las cepas. En estudios practicados sobre animales quemados e infectados con diferentes cepas, se comprobó que la mortalidad era menor en los animales

infectados con cepas más susceptibles a la actividad bactericida de los granulocitos (142). Además, en ciertos pacientes susceptibles al desarrollo de infecciones graves por *P. aeruginosa* se han descrito defectos en la función quimiotáctica granulocitaria. Por ejemplo, se ha observado una disminución en el índice quimiotáctico en los pacientes quemados (138); en este estudio fue mayor la mortalidad en los pacientes con un bajo índice quimiotáctico que en los que el índice era elevado.

3.2.6. Sistema fagocítico mononuclear.

Además de los neutrófilos, los monocitos y macrófagos juegan un importante papel en la defensa del huésped ante la infección por *Pseudomonas*. La inmunización activa con LPS protege a los perros ante la inyección endovenosa de *P. aeruginosa*, incluso en la presencia de granulocitopenia; esta protección se atribuye a la inmunidad mediada por el sistema reticuloendotelial (143). Los macrófagos pulmonares son especialmente importantes en los mecanismos de defensa pulmonar (131). Experimentos "in vitro" demuestran que se reduce el porcentaje de fagocitosis y muerte intracelular de *P. aeruginosa* por macrófagos alveolares de conejo en presencia de suero de pacientes afectados de fibrosis quística (144). No tan solo factores inhibidores del huésped, sino además productos bacterianos pueden afectar a los macrófagos. Por ejemplo, macrófagos periféricos humanos expuestos a exotoxina A presentan evidencia morfológica de muerte celular y una inhibición de la captación de timidina (145).

La compleja estructura de *P. aeruginosa* y la presencia de

múltiples factores de virulencia representa un reto para los mecanismos de defensa del huésped. Una defensa efectiva contra *P. aeruginosa* dependerá de la función integrada y coordinada de la barrera mecánica de células epiteliales, los anticuerpos, el sistema del complemento, las células fagocíticas y los linfocitos. Estos mecanismos de defensa producen interferencias en el crecimiento bacteriano, favorecen la fagocitosis y muerte bacteriana, e inhiben las propiedades tóxicas de ciertos componentes bacterianos.

4. PRINCIPALES LOCALIZACIONES DE INFECCION POR P.AERUGINOSA.

4.1. PIEL.

La piel seca normal no permite el crecimiento de *P. aeruginosa*, pero si que puede crecer en los ambientes húmedos. Por lo tanto, las infecciones superficiales de la piel aparecerán con mayor frecuencia en climas tropicales y subtropicales. Se han descrito varios síndromes dermatológicos causados por este germen (146). El síndrome de la "uña verde" aparece en individuos que sumergen con frecuencia las manos en agua. Se trata de una paroniquia en que los pigmentos de la *Pseudomonas* difunde en la lámina ungueal produciendo el cambio de coloración. El color persistirá durante meses después del tratamiento efectivo. Las infecciones en la zona interdigital de los dedos del pie suele aparecer en climas húmedo y calientes. Presenta una exudación verdosa debido a la maceración del estrato corneo. El uso de antibióticos tópicos sin actividad antipseudomónica facilita la

aparición de esta infección. El pioderma por *Pseudomonas* se trata de una infección purulenta de la piel caracterizada por un exudado verde azulado con un característico olor a uva. Los bordes de la lesión son macerados y mal definidos. Esta infección aparece en pacientes con eczema o tiña crural.

La celulitis por *Pseudomonas* normalmente se presenta como un area eritematosa con un centro violáceo. Puede estar asociada a nódulos subcutáneos. La infección puede tener una localización profunda con gran cantidad de pus disecando los planos musculares. Esta extensa infección requerirá drenaje quirúrgico además del tratamiento antibiótico. Cuando estas celulitis aparecen en pacientes neutropénicos (normalmente neoplásicos y/o hematológicos), estas celulitis suelen progresar a formas gangrenosas, bacteriémicas muy frecuentemente y con una elevada mortalidad (147).

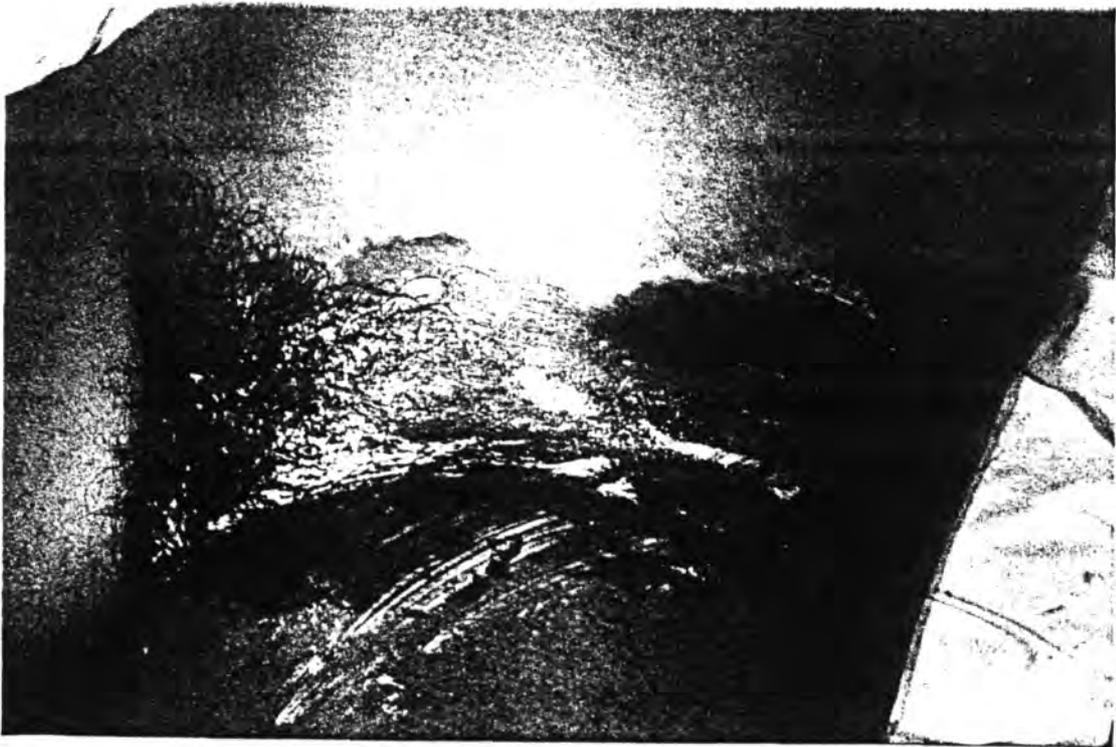
El ectima gangrenoso se trata de una lesión cutánea característica que prácticamente siempre es debida a *P. aeruginosa* (148). Raramente, otros gérmenes como son *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Serratia marcescens*, *Aspergillus sp* or *Mucor sp* pueden causar lesiones similares a un ectima gangrenoso. La lesión empieza con un area de eritema y edema, progresa hacia una bulla hemorrágica y de aspecto azulado que finalmente se rompe. La típica lesión central necrótica es de color negro-azulada rodeada de un halo eritematoso. Este proceso evoluciona rápidamente en 12-24 horas. Las lesiones normalmente aparecen en las axilas, ingle o región perianal si bien puede

ocurrir en cualquier localización incluido labios y lengua (Figura 3). Algunos pacientes pueden desarrollar múltiples lesiones con extenso daño tisular. Los datos anátomo-patológicos muestran una vasculitis sin trombosis, y normalmente hay un discreto infiltrado por neutrófilos. Los bacilos se encuentran tanto en la capa media como en la adventicia pero no en la íntima de los vasos (149). En general, esta lesión indica sepsis por *Pseudomonas*, si bien el germen no siempre se aísla de la sangre del paciente infectado (150). *P. aeruginosa* se aísla a partir de la lesión del ectima. Datos experimentales sugieren que esta lesión puede aparecer tanto a partir de invasión local de la piel como por diseminación hematológica.

Existen otras lesiones cutáneas descritas en asociación con sepsis por *P. aeruginosa*. Se han publicado lesiones vesiculosas dolorosas, normalmente agrupadas en racimos, con una base eritematosa y conteniendo un líquido opalescente del que se cultiva el germen (151). En algunos pacientes afectados de sepsis por *Pseudomonas* se han descrito pequeñas lesiones máculo-papulares o nódulos rosados a nivel del tronco. En ocasiones algunos pacientes pueden desarrollar múltiples pequeñas lesiones similares a embolias en ausencia de endocarditis. En pacientes afectados de una septicemia se han descrito múltiples nódulos subcutáneos muy dolorosos y cuyo tratamiento puede requerir drenaje quirúrgico además del tratamiento antibiótico (152).

El tratamiento antibiótico, al igual que en la mayoría de infecciones por *P. aeruginosa*, suele incluir como monoterapia o

Figura 3. Imagen de Ectima Gangrenoso.



en combinación a una cefalosporina de tercera generación como es ceftazidima o cefsulodina (153).

4.2. QUEMADURAS. Después de la introducción de tratamiento efectivo antiestafilocócico, *P. aeruginosa* apareció como una de las principales causas de sepsis a partir de quemaduras. Raramente se aísla el germen en la quemadura durante las primeras 24 horas desde que ocurrió la agresión térmica, si bien a partir de entonces aumenta rápidamente el porcentaje de colonización de tal forma que en la tercera semana el 70% de heridas están colonizadas por *P. aeruginosa* (154,155). Estos gérmenes se cree que provendrían de otros pacientes anteriores (Ej. que estuvieran en la misma cama) y que se diseminarian de paciente a paciente principalmente por contacto personal (155). Otros investigadores han encontrado que entre un 15 y un 25% de los pacientes quemados, las *Pseudomonas* colonizantes provienen del propio tracto gastrointestinal del paciente (156).

Tanto la quemadura como el traumatismo que suelen presentar estos pacientes producen alteraciones en la inmunidad tanto humoral (157,158,159,160) como celular (161,162).

Antes de que se utilizaran medidas profilácticas, el 60-70% de episodios de sepsis eran debidos a *P. aeruginosa* con una mortalidad de aproximadamente el 60% (163). En un estudio llevado a cabo en el Brooke Army Medical Center (San Antonio, Texas), se observó que el 75% de las muertes ocurridas después de una agresión térmica eran debidas a una sepsis, y *P. aeruginosa* era el germen responsable en el 77-90% de los casos (164). En otro

estudio realizado más recientemente se comprobó que *P. aeruginosa* afectó a menos de un tercio de los pacientes ingresados en una unidad de quemados y que esto suponía menos de un tercio del total de BGN aislados en esa unidad; estos bajos porcentajes de infección por *Pseudomonas* se debían a que el periodo estudiado coincidía con el cambio de ubicación de la unidad (165,166).

A finales de 1988 se publicó un estudio en el que se valoraban los factores asociados a una mayor mortalidad en los pacientes quemados que presentan una bacteriemia, y estos fueron: extensión de la quemadura, lesión inhalatoria, bacteriemia polimicrobiana y bacteriemia por BGN (entre ellos *P. aeruginosa*) (167).

Las sepsis de origen en una quemadura se definen como la proliferación bacteriana de 10^5 organismos/gr de tejido con afectación del tejido subyacente (168,169). La extensión de la quemadura, el número de organismos viables en la escara, la cantidad de anticuerpos circulantes frente a *Pseudomonas* y el número junto a la capacidad funcional de los neutrófilos circulantes son variables que influyen en el pronóstico de estos pacientes. Los pacientes quemados también presentan un alto riesgo en contraer neumonías por *Pseudomonas*, tromboflebitis supurada e infecciones oculares. El tejido de granulación de la quemadura degenera, aparecen puntos hemorrágicos y el pigmento verdoso pioverdina; los márgenes de la herida presentan una coloración negro-violácea y debajo de la herida aparecen focos de necrosis y hemorragia como resultado de la vasculitis subyacente. Se podrán encontrar lesiones de ectima gangrenoso en cualquier

parte del organismo.

El uso profiláctico de antimicrobianos tópicos ha disminuido significativamente la frecuencia de sepsis a partir de quemaduras. Tanto la sulfadiazina argéntica, el nitrato de plata al 0,5% o el acetato de mafenida son útiles para controlar la proliferación bacteriana. El uso rutinario de estos agentes tópicos ha disminuido la mortalidad del 38 al 19% en los pacientes con quemaduras de menos del 60% de la superficie corporal. Desde que fueron introducidos estos agentes la mortalidad por sepsis ha disminuido del 59 al 10% (164).

Para el tratamiento de estas infecciones suele utilizarse una cefalosporina de tercera generación como es cefsulodina. Este antibiótico fue comparado como monoterapia en un estudio multicéntrico con otros antibióticos previamente utilizados (amikacina, gentamicina, tobramicina y ticarcilina) (170). Los resultados mostraron que la tolerancia a cefsulodina fue excelente y la eficacia comparable o discretamente superior a los antibióticos de referencia.

4.3. INFECCIONES OFTALMOLOGICAS.

P. aeruginosa es capaz de causar infecciones tanto graves como banales a nivel de la cabeza y el cuello. Muy raramente es capaz de causar conjuntivitis, dacriocistitis o celulitis orbitaria. La celulitis orbitaria es una infección propia de los niños y suele aparecer asociada a una sinusitis etmoidal. La blefaroconjuntivitis puede aparecer en pacientes neoplásicos mielosuprimidos debido a la quimioterapia (171). La infección

puede ser uni o bilateral, y tanto los párpados como estructuras adyacentes presentan una característica coloración púrpura hemorrágica. Normalmente se trata de pacientes afectos de una sepsis y la infección orbitaria vendría a suponer una diseminación hematógena. Estas celulitis orbitarias deben diagnosticarse y tratarse precozmente con el fin de evitar la progresión hacia una panoftalmitis.

P. aeruginosa es el bacilo gram negativo que más comúnmente infecta úlceras corneales. Hasta 1965, unos 100 casos de esta infección habían sido comunicados en la literatura (172). Clásicamente la infección progresa de forma rápida produciendo un pus verdoso y un hipopion. Si no se trata correctamente puede evolucionar rápidamente a una panoftalmitis. Si se aplican precozmente, las drogas antipseudomonas tópicamente suelen ser efectivas (173). En casos de infección mas avanzada puede ser necesario la inyección de aminoglicósidos por debajo de la cápsula de Tenon. En el pasado, las preparaciones oftálmicas contaminadas como son las soluciones de fluoresceína o de ácido bórico eran el origen de estas infecciones; no obstante, esto es raro actualmente. También se han descrito infecciones corneales por *P. aeruginosa* a partir de lentes de contacto contaminadas (174,175,176), así como ulceraciones con perforación de la cornea en pacientes comatosos, diabéticos y debilitados (177,178).

Las infecciones oculares por *P. aeruginosa* son una emergencia oftalmológica ya que si no se tratan pueden progresar a la pérdida del ojo en 24-48 horas; probablemente esta rápida

invasión ocular se deba a la acción de las proteasa del germen (24). La infección ocular más grave, la panoftalmitis, puede aparecer como complicación de la implantación de lentes protésicas intraoculares o después de keratoplastias (179,180).

Los pacientes quemados son susceptibles de presentar importantes infecciones oculares por *Pseudomonas*. Estos pacientes pueden sufrir lesiones oculares en el momento de la agresión térmica; la subsiguiente colonización de sus lesiones cutáneas por *P. aeruginosa* puede permitir al organismo diseminarse al ojo provocando importantes infecciones. Si no se instaura un tratamiento correcto precozmente terminará en una panoftalmitis. El rápido desarrollo de la panoftalmitis se ha atribuido a la elaboración de enzimas proteolíticos por parte del organismo (181). Los pacientes sometidos a radioterapia cerca del ojo pueden presentar necrosis de la esclerótica e infección por *Pseudomonas*, pudiendo progresar también a la panoftalmitis (182).

4.4. INFECCIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS.

Pseudomonas aeruginosa causa aproximadamente el 70% de las otitis externas (183). Dado que el germen no crece en la piel seca pero sí en los ambientes húmedos, los nadadores son especialmente susceptibles a las otitis externas por *Pseudomonas* ("oido del nadador"). Otros factores predisponentes importantes son el clima tropical y los traumatismos. Estas infecciones pueden ser fácilmente tratadas con drogas antipseudomonas tópicamente. La otitis media puede ser causada por este organismo, siendo de hecho la causa más frecuente de otitis media

crónica (184). El organismo puede afectar a la mastoides y entonces, a partir de los canales vasculares de las leptomeninges causar una meningitis o un absceso (extra o intradural).

La infección por *Pseudomonas* más grave del oído es la otitis externa maligna. Esta infección aparece predominantemente en los ancianos y especialmente en diabéticos. Fue descrita por Meitzer y Keloman en 1959, y ha sido estudiada profundamente por Chandler (185). Empieza como una otitis externa ordinaria si bien no responde al tratamiento tópico. Aparece dolor persistente, severo edema mas dolor en los tejidos blandos del oído junto a supuración purulenta. Normalmente el paciente está afebril. El signo más importante es la persistencia del tejido de granulación en el suelo del canal auditivo externo cerca de la unión del cartilago con la porción osea. La infección puede diseminarse hacia delante por la fisura de Santorini a la glándula parótida, articulación témporo-mandibular alcanzando el foramen estilomastoideo causando necrosis del nervio facial. Puede diseminarse hacia atrás afectando la mastoides y hacia abajo provocando una osteomielitis de la base del craneo. En casos avanzados puede afectarse el foramen yugular provocando parálisis de los pares craneales del X al XII. Cerca del 10% de pacientes presentan trombosis del seno sigmoideo que casi siempre es una complicación fatal (185). Normalmente la membrana timpánica está intacta; raramente se complica con una meningitis (186).

Cuando no era posible disponer de antibióticos efectivos y el diagnóstico normalmente no era precoz la mortalidad superaba el

50% de los casos (184). Con la administración precoz de la terapia adecuada, la mortalidad ha descendido hasta aproximadamente el 25%. De hecho, la mortalidad depende de la extensión de la infección en el momento de iniciar el tratamiento. El porcentaje de mortalidad entre los pacientes con parálisis facial es del 52% y la mitad de los supervivientes no recuperan la función del nervio (185). Si hay otros nervios afectados en el momento del diagnóstico, la mortalidad se eleva al 60-75% (187). La introducción de las penicilinas antipseudomonas y los aminoglicósidos ha mejorado sustancialmente el pronóstico de esta infección. En un estudio hecho antes de la aparición de la carbenicilina, en 10 pacientes que presentaban parálisis facial todos ellos precisaron mastoidectomía radical; 5 pacientes murieron y solo uno recuperó la función del nervio (185). Posteriormente el mismo autor pudo dar carbenicilina a 13 pacientes; 6 recibieron solamente antibióticos y de ellos 4 se recuperaron (2 con recuperación del nervio facial); 7 requirieron cirugía así como antibióticos y de ellos 5 se recuperaron (4 con recuperación del nervio facial) (185). En otra serie, el porcentaje de curación en 20 pacientes fue del 85% (187).

Pseudomonas aeruginosa tan solo raramente se aísla a partir de la boca normal. En ocasiones, en pacientes leucémicos, puede aparecer una periodontitis que progresa a osteomielitis. Se han descrito lesiones de ulceración de la faringe, amígdalas palatinas y mucosa oral con formación de una extensa membrana necrótica que simula una difteria. Los pacientes que sobreviven

pueden quedar con defectos estructurales debido a la extensa necrosis. En pacientes traumatológicos que requieren instrumentalización naso-faríngea se han descrito importantes infecciones en forma de sinusitis nosocomiales (188). *P. aeruginosa* es la causa más frecuente de esta infección. La infección normalmente se soluciona después de eliminar todos los tubos nasales y utilizar los antibióticos apropiados más descongestionantes.

4.5. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

El primer caso de meningitis por *Pseudomonas* fue publicado en 1893. Tan solo 43 casos fueron recopilados en la literatura hasta 1936 (4). Hasta 1955 un total de 230 casos habían sido publicados (189); el 60% de ellos eran infecciones primarias mientras que el 40% restante eran secundarios a otra focalidad corporal. La mortalidad era del 39% en las infecciones primarias y del 66% en las secundarias. En un estudio que abarcaba un período de 10 años, solo el 1,4% de un total de 294 meningitis bacterianas se debían a *Pseudomonas* (190). Este germen causa el 5% de las meningitis en los neonatos y el 10% en pacientes neoplásicos (191). Se han publicado casos de meningitis después de anestesia medular, otitis media crónica y cirugía extensa de la cabeza y cuello (192). El tratamiento debe constar de una penicilina antipseudomonas junto a un aminoglicósido durante un mínimo de 21 días; existe controversia sobre si éste último debería administrarse o no vía intratecal. Probablemente al disponer actualmente de potentes fármacos antipseudomonas como son

imipenem, piperacilina, ceftacidima y las nuevas quinolonas como ciprofloxacina, sería más correcto asociar a estos fármacos el aminoglicósido por vía endovenosa dado que las complicaciones de la administración intratecal pueden ser superiores a los beneficios que teóricamente se pueden obtener, por otro lado tampoco no del todo demostrados (193-200).

4.6. SISTEMA CARDIOVASCULAR.

Hasta los primeros años de la década de los 80, *P. aeruginosa* raramente era causa de endocarditis. El primer caso de un paciente afecto de una endocarditis por *Pseudomonas* fue publicado en 1899 (201,202). En España, hasta finales de la década de los 70 tan solo se habían descrito excepcionalmente endocarditis por *Pseudomonas* (203). Este germen solo fue responsable de 1 caso de las 400 endocarditis vistas en el New York Hospital entre 1944 y 1972 (204). De los 46 casos de endocarditis por *Pseudomonas* vistos desde 1899, 29 ocurrieron en pacientes con una cardiopatía de base; 18 habían sido sometidos a cirugía cardíaca. Las infecciones cutáneas, la drogadicción y otras intervenciones quirúrgicas fueron otros factores predisponentes. La válvula mitral y la aórtica fueron las que más se afectaron en los pacientes sin cirugía cardíaca previa. El importante aumento en el número de casos de drogadictos en los últimos años se ha asociado con un aumento en la incidencia de endocarditis por *Pseudomonas*, que normalmente afecta a la válvula tricúspide. Veintitres de estos 46 casos están recopilados en una sola publicación aparecida en 1973 y que recoge la experiencia al

respecto de un hospital de Detroit (201). La mayoría eran drogadictos (21 de 23), la mortalidad fue elevada (12 de 23) y con gran frecuencia aparecieron fenómenos de embolismos sépticos (16 de 23). En ningún caso aparecieron lesiones de ectima gangrenoso. En un total de 13 pacientes fue necesario la intervención quirúrgica. Se detectaron 3 factores que parecen afectar el pronóstico: 1. La edad; los menores de 30 años tuvieron menor mortalidad, 2. La duración de la enfermedad hasta que se instaura tratamiento médico y/o quirúrgico; cuanto mayor tiempo transcurría peor era el pronóstico, 3. El lugar de la infección. Si se afectaba el endocardio del lado izquierdo del corazón la mortalidad era del 89% por solo el 29% si solo se afectaba la válvula tricúspide.

Staphylococcus aureus continua siendo la causa más frecuente tanto de bacteriemia como de endocarditis en los drogadictos (205,206), no obstante desde finales de la década de los 60 *P. aeruginosa* se ha convertido en un patógeno importante en este colectivo. *P. aeruginosa* es la cuarta y tercera causa de bacteriemia y endocarditis respectivamente en drogadictos (205,206). El origen de *Pseudomonas* se piensa que está en relación al material que se utiliza para "cortar" la heroína como es la lactosa, otras drogas o agua contaminada. Tal como sugiere Angrist et al. la mayoría de endocarditis bacterianas son subsiguientes a lesiones subendoteliales (207); la inyección de sustancias extrañas y de calibre considerable vía endovenosa por parte de los drogadictos lesionará en primer lugar la válvula

tricúspide (por ello será la afectada con mayor frecuencia) favoreciendo la formación de agregados plaquetarios donde se implantarán los gérmenes. De igual modo, ante una valvulopatía de base (reumática,...) las frecuentes bacteriemias de estos pacientes fácilmente implantarán en estas válvulas.

En 1986 se publicó una recopilación de los casos de endocarditis por *Pseudomonas* del lado izquierdo del corazón (208). Se pudo comprobar que la mayoría eran drogadictos que usaban pentazocina como sustancia inyectable. Un año antes se demostró que las mezclas de pentazocina y tripelenamina que se inyectan estas personas ofrecen un medio de cultivo selectivo al serotipo 011 de *P. aeruginosa* (209,210). Esta infección tanto afecta a válvulas sanas como previamente patológicas y la mortalidad con tratamiento únicamente médico es muy elevada a pesar de obtener actividad bactericida sérica. Por otro lado, cursa frecuentemente con embolismos sépticos por lo que en definitiva es aconsejable el recambio valvular precoz en estas infecciones (del endocardio izquierdo) junto al tratamiento con un aminoglicósido y un betalactámico activo frente a *Pseudomonas* durante unas 6 semanas con el fin de obtener los mejores resultados terapéuticos (fig. 4) (211). No obstante, el empleo durante largo tiempo de betalactámicos para tratar infecciones por *P. aeruginosa* como sería el caso de las endocarditis, puede provocar la aparición y selección de mutantes resistentes pudiendo conllevar el fracaso terapéutico (209,210).

P. aeruginosa es la responsable con frecuencia de las

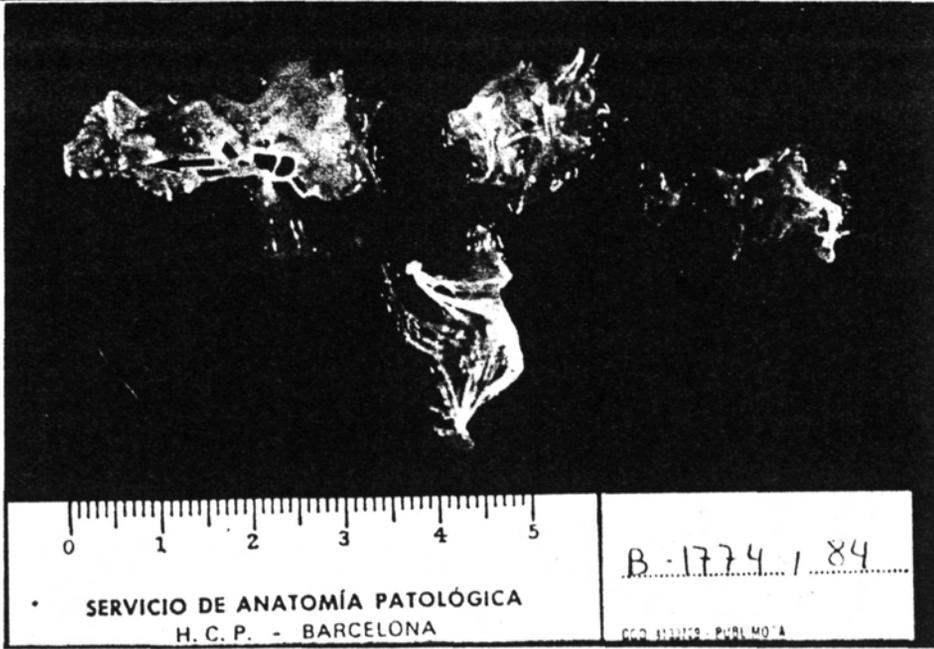
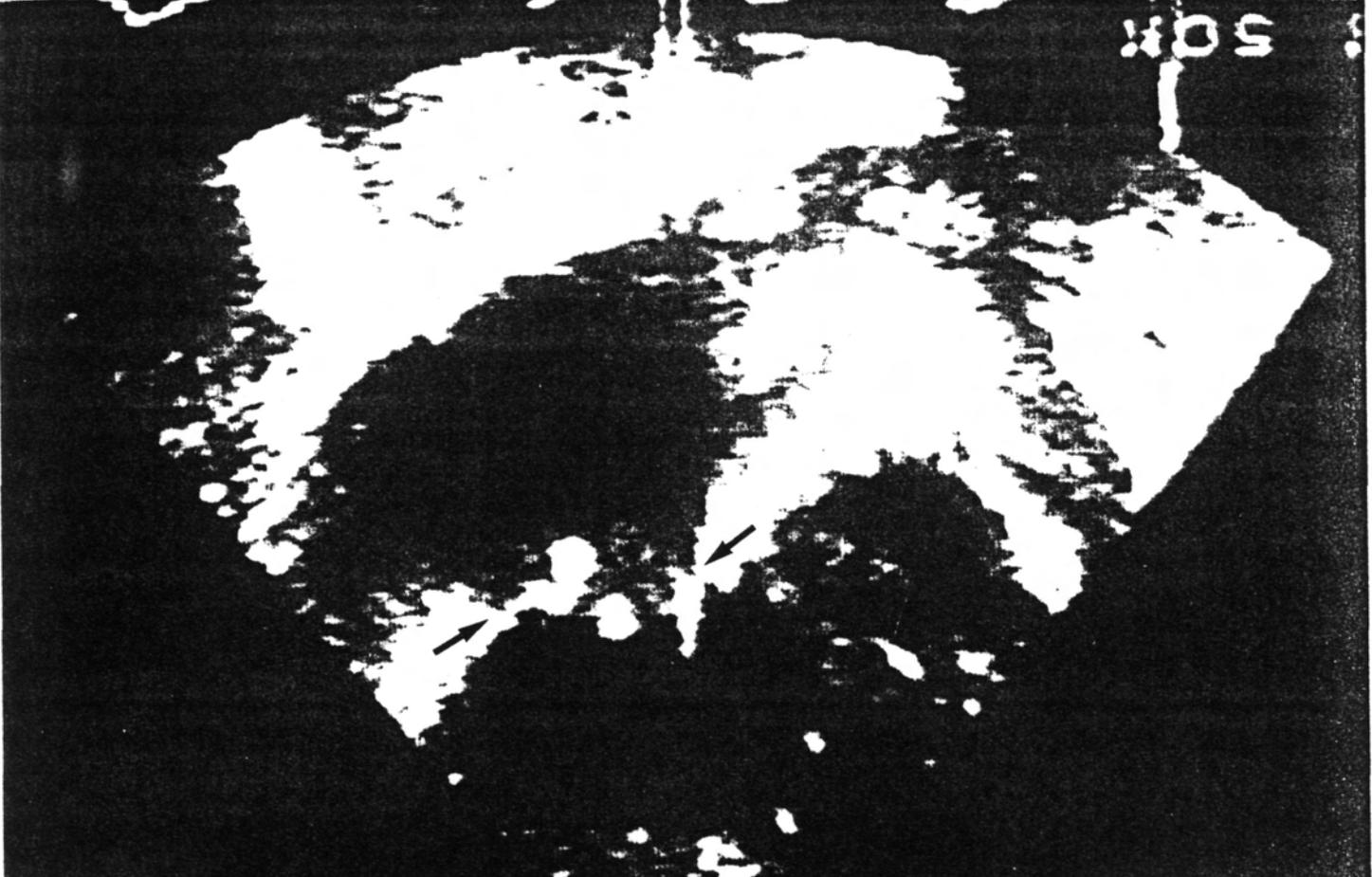


Figura 4. Arriba. Imagen ecográfica de endocarditis tricuspídea por *P. aeruginosa*. Abajo. Imagen anátomo-patológica de una válvula cardíaca con vegetaciones debido a una endocarditis por *P. aeruginosa*.

infecciones vasculares que tienen como punto de partida un catéter. Habitualmente en estos casos de infección por *Pseudomonas* a partir de un catéter vascular es necesario la extracción del mismo para obtener la curación del proceso (212).

4.7. TRACTO GASTROINTESTINAL.

Se han descrito varios tipos de infección por *Pseudomonas* en el tracto gastrointestinal. Ulceraciones inespecíficas gastrointestinales pueden infectarse por este organismo, el cual podrá alcanzar el torrente circulatorio. El uso de material contaminado puede causar epidemias de diarrea por *Pseudomonas* en salas de lactantes (213). Esta infección puede ser moderada y autolimitada o puede llegar a ser grave poniendo en peligro la vida del niño.

La denominada "fiebre de Shanghai" se trata de una enteritis por *Pseudomonas* con una presentación similar a la fiebre tifoidea. El paciente presenta fiebre, postración, cefalea y diarrea. En el examen físico se detecta esplenomegalia y una roseola de cuyos elementos puede aislarse el organismo. *P. aeruginosa* puede llegar a representar entre el 50 y el 75% de la flora fecal de los pacientes infectados. Esta infección aparece en zonas donde el agua está contaminada por este organismo.

La infección gastrointestinal más importante causada por *P. aeruginosa* es la tiflitis. Se trata de una enteritis necrotizante frecuentemente localizada en el ciego si bien puede afectar a todo el colon (214). Es una enfermedad primariamente de pacientes neutropénicos y ocurre frecuentemente en niños con leucemia

aguda. Típicamente el paciente presenta de forma aguda fiebre, distensión abdominal y dolor en aumento. Puede deberse a varios bacilos gram negativos si bien *P. aeruginosa* es uno de los patógenos más comunes. Si la infección es localizada, el segmento de intestino alterado puede ser extraído quirúrgicamente, pero si la infección es extensa el paciente suele fallecer.

En los pacientes con leucemia aguda son frecuentes y graves los abscesos perirectales. Estos abscesos frecuentemente son el origen de una diseminación hematógena. En un estudio, el 55% de casos fueron causados por *P. aeruginosa* (215) de los cuales casi la mitad tuvieron un desenlace fatal. Por otra parte, no es infrecuente el desarrollo de resistencias por parte del organismo durante el tratamiento antibiótico.

P. aeruginosa con cierta frecuencia contamina los fibroscopios utilizados para la práctica de endoscopias digestivas con lo que podrán aparecer infecciones generalizadas por este germen a partir de: esclerosis de varices esofágicas, si bien en estas ocasiones es muy poco frecuente esta complicación (216), colangiografías retrógradas; con cierta frecuencia se producen bacteriemias por *P. aeruginosa* posteriormente a la práctica de esta exploración asociándose a una elevada mortalidad (217).

4.8. TRACTO RESPIRATORIO.

P. aeruginosa es la segunda causa de neumonías intrahospitalarias por BGN después de *Klebsiella* y la tercera de las extrahospitalarias después de *Klebsiella* y de *E. coli* (218). *P. aeruginosa* es el patógeno más importante del género

Pseudomonas responsable de patología pulmonar; no obstante, otras especies de *Pseudomonas* como son *P. pseudomallei* (melioidosis), la *P. mallei* (muermo) y *P. cepacea* también pueden provocar infecciones pulmonares en el hombre.

Las neumonías por BGN pueden adquirirse a partir de 3 vías diferentes: 1. la más común es la aspiración de patógenos a partir de la orofaringe colonizada. 2. En raras ocasiones el patógeno alcanza el pulmón por diseminación hemática a partir de otro lugar (219,220) y 3. Finalmente, la nebulización de material contaminado se ha descrito en raras ocasiones como responsable de la neumonía (221-223); esta última vía en ocasiones es responsable de la aparición de epidemias dentro de una misma Unidad de hospitalización.

4.8.1. COLONIZACION DEL EPITELIO RESPIRATORIO POR BGN Y EN ESPECIAL POR *P. AERUGINOSA*.

El porcentaje de pacientes colonizados es extraordinariamente alto en los pacientes hospitalizados, y aumenta en proporción a la severidad de la patología de base y al tiempo de hospitalización (33,224,225). Esta colonización parece estar relacionada con un aumento de la adherencia de los BGN a las células mucosas (226,227). El mecanismo intrínseco por el que las enfermedades aumentan esta adherencia a las células mucosas de la faringe no es bien conocido, si bien se ha implicado en ello a la disminución de la fibronectina salival de estos pacientes. Existen varios estudios en los que se comprueba la existencia de glicolípidos (probablemente gangliósidos) conteniendo ácido

siálico en la superficie de las células epiteliales al que se unen los BGN y entre ellos *P. aeruginosa* (228,229). La fibronectina salival, un glicolípido que se une a los gangliósidos, se uniría a estos receptores favoreciendo la colonización por estreptococos y estafilococos e impidiendo la de los BGN (230-232); ésta es la situación en las personas sanas mientras que en presencia de una patología de base, disminuye la fibronectina favoreciendo en definitiva la colonización por BGN.

Las secreciones faringéas se aspiran comúnmente durante el sueño en las personas normales y en mayor grado en las que tienen alguna alteración del grado de conciencia (220). Cuando sucede la aspiración, la aparición de la neumonía dependerá de la patogenicidad de la bacteria, del calibre del inóculo aspirado y de la efectividad de los mecanismos de defensa del huésped (220). Los mecanismos de defensa frente a la neumonía por *P. aeruginosa* dependen fundamentalmente del número de fagocitos (macrófagos) pulmonares y de los anticuerpos opsonizantes; cuanto más correctos sean estos dos parámetros menor es la tasa de mortalidad de estas neumonías tal y como se ha comprobado tanto en el animal de experimentación como en el hombre (155,139,233-236). En definitiva, los pacientes hospitalizados tendrán un mayor riesgo de presentar neumonías por BGN pues: 1. En un alto porcentaje están colonizados por BGN debido a sus enfermedades de base, a que reciben antibióticos,...2. Mayor frecuencia e importancia de las aspiraciones pues muchos de ellos tienen trastornos del estado de conciencia. 3. Alteración de los

mecanismos de defensa (granulopénicos,...). Finalmente, las traqueostomías o la intubación endotraqueal predispondrá a estas infecciones por disminución de las defensas y por la posibilidad de que el material utilizado esté contaminado (237).

4.8.2. NEUMONIA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

En todo caso, *P. aeruginosa* es una causa poco frecuente de neumonía. En una revisión de 801 casos de neumonía extra e intrahospitalaria, solo 19 casos fueron debidos a este organismo (238), y tan solo 2 de estos 19 eran de origen extrahospitalario. De un total de 292 neumonías extrahospitalarias recopiladas en el Grady Memorial Hospital en Atlanta, tan solo 2 fueron causadas por *P. aeruginosa* (239). Las neumonías por *Pseudomonas* intrahospitalarias suelen aparecer en pacientes con una neoplasia hematológica, fibrosis quística, diabetes, neumopatía crónica, cardiopatía o los que han sido intervenidos quirúrgicamente o traqueostomizados. De un total de 36 casos de neumonía por *Pseudomonas* vistos en el National Institutes of Health en Bethesda, 22 padecían alguna hemopatía, 7 eran neoplásicos y 5 sufrían una fibrosis quística (240). La mortalidad fue del 81%. En otro estudio, *P. aeruginosa* fue la causa del 21% de 217 neumonías por bacilos gram negativos en pacientes neoplásicos (241).

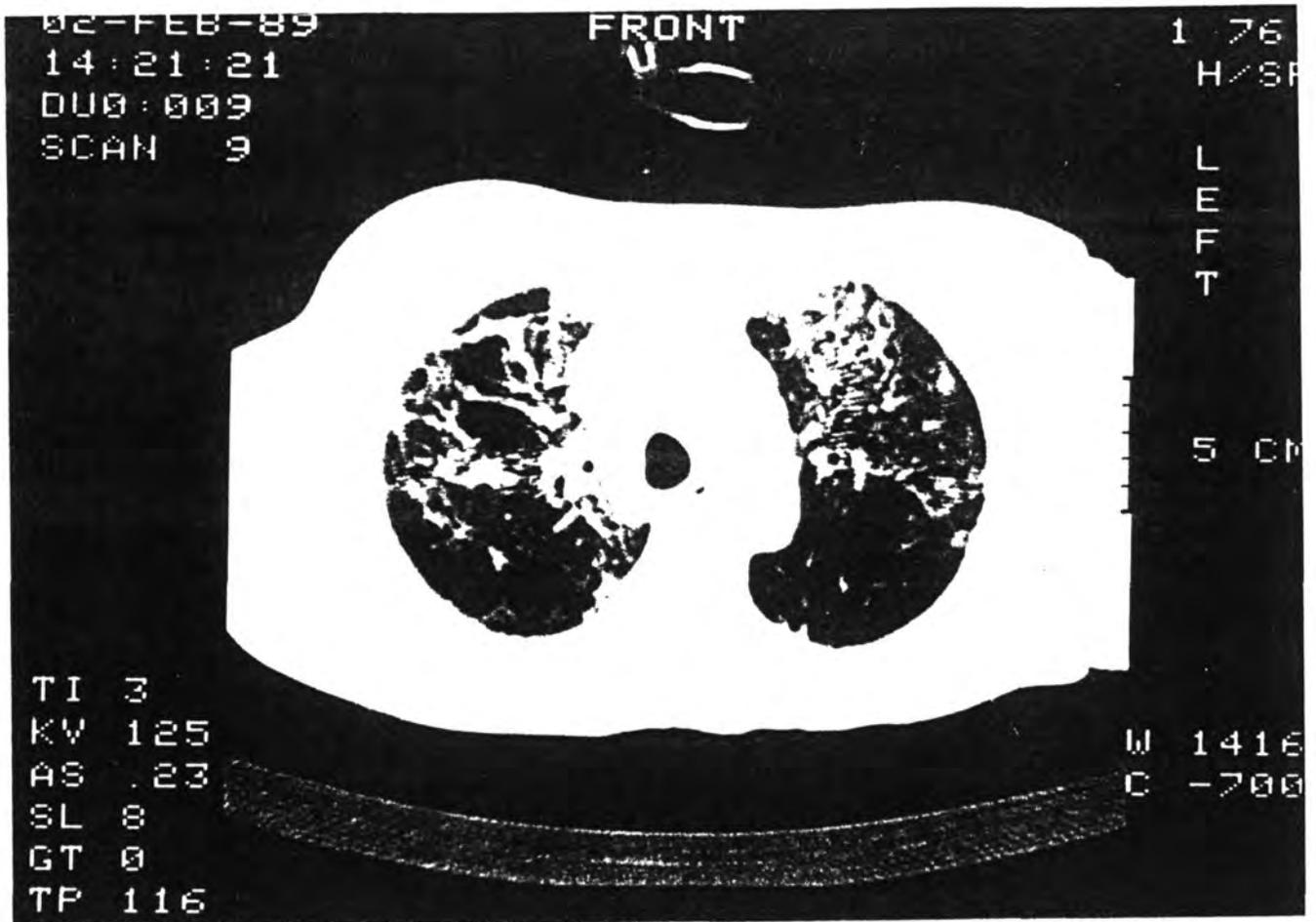
En la neumonía por *Pseudomonas* aparece fiebre, escalofríos, tos, severa disnea y relativa bradicardia (97). Suele asociarse a faringitis, otitis o traqueitis. La radiografía de tórax suele mostrar un patrón de bronconeumonía difusa, normalmente

bilateral, que afecta a múltiples lóbulos. Las zonas posteriores suelen ser las más afectadas mientras que las apicales suelen estar libres. Si bien este patrón radiológico suele ser el que aparece en las neumonías por *Pseudomonas*, se describe una fase precoz en que se observa una imagen que recuerda una congestión vascular pulmonar (aunque comprobaremos una presión venosa central normal), y una fase tardía a partir de las 48 horas de iniciado el cuadro en que aparecen cavitaciones (242) (Figura 5). La aparición de empiema puede llegar a ser de hasta el 30-50% de los casos (223).

De entre todas las neumonías por BGN, las causadas por *P. aeruginosa* son las que con mayor frecuencia tienden a ser bacteriémicas (al igual que *Serratia marcescens* y a diferencia de *E. coli* y de *Klebsiella sp.*), tienen mayor mortalidad y son casi exclusivamente de origen nosocomial (241-246).

En el examen autopsico aparecen 2 tipos de lesiones (247). Hay unas zonas mal definidas, hemorrágicas y nodulares de localización subpleural. Estas lesiones hemorrágicas se localizan alrededor de las arterias pulmonares de pequeño y mediano calibre. La reacción inflamatoria es muy débil y múltiples bacilos gram negativos se identifican en los espacios alveolares. Otras zonas infectadas aparecen como nódulos necróticos umbilicados rodeados de parénquima hemorrágico. Estos nódulos son coágulos junto a material necrótico con muchos organismos invadiendo las paredes vasculares. Esto suele ser resultado de una marcada vasculitis y raramente debido a trombosis.

Figura 5. Visión mediante una Tomografía axial computadorizada de tórax que muestra cavitaciones pulmonares debido a una neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*.



La mortalidad de las neumonías por *Pseudomonas* varía entre el 50 y el 80%, aunque las formas bacteriémicas son casi uniformemente mortales (242). En una serie de 45 casos en pacientes neoplásicos, la frecuencia de curación fue del 64% (241). La mala penetración de la mayoría de antibióticos en las secreciones bronquiales probablemente es una de las razones que explicaría los bajos porcentajes de respuestas clínicas. El tratamiento de la neumonía por *Pseudomonas* o que la sospecha clínica así la oriente, se basará en el uso de un betalactámico antipseudomonas junto a un aminoglicósido puesto que: 1. Suelen ser pacientes inmunodeprimidos. 2. La mortalidad es alta y 3. Se obtiene con esta combinación cubrir un amplio espectro bacteriano, retardar la aparición de resistencias y se logra sinergismo antibacteriano.

P. aeruginosa puede permanecer en el esputo a pesar de la mejoría clínica pudiendo desarrollar resistencias de bajo nivel a las penicilinas. La aparición de resistencias no necesariamente implicará el fallo terapéutico (248) y no puede prevenirse con la administración simultánea de un aminoglicósido (249).

4.8.3. INFECCIONES PULMONARES POR P. AERUGINOSA EN PACIENTES AFECTOS DE FIBROSIS QUISTICA.

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, generalizada que afecta a una variedad de órganos y sistemas glandulares (pancreas, hígado, gónadas y pulmón). Todas estas personas en algún momento de su evolución presentar alteraciones pulmonares. De hecho, es la

patología hereditaria potencialmente letal mas frecuente en la raza caucásica; su incidencia se estima en 1 de cada 2000 nacimientos (223). En el pasado, esta afección era casi exclusiva de pacientes pediátricos; no obstante, debido a los avances terapéuticos, la media de edad de pacientes tratados con esta patología alcanza ya los 15 años.

Las infecciones pulmonares por *Pseudomonas* son especialmente frecuentes en los pacientes afectos de una fibrosis quística, e incluso se han descrito epidemias de infecciones por *P. aeruginosa* en centros especiales de pacientes con fibrosis quística (250).

No se sabe a ciencia cierta por qué los enfermos de fibrosis quística son especialmente susceptibles a colonizar sus vías respiratorias por *P. aeruginosa*, pero lo que si está claro es que estas cepas una vez colonizan se transforman en estos pacientes en cepas mucoides (135,251-253); incluso algunos autores consideran que el aislamiento de estas cepas mucoides a partir del esputo puede ayudar a establecer el diagnóstico de fibrosis quística de inicio tardío en pacientes adultos, dada la rareza con que estas cepas se aislan en sujetos no afectos de fibrosis quística (254). Si bien se considera que no hay diferencias significativas entre la sensibilidad bacteriana a los antibióticos de las cepas mucoides y no mucoides, si que se ha comprobado que las formas mucoides son mas resistentes a la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares (255).

P. aeruginosa permanecerá durante mucho tiempo en el tracto

pulmonar de estos pacientes con lo que sus productos bacterianos (proteasas,...), extracelulares y factores de virulencia en general actuarán de forma mantenida contribuyendo de forma importante a las alteraciones estructurales (bronquiectasias,...) del pulmón de estos sujetos (223). Parece ser que las alteraciones inmunitarias que deben predisponer a estos pacientes a infecciones por *P. aeruginosa* son locales, puesto que las infecciones que aparecen si bien pueden ser graves neumonías de evolución fatal, muy raramente se diseminan dando formas bacteriémicas (256,257).

Según diferentes publicaciones, entre un 18 y un 80% de los pacientes afectados de fibrosis quística están colonizados a nivel de su tracto respiratorio por *P. aeruginosa* (258). En un trabajo en el que se estudiaron 3052 muestras pulmonares de un total de 134 pacientes vivos con fibrosis quística, *P. aeruginosa* se aisló en el 26% de muestras (259), mientras que de un total de 834 a partir de 26 pacientes que fallecieron, el microorganismo se aisló en el 62% de cultivos. Los pacientes colonizados eran de mayor edad, habían recibido durante mas tiempo antibióticos, fármacos en aerosoles y su hospitalización era mas larga que los pacientes no colonizados. En los pacientes crónicamente colonizados se encontraba con gran frecuencia que las cepas de *P. aeruginosa* eran de tipo mucóide. Las razones para esta colonización como para el cambio a formas mucoides no están totalmente claras. En la fibrosis quística, el 90% de la mortalidad y la mayor parte de la morbilidad está en relación con los problemas pulmonares. Si

bien la infección pulmonar en esta entidad es un hecho secundario o no inherente a la enfermedad, es la causa principal de daño irreversible de los pulmones. Las medidas de control de las infecciones hace disminuir el deterioro de la función pulmonar y por lo tanto aumenta el porcentaje de supervivencia. Hay muchos ensayos que han evaluado la eficacia de un aminoglicósido junto a una penicilina frente a las infecciones por *Pseudomonas* en los pacientes con fibrosis quística, y si bien en la mayoría de ocasiones se obtiene una mejoría clínica, es muy raro obtener la erradicación del germen del esputo (260). El tratamiento combinado con una penicilina antipseudomonas y un aminoglicósido produce resultados mas favorables que el tratamiento con una de las dos drogas solas (261). En un estudio prospectivo randomizado se comparó ticarcilina mas tobramicina frente a carbenicilina y gentamicina en pacientes con fibrosis quística y que presentaban infecciones del tracto respiratorio por *Pseudomonas* (262). Si solo se consideraban las infecciones del parénquima pulmonar, con la primera combinación se obtenía una respuesta correcta en el 93% de casos por solo el 68% con la segunda combinación ($p < 0,05$). En otros estudios mas recientes se han utilizado antibióticos mas modernos para tratar a estos pacientes; ceftazidima ha mostrado ser útil para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes afectos de fibrosis quística (263), mientras que otro estudio sobre imipenem concluyó que éste antibiótico no sería recomendable en estas infecciones debido fundamentalmente al alto riesgo de inducir la producción

de betalactamasas (264).

En algunos estudios se ha apuntado que la instilación endotraqueal de aminoglicósidos en los pacientes con neumonías por BGN mejoraría el porcentaje de respuestas. Un total de 38 pacientes inconscientes y con una traqueostomía o tubo endotraqueal se les administró un tratamiento con sisomicina y carbenicilina sistémica parenteral (265). Además un total de 18 pacientes randomizados recibieron adicionalmente sisomicina endotraqueal; el 77% de este último grupo presentó una buena evolución clínica y solo el 45% de los 20 restantes que no recibieron el aminoglicósido endotraqueal ($p < 0, 5$). La mayoría de pacientes en ambos grupos estaban infectados con *P. aeruginosa*. Posteriormente, a un grupo de 20 pacientes se les administró mezlocilina sistémica mas sisomicina endotraqueal (266). La mitad de ellos recibió además sisomicina sistémica. Un alto porcentaje de todos estos pacientes estaban infectados con *Pseudomonas*. la respuesta fue muy similar en ambos grupos lo que sugeriría que si a una penicilina antipseudomonas se le añade un aminoglicósido la vía endotraqueal podría ser mas interesante que la sistémica. No obstante, este es un trabajo aislado que precisaría de otros similares y mas amplios para poder sostener estas interesantes observaciones. Despues de estos trabajos no han aparecido en la literatura otros estudios apoyando estas hipótesis con lo que en este caso, como en la gran mayoría de infecciones no superficiales, la antibióticoterapia tópica está totalmente desprestigiada.

4.9. TRACTO URINARIO.

P. aeruginosa raramente produce infecciones no complicadas del tracto urinario. La mayoría de infecciones del tracto urinario suceden durante la hospitalización y se adquieren después de una manipulación genitourinaria, de la colocación de un catéter o de recibir antibióticos.

Cuando las colonias de *P. aeruginosa* colonizan un catéter urinario forman una película biológica de gérmenes sesiles que son tremendamente resistentes a los antibióticos (267). Este hecho explicará, en parte, el por qué las infecciones por este organismo sobre elementos protésicos o catéteres precisan de la extracción de los mismos como parte fundamental del tratamiento.

En ocasiones se han descrito epidemias de infecciones del tracto urinario a partir de elementos urológicos contaminados (54).

La balanitis es una causa rara de infección por *Pseudomonas* relacionada con el tracto urinario (268). No existen diferencias características de las infecciones del tracto urinario por *Pseudomonas* en relación con las provocadas por otros gérmenes. Se obtienen buenos resultados con una amplia variedad de drogas antipseudomonas, como son los aminoglicósidos (269-271), carbenicilina o ticarcilina (272,273), azlocilina (274,275), fosfomicina (276) o las cefalosporinas antipseudomonas como es la cefsulodina (277). El factor capital en las infecciones por *P. aeruginosa* es la patología urológica o manipulaciones genitourinarias a que previamente suelen ser

sometidos estos pacientes. Es decir, probablemente la monoterapia con un betalactámico antipseudomonas sea suficiente para tratar estas infecciones cuando no son complicadas, no existe riesgo claro de bacteriemia y la patología urológica que suele acontecer en estos pacientes está solucionada (278).

4.10. SISTEMA OSTEOARTICULAR.

Las infecciones osteoarticulares por *Pseudomonas* ocurren con muy poca frecuencia, si bien ésta ha aumentado en los últimos 10 años. Tan solo 31 casos de osteomielitis y 17 casos de artritis se habían publicado en la literatura mundial hasta 1960, y en los siguientes 12 años se han publicado un total de 58 casos. Estas infecciones pueden ser resultado de una diseminación hematógena o de una extensión por vecindad a partir de otro foco infeccioso. En una revisión general de osteomielitis, ninguno de los 62 casos con un origen en una diseminación hematógena se debían a *P. aeruginosa*; por el contrario, 13 de un total de los 155 casos aparecidos a partir de un foco contiguo se debían a este microorganismo (279). En otro estudio, tan solo el 2% de 584 infecciones articulares fueron debidas a *P. aeruginosa* (280). Los principales factores predisponentes de estas infecciones son la cirugía, las fracturas compuestas, las heridas penetrantes y la drogadicción. En ocasiones, los pacientes con quemaduras extensas o sometidos a manipulaciones genitourinarias pueden presentar este tipo de infecciones.

Una de las causas principales del incremento en el número de osteomielitis y osteoartritis es el incremento en el número de

drogadictos en la última década. Son varios los hospitales que han notificado sus series de esta infección en drogadictos (281-283). Los lugares más frecuentes de afectación son la columna vertebral, la pelvis y la articulación esternoclavicular. No está claro el por qué los drogadictos están predispuestos a las infecciones por *Pseudomonas*, aunque parece estar relacionado con el uso de material para la inyección endovenosa contaminado. La observación de que la morfina inhibe la migración de los neutrófilos y disminuye la fagocitosis en animales de experimentación explicaría el aumento de susceptibilidad a las infecciones en las personas adictas a esta droga.

Se han descrito más de 20 casos de osteoartritis por *Pseudomonas* en niños después de heridas punzantes del pie (284-286). Característicamente el paciente refiere dolor sin sintomatología sistémica. La infección empieza a nivel del cartilago provocando destrucción ósea posteriormente. La mayoría de casos aparece en pacientes que han recibido antibióticos como tratamiento de su lesión inicial. El médico tendrá en cuenta esta enfermedad para poder administrar tratamiento precoz y así evitar la destrucción ósea.

El uso de una penicilina antipseudomonas junto a un aminoglicósido suele ser eficaz en el tratamiento de estas infecciones osteoarticulares, aunque debe tenerse en cuenta que el tratamiento antibiótico debe durar unas 4-6 semanas (287). Si existen elementos protésicos en el lugar de la infección deben ser extraídos. Normalmente es necesario la eliminación quirúrgica

del tejido necrosado; no obstante, no suele requerirse cirugía extensa siempre que la infección se detecte precozmente y se instaure tratamiento adecuado. Pueden aparecer secuelas como resultado de estas infecciones como son los quistes óseos, o la rigidez y degeneración articular.

4.11. SANGRE.

La incidencia de sepsis en un hospital está en función de las enfermedades de base que presenta la población atendida por ese centro, de tal manera que las diferencias pueden ser muy significativas tanto en la incidencia global de bacteriemias como en la importancia relativa de cada germen. Mientras en hospitales generales sin predominio de pacientes hematológicos ni neoplásicos la incidencia puede ser de 34 sepsis por 10000 ingresos (288), en otros centros con mayor número de pacientes inmunodeprimidos la incidencia puede llegar a ser de 280 por 10000 ingresos (289-292). Los gérmenes predominantes en los primeros serán *S. aureus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli* con una mortalidad de aproximadamente el 20%, mientras que en los segundos aparece un importante incremento de todos los BGN adquiriendo relevancia gérmenes como *P. aeruginosa*; la mortalidad en este caso va del 30 al 50%.

La granulopenia, fundamentalmente en los pacientes hematológicos tratados con citostáticos, y especialmente cuando alcanza cifras inferiores a 500 elementos por ml, constituye el factor fundamental en la aparición de complicaciones infecciosas graves, las cuales suponen la primera causa de mortalidad de

estos enfermos (293-295). Estas infecciones suelen ser diseminadas, con frecuencia septicémicas y los BGN suelen ser de los gérmenes principales en todas las series y entre ellos *P. aeruginosa* (296).

P. aeruginosa no ha sido una causa frecuente de sepsis hasta las últimas 3 décadas. Tan solo el 1% de las sepsis ocurridas antes de 1950 se debían a este germen (3,5,297-299). Hasta 1947, solo se habían notificado a la literatura 91 casos. En la tabla VII se resume la experiencia de 13 estudios sobre sepsis por BGN desde 1934 hasta 1983.

4.11.1. BACTERIEMIA POR BACILOS GRAM NEGATIVOS.

Tanto la morbilidad como la mortalidad de las infecciones y fundamentalmente de las causadas por BGN aumenta enormemente cuando el germen alcanza el torrente sanguíneo. En las 3 últimas décadas, la incidencia de bacteriemias por BGN ha ido aumentando (291,300-302) al mismo tiempo que cambiaba el tipo de gérmenes específicos que causaban estas bacteriemias (303-305). Existen varios factores responsables de este aumento: 1. El amplio uso de drogas como los citostáticos y corticoides que disminuirán las defensas del huésped aumentando su susceptibilidad a la infección. 2. El paulatino incremento de pacientes afectados de enfermedades debilitantes o en estados de minusvalía inmunitaria (neoplásicos, trasplantados) y que gracias a los nuevos tratamientos inmunosupresores obtienen una mayor supervivencia con lo que aumenta el riesgo de estas infecciones (300). 3. El frecuente sobreuso de antibióticos favorece la aparición de cepas

de gérmenes resistentes que colonizarán a estos pacientes inmunodeprimidos. Suelen ser sometidos a exploraciones o técnicas agresivas favoreciéndose la infección por estos gérmenes que suelen ser BGN (306).

En una revisión publicada en 1962 sobre la experiencia de un hospital de Illinois sobre bacteriemias por gram negativos durante 8 años, se comprobó que la incidencia relativa y absoluta de éstas iba aumentando paulatinamente cada año (246,307). Este hecho también fue puesto de manifiesto por otros autores en la misma época enfatizando el cambio de etiología en las bacteriemias de forma paulatina siendo los gérmenes gram positivos lentamente sustituidos por los gram negativos. El motivo de este cambio debe buscarse, aun en la actualidad, en la progresiva complejidad de la medicina (nuevas técnicas de exploración y mas agresivas, mayor supervivencia de pacientes con patologías muy graves e inmunosupresoras como son los pacientes hematológicos, aparición y proliferación de trasplantes de órganos dando lugar a pacientes inmunosuprimidos y con estancias hospitalarias muy largas) (308-311). *P. aeruginosa* fue el tercer germen en frecuencia despues de *Escherichia coli* y *Aerobacter aerogenes*. En este estudio es donde por primera vez se acuñó el término arbitrario de enfermedades "rápidamente fatales" (leucemias agudas,...), "últimamente fatales" (neoplasias sólidas, cirrosis, mieloma,... es decir, patologías que llevarán a la muerte al paciente antes de 4 años) y "no fatales" (diabetes,...). Pudo comprobarse que la mortalidad de todas las

bacteriemias por BGN, y fundamentalmente por *P. aeruginosa*, estaba en relación directa con la severidad de la patología de base, y que la administración de tratamiento apropiado solo mejoraba el pronóstico en los casos de enfermedades de base "no fatales" (246,307,312,313). *P. aeruginosa* fue responsable de un 28% de las bacteriemias por BGN en el grupo de las enfermedades "rápidamente fatales" y solo el 10% en las "no fatales" (312). Esta clasificación arbitraria propuesta por McCabe en 1962 ha sido ampliamente seguida por el resto de autores si bien en los últimos años algunas publicaciones ya han resaltado el hecho de que con la mejora en el tratamiento de algunas enfermedades ésta clasificación general pierde vigencia para casos concretos (Ej. No todas las leucemias hoy en día son "rápidamente fatales"). En un tercio de los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* se observó un ectima gangrenoso. El uso de esteroides así como el de antibióticos no efectivos "in vitro" comportó un peor pronóstico. En otra serie publicada en 1971 sobre un total de 218 casos de bacteriemia por BGN se obtuvo que los factores que se asociaban con una mayor mortalidad dentro de una misma categoría de enfermedad de base fueron: presencia de shock, insuficiencia renal, bacteriemia por *Pseudomonas* y temperatura normal o disminuida (313).

Posteriormente a esta publicación aparecieron diferentes revisiones sobre las características de las bacteriemias en general y otras sobre las debidas a BGN (289,292,300,314,315). En un estudio sobre todas las bacteriemias durante 12 años

seleccionados desde 1935 hasta 1972 comprueban como los gérmenes gram positivos que predominan los primeros años dejan su lugar a los BGN en los últimos. *P. aeruginosa* incrementó su incidencia a lo largo de los años y fue el germen con peor cociente incidencia/mortalidad de toda la serie (mortalidad superior al 60%) (292). En 1983 se publicó un artículo que estudiaba un total de 500 bacteriemias y fungemias en adultos (316). Es uno de los pocos artículos en la literatura sobre análisis de factores pronósticos de bacteriemias que incorpora un análisis estadístico no tan solo univariado sino multivariado; en este estudio se identificaron 7 variables que influyeron en el pronóstico de forma independiente: 1. Germen: peor pronóstico si el agente infeccioso era *P. aeruginosa*, *Streptococcus faecalis* u hongos. 2. El shock empeoraba el pronóstico. 3. El pronóstico estaba en relación inversa a la temperatura corporal. 4. Foco infeccioso: peor pronóstico en los focos pulmonares, cutáneos y desconocidos. 5. Las bacteriemias intrahospitalarias tenían peor pronóstico. 6. La edad superior a 40 años también empeoraba el pronóstico y 7. las enfermedades de base como las neoplasias, cirrosis, ... también eran factores de mal pronóstico. Finalmente, concluían que aunque la mayoría de estas variables no son modificables por el personal sanitario si que es posible instaurar medidas profilácticas de la bacteriemia nosocomial así como instaurar precozmente tratamiento antibiótico apropiado y del shock en su caso con el fin de mejorar el pronóstico.

En otra revisión, esta vez solo sobre BGN, sobre un total de

147 episodios comprueban la disminución de la mortalidad en relación con el tratamiento antibiótico apropiado y una mortalidad para las *Pseudomonas* del 57% (289). En 1980 apareció un extenso estudio sobre las características de las bacteriemias por BGN publicada por Kreger et al. (300). Revisan un total de 612 bacteriemias aparecidas en el transcurso de 10 años. Comprueban el constante incremento relativo y absoluto de estas infecciones así como el paralelismo existente entre mortalidad y gravedad de la enfermedad de base. *E. coli* es el germen más frecuentemente aislado y en cuarto lugar está *P. aeruginosa* (10% del total). Mediante un análisis univariado estudian cuales son los factores que se asocian con un peor pronóstico, y estos fueron: edad avanzada, enfermedad de base grave, granulocitopenia, un número elevado de bacterias por mililitro en el hemocultivo, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, origen nosocomial y el uso previo de antibióticos, corticoides o antimetabolitos. De especial importancia en cuanto a empeorar el pronóstico fueron la presencia de: coagulación intravascular diseminada (apareció en el 10%), hipertermia mantenida y presencia shock (en el 40%). Contrariamente, la instauración precoz de tratamiento antibiótico apropiado disminuía la frecuencia de aparición de shock y mejoraba el pronóstico (314). El artículo reciente que mas bacteriemias por BGN estudia es uno publicado por Bryan et al. y que recoge un total de 1186 episodios en un periodo de 5 años y a partir de 4 hospitales diferentes. Sus conclusiones son similares a los otros estudios

con la diferencia que no encuentran diferencia en el pronóstico de los casos tratados con antibióticos de forma adecuada o inadecuada, aunque sí entre los tratados y los no tratados (315).

Desde 1950, *P. aeruginosa* ha sido el agente etiológico del 7 al 18% de todos los episodios de sepsis por bacilos gram negativos. La mortalidad de la sepsis por *P. aeruginosa* varía del 37 al 77% mientras que en el caso de todos los BGN es del 25 al 55%. En todas las series descritas a excepción de una, la mortalidad por *P. aeruginosa* superó a la del total de BGN en un 10 a un 37%.

En una reciente publicación sobre bacteriemias extrahospitalarias en un hospital de Asturias, de un total de 333 episodios tan solo 4 (1%) se debieron a *P. aeruginosa* si bien la mortalidad fue la más elevada de entre todas las bacterias (50%) (317). Los mismos autores en un estudio publicado simultáneamente sobre las bacteriemias nosocomiales comprueban que de un total de 497 episodios de bacteriemia, 55 (10%) se deben a *P. aeruginosa*, es decir, 10 veces más frecuente que las extrahospitalarias y la mortalidad continua siendo la más elevada de todas las bacterias (37%) (318).

Se calcula que entre un 2,5 y un 10% de las bacteriemias por BGN pueden ser recurrentes (319,320). Suelen ser recurrencias a partir de focos urinarios y los gérmenes más frecuentes son: *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

TABLA VII. Pseudomonas aeruginosa como causa de sepsis por BGN:
resumen de 13 estudios llevados a cabo entre 1934 y 1983

<u>Años.</u>	<u>Total episodios</u> <u>(mortalidad) *</u>	<u>Porcentaje debido a</u> <u>P. aeruginosa</u> <u>(mortalidad)</u>	<u>N.de referencia</u>
1934-39	59 (..)	1 (..)	321
1951-58	173 (42)	18 (69)	246
1955-59	113 (31)	17 (68)	310
1955-67	398 (52)	14 (77)	320
1958-66	860 (51)	12 (66)	290
1961-62	100 (55)	10 (44)	322
1962-68	218 (33)	13 (43)	323
1963-64	100 (45)	7 (57)	311
1965-74	612 (25)	10 (37)	300
1967-69	149 (25)	14 (57)	289
1968-74	629 (38)	12 (69)	324
1974-75	82 (29)	15 (42)	325
1959-83	---	540 (77)	165

* La mortalidad se expresa en porcentajes.

4.11.2. BACTERIEMIAS POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

La primera gran revisión de sepsis por *Pseudomonas* en un hospital general fue publicado por el Johns Hopkins Hospital de Baltimore (326) en el que se recogieron 91 episodios desde 1940 a 1959. La frecuencia de sepsis por *Pseudomonas* se dobló en la

segunda década del estudio. Un importante porcentaje de casos se trataba de pacientes pediátricos (18 prematuros y 27 niños con severas enfermedades congénitas o adquiridas). Veintiocho pacientes padecían un linfoma o leucemia; 18 eran adultos con enfermedades crónicas. En 68 pacientes *P. aeruginosa* fue aislada de la sangre de los pacientes en vida. La mortalidad general fue del 80%. En 27 de los 28 episodios en paciente leucémicos llevaron finalmente al paciente al "exitus letalis". Once de los 18 prematuros y 8 de los adultos se recuperaron. De los 59 pacientes que ya recibían antibióticos cuando desarrollaron la sepsis, solo 14 se recuperaron. Cuatro pacientes sufrieron una bacteriemia transitoria y se recuperaron sin tratamiento antibiótico.

Entre 1972 y 1974, en el Shands Teaching Hospital (Gainesville, Florida) se recopilaron un total de 108 episodios de sepsis por *Pseudomonas* en un total de 97 pacientes (297). El 84% de las infecciones fueron intrahospitalarias, y el 85% ocurrieron en pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previamente. El 17% de los pacientes estaban afebriles al inicio de la infección, 26% presentaron ictericia, 10% coagulación intravascular diseminada y 3% un ectima gangrenoso. En 32 pacientes la bacteriemia fue polimicrobiana. En 30 pacientes se detectó un shock séptico el cual estuvo relacionado con un excepcional mal pronóstico. La mortalidad general fue del 70%. La sepsis fue la causa inmediata de muerte en el 49% de pacientes (sepsis fulminante o shock poco después de aislar el organismo),

y en el 61% el "exitus" se produjo dentro de las 24 primeras horas en que se detectó la bacteriemia. La mortalidad fue del 68% en los 12 niños, 92% en los 14 con tumores sólidos, 68% en los 21 pacientes con neoplasias hematológicas, 71% en los 21 con enfermedades crónicas y el 66% de los 32 pacientes con alguna enfermedad subyacente aguda y curable. Las bacteriemias originadas en el tracto respiratorio tuvieron una mortalidad del 91%, por el 42 y 45% de las originadas en la piel y tracto urinario respectivamente. Los autores concluyen que el tratamiento antibiótico adecuado no fue más efectivo que el inadecuado. Otras observaciones en discordancia con el resto de series sobre bacteriemia por *Pseudomonas* son: la leucopenia y la neutropenia no empeoraban el pronóstico así como que algunas de las infecciones con bacterias plurirresistentes tenían un mejor pronóstico.

Entre 1972 y 1975 se recogieron un total de 75 casos de bacteriemia por *P. aeruginosa* en dos hospitales de Albany (New York) (327). Hubo 15 casos de bacteriemia polimicrobiana y el foco de infección más común fue el tracto urinario. Se detectó hipotensión en el 52% de los pacientes si bien no siempre fue atribuida a la infección. Solo 2 pacientes presentaron una coagulación intravascular diseminada y uno presentó un ectima gangrenoso. La mortalidad general fue del 63% si bien no todos los pacientes fallecieron de su infección. La mortalidad fue del 31% dentro de las 36 primeras horas después del inicio de la infección. Se estudiaron varios factores con el fin de dilucidar

su posible carácter pronóstico. La mortalidad fue del 85% en los 25 pacientes neoplásicos, y los 8 pacientes leucémicos fallecieron debido a la infección. Si el origen de la bacteriemia era el tracto urinario la mortalidad era del 57% y si lo era el tracto respiratorio se elevaba al 87%. El 90% de los pacientes leucopénicos fallecieron por solo el 60% de los restantes. La mortalidad fue del 80% entre los 36 pacientes con niveles anormales de creatinina sérica (superior a 1,2 mg / dl) por solo el 40% de los que tenían una función renal normal. De los 19 pacientes con una placa de tórax normal, el 26% fallecieron por el 74% de los 46 con placa de tórax alterada. De los 51 pacientes que recibieron antibióticos adecuados fallecieron el 62% por solo el 38% de los 24 que recibieron tratamiento antibiótico incorrecto. Esta mayor mortalidad en los pacientes con tratamiento adecuado sería consecuencia de la mayor severidad de sus enfermedades de base.

Dado que *P. aeruginosa* puede crecer en gran variedad de fluidos, no es sorprendente que este organismo pueda causar infecciones e incluso epidemias a partir de los líquidos utilizados en diálisis (24,328,329). En los últimos años la diálisis peritoneal ambulatoria ha adquirido una amplia difusión como forma de tratamiento; la peritonitis por *P. aeruginosa* es una de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y, además del tratamiento antibiótico, suele ser necesario extraer el catéter de Tenckhoff para obtener la curación (329).

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en una unidad de

quemados se recopilaron todos los episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* durante 25 años (1959-83) en un total de 5882 pacientes (165). Algún episodio de bacteriemia por *P. aeruginosa* se detectó en 540 pacientes; la media de superficie corporal quemada era del 54,2% frente al 33,8% de la población total. La mortalidad fue del 77%.

Probablemente la serie mas amplia de bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* publicada hasta la fecha sea la de GP Bodey et al. aparecida a finales de 1985 (330). Sin embargo se trata de una serie retrospectiva que analiza un total de 410 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* en pacientes neoplásicos e intenta definir unos factores pronósticos según un análisis univariado. Comprueban que las neoplasias hematológicas son mucho mas predisponentes (fundamentalmente las leucemias) que las neoplasias sólidas; tan solo dos casos muestran signos de coagulación intravascular diseminada (CID) y en 9 se observó un ectima gangrenoso. El 33% presentaron signos de shock y en el 32% el foco era de origen pulmonar. De acuerdo con el análisis univariado identifican como factores de mal pronóstico el tratamiento antibiótico inadecuado, la presencia de shock séptico, la persistencia de neutropenia y el origen pulmonar de la bacteriemia.

En otra serie Española publicada recientemente se estudian clínicamente 73 episodios de bacteriemia por *Pseudomonas* (331). En esta serie el foco infeccioso mas frecuente fue el de origen desconocido (50%) y el de catéteres endovasculares. La mortalidad

fue del 40%, si bien es llamativo que se trata de una serie con pacientes con una patología de base poco severa (enolismo crónico, diabetes mellitus,... mientras que pacientes neoplásicos tan solo son el 9%). *P. aeruginosa* fue sensible a la amikacina en el 93% de cepas. La prevalencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* fue de 2,2 episodios por mil ingresos hospitalarios. Simultáneamente apareció en la literatura otra publicación sobre bacteriemias por *P. aeruginosa* de otro hospital español (332). Se trata de un estudio sobre 56 bacteriemias por *P. aeruginosa* en pacientes hematológicos neutropénicos durante un periodo de 10 años (suponen el 17% de bacteriemias en estos pacientes). La mayoría eran leucemias agudas y el foco infeccioso más frecuente fue el pulmón (34%), el foco perineal (25%) mientras que de origen desconocido tan solo lo fueron el 9%. En un 16% se detectó un shock séptico y en un tercio de los casos la bacteriemia fue polimicrobiana. Las características mas determinantes del curso de la bacteriemia aisladas en el análisis multivariante de factores pronósticos, según el orden de entrada en la ecuación de regresión, fueron: focalidad perineal, edad, cifra de neutrófilos, sexo, lugar de adquisición y foco orofaríngeo. A excepción de la cifra de neutrófilos estos resultados difieren sustancialmente a los de esta tesis.

Recientemente, en 1988, nuestro Grupo de Trabajo sobre estudio de las infecciones en el Hospital Clinic, publicó los resultados del análisis uni y multivariado de los factores pronósticos de una serie de 133 bacteriemias por *P. aeruginosa* consecutivas

(333). *P. aeruginosa* representó el 13,6% de todas las sepsis nosocomiales y el 25,6% de las bacteriemias por BGN. La incidencia fue de 1,8 episodios por mil ingresos hospitalarios y el 85% fueron de origen nosocomial. El foco infeccioso mas frecuentemente detectado era el pulmonar, que por otra parte fue el que se asoció con una mayor mortalidad. Prácticamente todos los pacientes tenían alguna pátología de base siendo las mas frecuentes las neoplasias de tipo hematológico (leucemias y linfomas). Los antibióticos que mostraron una mayor eficacia ante las cepas aisladas fueron amikacina, ceftazidima y piperacilina. Mediante análisis multivariado se seleccionaron 4 factores independientes con valor de mal pronóstico: la presencia de shock séptico, cifra de granulocitos inferior a $500 / \text{mm}^3$, presencia de metástasis séptica y tratamiento inapropiado. Se termina concluyendo que tan solo un factor puede ser modificado por el personal médico que es el tratamiento, por lo que los esfuerzos deberán encaminarse a instaurar un tratamiento precoz con los antibióticos mas adecuados en función de los patrones de sensibilidad de cada hospital (Ej. granulopénico con fiebre), prevenir el desarrollo de estas infecciones en pacientes susceptibles (Ej. evitar manipulaciones innecesarias o estancias hospitalarias prolongadas prolongadas a granulopénicos), así como desarrollar otras medidas terapéuticas para estas infecciones (Ej. inmunoterapia). Tambien en 1988 otro grupo Español publicó su experiencia sobre bacteriemias por *P. aeruginosa* (334). De un total de 51 casos comprueban que la mayoría son

intrahospitalarios, la mortalidad general fue del 45% e identifican como factores de mal pronóstico el tratamiento inadecuado, la enfermedad de base rápidamente fatal y el foco pulmonar; no obstante este estudio solo utilizó técnicas estadísticas univariadas y el número total de casos es relativamente corto.

Tanto la frecuencia como el pronóstico de la bacteriemia por *Pseudomonas* viene determinado por la enfermedad de base del paciente. En la tabla VIII aparece el resumen de 4 estudios que ilustran esta afirmación. *P. aeruginosa* fue el agente etiológico del 9% de episodios de sepsis por BGN en pacientes con una enfermedad de base con buen pronóstico, mientras que lo fue en el 14% si la enfermedad de base se consideraba de pronóstico intermedio y el 23% si la enfermedad era de mal pronóstico. La mortalidad de la sepsis se correlacionaba con la severidad de la enfermedad de base. La mortalidad de la sepsis por *Pseudomonas* fue similar a la de otros tipos de BGN excepto en los pacientes con una enfermedad de base con pronóstico intermedio. Los pacientes con una enfermedad de base grave tenían una mayor mortalidad mientras que los que tenían una enfermedad de base no grave tenían una menor mortalidad al margen del agente infeccioso.

Tabla VIII. Relación entre la mortalidad de las sepsis por BGN y el pronóstico de la enfermedad de base.

<u>Años, tipo de infección</u>	<u>N. de pacientes y (mortalidad) *</u>			<u>Ref.</u>
	<u>Pronóstico de la enf. de base</u>			
	<u>Bueno</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Malo</u>	
<u>1951-58</u>				
Pseudomonas	8 (13)	14 (70)	10 (100)	290
Otros BGN	77 (10)	51 (63)	13 (85)	
<u>1958-66</u>				
Pseudomonas	25 (24)	44 (80)	31 (81)	246
Otros BGN	298 (23)	311 (59)	118 (89)	
<u>1965-68</u>				
Pseudomonas	14 (50)	22 (77)	7 (88)	313
Otros BGN	116 (14)	45 (33)	12 (83)	
<u>1965-74</u>				
Pseudomonas	21 (19)	33 (45)	6 (50)	300
Otros BGN	241 (15)	274 (30)	37 (38)	

* La mortalidad se expresa en porcentajes.

Es difícil obtener muchas conclusiones generales de estos diferentes estudios debido a la diversidad de pacientes, diferentes planteamientos terapéuticos y diferentes formas de presentar los datos. En todo caso, parece claro que la bacteriemia por *Pseudomonas* es una entidad rápidamente fatal si no se instaura precozmente tratamiento antibiótico adecuado. Su incidencia está en aumento en la mayoría de hospitales (335). El único hallazgo clínico típico de esta infección es el ectima gangrenoso, si bien ocurre muy infrecuentemente en la mayoría de series. Una técnica no ampliamente difundida para el diagnóstico de las infecciones por *Pseudomonas* es la detección de anticuerpos

séricos específicos que son positivos en aproximadamente el 50% de las infecciones. Si bien el análisis serológico no suele ser útil en los casos claros de infecciones por *Pseudomonas*, en los casos dudosos puede ser un test confirmatorio en aproximadamente un tercio de los casos (86). Algunas técnicas de detección de anticuerpos frente a exoproteínas (exotoxina A, elastasa, proteasa alcalina y fosfolipasa) como es el enzimoimmunoanálisis (ELISA), han mostrado ser útiles en el diagnóstico de infecciones profundas por *Pseudomonas* como son osteitis, bacteriemias y neumonías (87), y además pueden usarse para monitorizar el curso del tratamiento de estas infecciones. La ictericia y coagulación intravascular diseminada no son hallazgos constantes. Afecta fundamentalmente a pacientes debilitados e inmunodeprimidos; (en todo caso, en los últimos años ha aparecido una nueva entidad caracterizada por una inmunodeficiencia celular muy severa como es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el que los pocos estudios preliminares que hay al respecto no le atribuyen una mayor incidencia de infecciones bacteriémicas por BGN ni *Pseudomonas* en particular (336), suele adquirirse en el hospital, con frecuencia por pacientes que ya reciben antibióticos. No es raro que otros gérmenes se aislen de la sangre de estos pacientes concomitantemente. La mortalidad se correlaciona con la severidad de la enfermedad de base. En los pacientes leucopénicos, con déficit de inmunoglobulinas y fallo renal la bacteriemia por *Pseudomonas* tiene un especial mal pronóstico. La mortalidad es especialmente alta cuando hay

participación pulmonar concomitante o se acompaña de shock séptico. Finalmente, el empleo de corticoides no parece desempeñar un papel beneficioso.

4.11.3. BACTERIEMIAS POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN NEOPLASICOS.

Uno de los primeros estudios sobre sepsis por *P. aeruginosa* fue llevado a cabo entre 1954 y 1957, con 23 pacientes tratados en el National Institutes of Health (151). Se trata de un estudio sobre Hospital General y de los 23 casos 21 eran neoplásicos y de ellos 13 eran leucemias agudas. En el 39% de casos aparecieron lesiones cutáneas asociadas a la sepsis como son el ectima gangrenoso, lesiones hemorrágicas y lesiones vesiculares. El 77% de los pacientes ya recibían antibióticos en el momento de la sepsis y la supervivencia media desde que se practicó el primer hemocultivo fue de 4 días; tan solo un paciente sobrevivió.

Desde este estudio, se han publicado varias revisiones de sepsis por *Pseudomonas* en pacientes neoplásicos. Entre 1965 y 1968, se contabilizaron 67 episodios de sepsis por *Pseudomonas* en pacientes neoplásicos en el M. D. Anderson Hospital de Houston (37). Quince pacientes sufrían una neoplasia diseminada, 34 una leucemia aguda y el resto otros tipos de neoplasias hematológicas. El germen se aisló de la sangre en el transcurso de las primeras 24 horas desde el inicio de la fiebre en el 49% de pacientes y en el 75% dentro de los 3 primeros días. La temperatura máxima superó los 101 grados Fahrenheit en el 97% de pacientes. La mayoría de pacientes estaban neutropénicos; el 70%

tenían un recuento total de neutrófilos por debajo de $500 / \text{mm}^3$, y 37% por debajo de $100 / \text{mm}^3$. El 16% fallecieron dentro de las primeras 12 horas y el 33% dentro de las primeras 24 horas desde que *P. aeruginosa* fue aislada de la sangre. Tan solo se recuperaron el 21%. De los 46 pacientes que recibieron polimixina, el 24% sobrevivieron; tan solo el 14% de los 21 pacientes que no recibieron ninguna droga antipseudomonas sobrevivieron. Los corticosteroides tuvieron un efecto adverso en el pronóstico. Tan solo el 8% de los pacientes que recibieron ese tratamiento sobrevivieron, mientras que el 37% de los 30 que no lo recibieron sobrevivieron.

Entre 1970 y 1972, *P. aeruginosa* fue la causa del 28% de todas las sepsis del Baltimore Cancer Research Center (337). Este organismo produjo el 36% de los casos de sepsis en los pacientes con leucemia aguda, el 28% en los linfomas, y tan solo el 13% en los pacientes con una neoplasia sólida. Veintiocho de los 48 pacientes afectados de una leucemia mieloide aguda estaban colonizados por *P. aeruginosa*, y 19 (68%) de estos 28 pacientes desarrollaron una sepsis. Sin embargo, de los 42 pacientes que estaban colonizados por *Klebsilla sp.*, solo 6 (14%) desarrollaron una sepsis. Entre los pacientes colonizados, el principal factor predisponente para presentar una sepsis por *P. aeruginosa* fue la neutropenia; ningún paciente con neutrófilos superiores a $1000 / \text{mm}^3$ desarrolló una sepsis, pero si el 44% de los pacientes neutropénicos.

En el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York) se

recogieron un total de 50 episodios de sepsis por *Pseudomonas* (representando el 25% de las bacteriemias por BGN) en pacientes neoplásicos durante 1967-68, y 52 durante 1971-72 (338,339). Treinta y cinco pacientes tenían una leucemia aguda y otros 30 un linfoma. Noventa y dos de las 102 infecciones fueron intrahospitalarias. Solo 2 de los 50 pacientes de la primera serie presentaron un ectima gangrenoso. La mortalidad fue del 78% en la primera serie y del 69% en la segunda. En la primera serie, 21 pacientes (42%) murieron dentro de las primeras 24 horas despues de que empezara la infección. En ambas series la supervivencia estuvo en relación directa con la cifra de leucocitos circulantes del paciente. Tan solo el 15% de los 39 pacientes con menos de 1000 leucocitos / mm^3 sobrevivieron; por el contrario, el 22% de los 37 pacientes con 1000-10000 leucocitos / mm^3 y el 50% de los 26 pacientes con mas de 10000 leucocitos / mm^3 sobrevivieron. En la primera serie, sobrevivieron el 33% de los 30 pacientes que recibieron antibióticos adecuados, por solo el 5% de los que no recibieron antibióticos o los recibieron de forma inadecuada. En la segunda serie, sobrevivieron el 24% de los 42 pacientes que recibieron antibióticos y el 10% de los que no recibieron. Seis de los 22 pacientes que recibieron gentamicina sobrevivieron, así como 7 de los 20 que recibieron gentamicina y carbenicilina. En cuanto al tratamiento corticoideo, sobrevivieron el 15% de los que lo recibieron y el 45% de los que no lo recibieron. En la segunda serie, la supervivencia se correlacionó con la concentración

sérica de inmunoglobulinas. Ninguno de los 8 pacientes con niveles de IgG por debajo de 500 mg / dl, al igual que el 38% de los 29 pacientes con niveles entre 500-1500 mg / dl y el 50% de los 10 pacientes con niveles de mas de 1500 mg /dl sobrevivieron. El 22% de los 23 pacientes con niveles de IgM inferiores a 50 mg /dl y el 46% de los 24 pacientes con niveles superiores a 50 mg / dl sobrevivieron. Los niveles de inmunoglobulinas séricas de 4 pacientes no fueron determinados. Los focos infecciosos más frecuentes fueron: piel y partes blandas (30%), vías urinarias (26%) y pulmón (22%). En definitiva, la presencia de leucopenia severa y de bajos niveles de inmunoglobulinas se identificaron como factores de mal pronóstico en este tipo de bacteriemia.

En consecuencia, las neoplasias supondrán un terreno abonado para el desarrollo de gran número de infecciones víricas, parasitarias, fúngicas y bacterianas, entre las que están las causadas por *P. aeruginosa* sobretodo entre las neoplasias hematológicas y fundamentalmente leucemias. La severidad de todo proceso infeccioso depende de la virulencia del germen, del número de gérmenes infectantes y de las defensas del huesped. En las leucemias, y fundamentalmente en los frecuentes periodos de neutropenia y minusvalia leucocitarias por los que atraviesan estos pacientes, la inmunidad humoral del huesped es muy precaria, son pacientes con frecuencia sometidos a exploraciones agresivas y a largas estancias hospitalarias, por lo que ciertos gérmenes como *P. aeruginosa* con gran facilidad infectan estos pacientes dando lugar a cuadros de una gran morbi-mortalidad

(340).

5. INFECCIONES EXPERIMENTALES POR PSEUDOMONAS.

Los resultados obtenidos a partir de estudios en animales no pueden ser totalmente extrapolables al hombre; no obstante, estos estudios han aportado información sobre la patogénesis y tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas*. Dado que *P. aeruginosa* es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos, muchos experimentos han sido llevados a cabo en animales neutropénicos (341-343). La mayoría de estos estudios intentan analizar la eficacia terapéutica de los antibióticos y de las transfusiones de granulocitos (344).

Se desarrolló un modelo de bacteriemia fatal en inmunosupresión mediante la instilación de *P. aeruginosa* en el saco conjuntival del conejo agranulocitósico (129). Las infecciones por *Pseudomonas* se han estudiado en una serie de animales con una neutropenia inducida por drogas como son: perros, monos, ratones y ratas (341,343,345,346).

En un estudio sobre animales granulopénicos se comprobó que al administrar dosis crecientes de *Pseudomonas*, la posibilidad de sobrevivir estaba en relación con la dosis de granulocitos transfundidos (347). Igualmente, en un modelo de neumonía en perros leucopénicos, se comprobó que la transfusión de granulocitos junto al tratamiento con gentamicina tuvo un resultado superior que la gentamicina sola, la carbenicilina sola, una combinación de ambos, o la no administración de antibióticos o granulocitos (348). Se han efectuado otros

estudios también sobre animales granulopénicos para valorar la eficacia de la combinación de la inmunización activa y pasiva en cuanto a prevenir las infecciones por *P. aeruginosa* (349). En este estudio los autores comprueban un aumento de la supervivencia en los animales inmunizados frente a los no inmunizados.

Se ha podido demostrar la sinergia antibiótica "in vivo" en varios estudios. La inyección de *P. aeruginosa* en ratas llevaba a la muerte del animal si no era tratado con antibióticos o solo recibía gentamicina, tobramicina o carbenicilina; mientras que si recibía carbenicilina y un aminoglicósido sobrevivían (350). La administración antibiótica debía ser muy precoz (antes de las 2 horas), puesto que si se demoraba no se obtenía esta sinergia "in vivo" (351).

La patogénesis y mortalidad de la neumonía por *Pseudomonas* en el cobaya está en relación con el número y función de los leucocitos circulantes (352). La instilación endotraqueal de *Pseudomonas* en el cobaya le conduce a la muerte en 3-4 horas si solo recibe un betalactámico o suero salino; no obstante, si recibe un aminoglicósido (gentamicina o tobramicina) la supervivencia se eleva al 39 y 67% respectivamente. En este caso, el añadir carbenicilina o ticarcilina no aumentó la supervivencia.

El modelo de endocarditis en el conejo es un modelo aceptado para el estudio de esta enfermedad. Archer y Fekerty (353) estudiaron varias pautas de tratamiento para las endocarditis por

Pseudomonas del lado izquierdo cardiaco. Obtuvieron buenos resultados con altas dosis de gentamicina o con una combinación de gentamicina y carbenicilina. También demostraron que el tratamiento durante 2 semanas prevenía la aparición de recidivas, y que el éxito terapéutico estaba asociado al uso de una combinación sinérgica, a un elevado pico sérico de los títulos bactericidas y a una alta concentración sérica de gentamicina.

Van Wingerden y colaboradores (354) desarrollaron un modelo de osteomielitis por *Pseudomonas* en conejos. La infección no será tan severa como la producida en animales leucopénicos. La combinación de carbenicilina y sisomicina fue la más efectiva tanto para erradicar las bacterias viables del hueso como para evitar la formación de un sequestro óseo. En otro estudio de aparición reciente, se analiza la utilidad de fosfomicina en el tratamiento de osteomielitis crónicas experimentales en ratas por *P. aeruginosa* (355); a la vista de los resultados aceptables se apunta la posibilidad de este tratamiento en este tipo de infecciones en el hombre.

P. aeruginosa es una causa frecuente de queratitis bacteriana por lo que se han desarrollado varios modelos animales para estudiar este problema (356,357). El tratamiento más efectivo consistiría en aminoglicósidos tópicos de forma precoz. Otras combinaciones y el uso de antibióticos parenterales no demostraron ser más eficaces.

En conclusión, una serie de principios generales pueden derivarse de la experiencia obtenida con infecciones

experimentales por *Pseudomonas*. En animales neutropénicos, es crítica la instauración precoz del tratamiento antibiótico. Las transfusiones de granulocitos son útiles en el tratamiento de estas infecciones siempre que el número de granulocitos transfundido sea adecuado y se asocie a un tratamiento antibiótico apropiado. Los más altos porcentajes de supervivencia se obtienen con el uso de un betalactámico y un aminoglicósido. El tratamiento con una sola droga puede conducir al desarrollo de resistencia bacteriana. En las endocarditis, altas dosis de aminoglicósido más un betalactámico durante al menos dos semanas es la mejor opción para esterilizar las vegetaciones cardiacas y prevenir las recidivas. El tratamiento combinado durante periodos largos de tiempo es la mejor opción para la osteomielitis. Muchos de estos principios en animales han podido comprobarse que son útiles y aplicables al hombre.

6. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR PSEUDOMONAS.

6.1. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.

Durante muchos años, no había tratamiento efectivo para las infecciones por *Pseudomonas*. Algunas cepas eran susceptibles a la oxitetraciclina y kanamicina "in vitro", si bien estas drogas tenían un mínimo efecto en las infecciones graves. Hubieron casos esporádicos de infecciones graves por *Pseudomonas* como son bacteriemias y meningitis que se solucionaban sin tratamiento; no obstante, en la mayoría de ocasiones la evolución inevitable era hacia la muerte. En 1947 Stanley publicó un porcentaje del 45% de

recuperación de meningitis por *Pseudomonas* tratadas solamente con sulfamidas (4).

6.1.1. SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA DE *P. AERUGINOSA* A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS.

Algunos autores han sugerido que la alta resistencia general de este organismo a los antibióticos estaría en relación a la baja permeabilidad de su membrana externa en general (358) o de las porinas que contiene. Se piensa que las porinas de *P. aeruginosa* son menos funcionales que las de la mayoría de bacilos gram negativos (359).

Los mecanismos involucrados en la susceptibilidad y resistencia de *P. aeruginosa* a los agentes antimicrobianos son varios. Para los fármacos betalactámicos la susceptibilidad del organismo dependerá de la penetración por la membrana externa, la unión a las proteínas dianas y la ausencia significativa de betalactamasas. La susceptibilidad a los aminoglicósidos se basa en la permeabilidad de la membrana junto al transporte y unión específica a la subunidad ribosomal 30S (donde los aminoglicósidos actúan como antimicrobianos). La actividad antipseudomónica de las polimixinas está en relación a su capacidad de unirse a los fosfolípidos de membrana con la subsiguiente ruptura de la misma; y la actividad de las tetraciclinas y eritromicina (que son pH dependientes), dependerá de su capacidad en afectar la síntesis proteica (subunidad 30S y 50S ribosomal respectivamente) (360).

Los mecanismos de resistencia a los betalactámicos está

mediado por betalactamasas, enzimas que hidrolizan a los antibióticos betalactámicos; en este sentido los enzimas V y Id son especialmente importantes en *P. aeruginosa*. Otros hipotéticos mecanismos de resistencia se refieren al aumento del efecto barrera por disminución de la permeabilidad a los antibióticos, insensibilidad de los órganos diana (PBP), disminución de la unión a estos órganos o el fenómeno de "atrapamiento" de antibiótico en el espacio periplásmico (361).

Los mecanismos relacionados con la resistencia a los aminoglicósidos son: disminución en la unión a la proteína S₁₂, disminución del transporte activo y modificaciones mediadas por enzimas en su unión a los ribosomas (362,363). Por otro lado, los factores responsables de las resistencias a las tetraciclinas y eritromocina no son bien conocidos. La frecuente aparición de resistencias en el curso de monoterapias con betalactámicos en infecciones por *P. aeruginosa* son de especial importancia por el hecho de que suelen ser resistencias de tipo genético que afecta por igual no solo al antibiótico desencadenante sino a casi todos los betalactámicos (364).

6.1.2. POLIMIXINA B Y COLISTINA.

La polimixina B y la colistina fueron los primeros antibióticos introducidos en práctica médica que tenían un actividad antipseudomonas sustancial. La mayoría de cepas de *P. aeruginosa* eran inhibidas "in vitro" por bajas concentraciones de estos antibióticos (37). Desafortunadamente, su eficacia terapéutica no estaba en relación con su actividad "in vitro". En

una revisión de 91 casos de bacteriemia por *Pseudomonas*, Curtin et al. publicaron que la infección se curaba solamente en 5 de los 12 pacientes que recibieron polimixina (326). Las polimixinas tuvieron poco efecto beneficioso en el tratamiento de las bacteriemias por *Pseudomonas* en pacientes con cáncer. Solo el 24% de 46 pacientes que recibieron esta droga se recuperaron por el 14% de los 21 pacientes que no recibieron tratamiento antipseudomonas (37). Un tercio de los pacientes de esta serie ya estaba recibiendo polimixina cuando se aisló *P. aeruginosa* de su sangre. En los pacientes con quemaduras graves, la mortalidad debida a sepsis por *Pseudomonas* a partir de las heridas fue del 62-93% durante el tiempo en que solo era disponible las polimixinas (326).

6.1.3. AMINOGLICOSIDOS.

Hasta 1963, tan solo la polimixina B y la colistina se consideraban como antibióticos de elección frente a *P. aeruginosa*. A partir de 1963 fueron introducidos en la práctica médica aminoglicósidos activos frente a este organismo (360,365). La gentamicina fue el primer antibiótico con actividad importante frente a *P. aeruginosa*. Cuando fue introducida, la mayoría de cepas aisladas eran muy sensibles "in vitro" a la gentamicina. En muchos artículos se comprobó la eficacia de esta droga tanto para las simples como para las infecciones por *Pseudomonas* complejas. No obstante, ciertas limitaciones al respecto aparecieron conforme se fue adquiriendo mayor experiencia. Jackson y Riff publicaron un porcentaje de curación de solo el 29% entre 21

pacientes con sepsis por *Pseudomonas* (366). La erradicación del germen y la curación dependían del pico sérico de la droga, aunque incluso con concentraciones adecuadas la sepsis podía ser mortal en pacientes con enfermedad de base "rápidamente fatal". Bodey et al. demostraron que en pacientes con cáncer el porcentaje de curación de la infección con gentamicina estaba en relación directa con la cantidad de neutrófilos al inicio de la infección (367); la curación en infecciones por BGN era del 79% en los pacientes con un número de neutrófilos adecuados ($> 1000/\text{mm}^3$) pero solo del 23% en los que tenían una severa leucopenia ($< 100/\text{mm}^3$). La respuesta también estaba en relación a los cambios en el número de neutrófilos durante el curso de la infección; la curación fue del 74% en los pacientes cuyos neutrófilos aumentaban durante la infección pero solo del 31% en los que disminuían.

Varias propiedades de la gentamicina han limitado su uso como agente único en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas*. Han ido apareciendo cepas resistentes a esta droga, gentamicina penetra débilmente en algunos tejidos; así, la detección de concentraciones mínimas en el esputo explican probablemente la poca eficacia de esta droga en el tratamiento de neumonías por *Pseudomonas*. El pus inactiva a la gentamicina "in vitro"; por lo tanto, en el tratamiento de los abscesos sigue siendo importante el drenaje de los mismos. La dosis de gentamicina para infecciones graves deberá ser elevada (5mg/Kg/día) e incluso mayor en los casos de endocarditis (368);

no obstante, la posible toxicidad sobre el VIII par craneal así como la toxicidad renal impiden en ocasiones que puedan administrarse estas dosis tan elevadas.

Posteriormente a la gentamicina otros aminoglicósidos han sido introducidos en la práctica médica. Los resultados de la actividad "in vitro" de éstos frente a *P. aeruginosa* se resume en la tabla IX. En la mayoría de estudios la tobramicina suele ser más efectiva que la gentamicina, si bien las cepas resistentes a gentamicina suelen serlo también a tobramicina. En un análisis de un Hospital General tan solo el 19% de cepas resistentes a gentamicina eran sensibles a tobramicina (369).

TABLA IX. ACTIVIDAD IN VITRO DE LOS AMINOGLICOSIDOS FRENTE A PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

ANTIBIOTICO.	No DE CEPAS	MIC ₅₀ *	MIC ₉₀ &
Gentamicina	899	2	32
Tobramicina	934	1	6
Amikacina	1542	2	32
Sisomicina	231	6	128
Netilmicina	124	4	64
Fortimicina	983	16	128
Kanamicina	325	50	100
Dibekacina	247	2	4
Fosfomicina	71	12,5	100

Nota: Los datos son obtenidos de las referencias 370-375.

* La MIC₅₀ es la concentración más baja (en microgr./ml) que inhibe el crecimiento del 50% de todas las cepas testadas.

& la MIC₉₀ es la concentración más baja (en microgr./ml) que inhibe el crecimiento del 90% de las cepas testadas.

La mayoría de cepas fueron menos susceptibles a la amikacina que a la gentamicina o tobramicina, pero el uso de dosis más altas de amikacina elimina este problema.

Varios estudios prospectivos randomizados no han podido demostrar superioridad de un aminoglicósido sobre otro para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas* (376). La amikacina es activa frente a la mayoría de *P. aeruginosa* que son resistentes a

otros aminoglicósidos. En un Hospital General, el 79% de cepas resistentes a la gentamicina eran sensibles a la amikacina (369).

Después de la introducción de la gentamicina, muchos investigadores pensaron que no habría problema de resistencias con este antibiótico. La primera experiencia con cepas de *P. aeruginosa* resistentes a la gentamicina apareció en el servicio de quemados del Grady Memorial Hospital en 1968-69 (377). Desde 1964 se utilizaban soluciones de gentamicina tópica como profilaxis de la sepsis por *P. aeruginosa* a partir de las heridas de los quemados. Entre un 80 y un 90% de las cepas aisladas en 1964 eran sensibles a la gentamicina por solo el 20% en 1968 y el 9% en 1969. Estas cepas se aislaron a partir de tanques de agua, vertederos, jabón, toallas y las manos del personal pero tan solo en el servicio de quemados. Cuando se suspendió el uso de gentamicina tópica, la incidencia de cepas resistentes descendió rápidamente al 5%.

Las cepas resistentes a la gentamicina varían enormemente entre un hospital y otro. A pesar del uso extenso de esta droga en el M. D. Anderson Hospital, tan solo el 6% de cepas son resistentes. En el Baltimore Cancer Research Center, ninguna de las 197 cepas de *P. aeruginosa* aisladas entre Octubre de 1969 y Marzo de 1971 fueron resistentes a la gentamicina (378). En Julio de 1970 esta institución inició una profilaxis oral con antibióticos que incluían gentamicina. Entre Abril y Diciembre de 1971, 8% de las 145 cepas aisladas eran resistentes a la gentamicina y en los primeros 6 meses de 1972 el 14% de 142

cepas. Entre 1974 y 1975, el 19% de cepas de *P. aeruginosa* fueron resistentes a la gentamicina en un Hospital General (369). Cuando se llevó a cabo este estudio no se usaba en ese hospital preparaciones orales o tópicas de gentamicina. En algunos hospitales la resistencia a la gentamicina es tan importante que la amikacina la ha sustituido en el uso rutinario (379).

La mayoría de las resistencias a los aminoglicósidos se debe a una modificación enzimática de las drogas por acetilación, adenilación o fosforilación. Estos enzimas pueden ser transmitidos a otras bacterias mediante plásmidos. La mayoría de enzimas que inactivan a la gentamicina también inactivan a la tobramicina de tal forma que suele haber resistencia cruzada entre estos dos antibióticos. Dado que la amikacina solo se ve alterada por un enzima encontrado en *P. aeruginosa*, la mayoría de cepas resistentes a otros aminoglicósidos son sensibles a la amikacina. La resistencia a los aminoglicósidos también puede deberse a disminución de la permeabilidad de la membrana, lo cual afectaría a todos los aminoglicósidos.

6.1.4. BETALACTAMICOS.

6.1.4.1. CARBENICILINA.

El descubrimiento de la actividad antipseudomónica de la carbenicilina supuso un gran avance en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas*. Las publicaciones iniciales aportaron datos contradictorios sobre la eficacia de este antibiótico debido a que algunos investigadores lo utilizaban a dosis bajas y además, debido a la relativa vida media corta del

fármaco, el tratamiento requiere una administración frecuente, especialmente en los neutropénicos. En un estudio de 59 infecciones por *Pseudomonas* en pacientes con cáncer, el porcentaje de respuesta a la carbenicilina fue del 75% en general y del 71% en los septicémicos (380). En este estudio el porcentaje de curación fue independiente al número de neutrófilos así como al hecho de si estos aumentaban o disminuían durante el tratamiento. En los posteriores 53 casos de infecciones por *Pseudomonas* en pacientes neoplásicos se les trató solamente con carbenicilina curando el 80% de los pacientes (381). En un conjunto de series que dan un total de 114 infecciones por *Pseudomonas*, 94 (82%) respondieron a la carbenicilina (382-385). Veintiocho (85%) de los 33 episodios de sepsis se curaron. Algunos de estos pacientes también recibieron gentamicina, pero normalmente la infección no había respondido a este antibiótico antes de que se empleara la carbenicilina. Es difícil conocer con certeza el impacto real de carbenicilina a partir de los datos de la literatura debido a la diversidad de las poblaciones estudiadas, los tipos de infecciones, los regímenes de dosificación, los métodos de evaluación y el uso de combinaciones antibióticas por parte de algunos investigadores.

Poco tiempo después de la introducción de carbenicilina se empezaron a publicar la aparición de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a esta droga en personas que la recibían. Lowbury et al. publicaron la aparición de cepas de *Pseudomonas* altamente resistentes a carbenicilina en una unidad de quemados en la que

se usaba esta droga frecuentemente (386). La resistencia era debida a una penicilinas transferible "in vitro" a otras cepas de *Pseudomonas* y *Enterobacteriaceae*. Este problema quedó localizado en el servicio de quemados y desapareció al no utilizar la droga. Algunos autores han publicado un incremento en la resistencia de cepas que persisten aislándose en el curso del tratamiento (387). En la mayoría de ocasiones la MIC aumentó unas 4 veces respecto a la inicial si bien esto no supuso un fallo terapéutico, y la cepa resistente desaparecía al eliminar el tratamiento. Otro factor que contribuyó a la rápida aparición de estas resistencias fueron errores en el test de sensibilidad por el método del disco. Algunos laboratorios no usaban técnicas standard y comunicaban falsos aumentos de resistencia a la carbenicilina. En un estudio con 234 cepas "resistentes" de *P. aeruginosa*, el 69% fueron sensibles al ser procesadas nuevamente (388).

6.1.4.2. TICARCILINA.

La ticarcilina es una penicilina antipseudomónica que es el doble de activa "in vitro" ante *P. aeruginosa* en relación a carbenicilina. No obstante, la mayoría de cepas que son resistentes a la carbenicilina lo son también a la ticarcilina. Si bien en ocasiones se ha utilizado sola en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*, la mayoría de ocasiones se ha administrado junto con un aminoglicósido por lo que su eficacia como droga única no ha sido evaluada extensamente. La ticarcilina curó 10 de 12 sepsis, 24 de 35 infecciones de partes blandas y 26

de 52 neumonías causadas por *P. aeruginosa* (R. Vann, comunicación personal). De una serie de 43 infecciones por *Pseudomonas* en pacientes neoplásicos, ticarcilina curó un 84%, incluyendo 7 de 11 sepsis (381).

TABLA X. ACTIVIDAD IN VITRO DE ANTIBIOTICOS BETALACTAMICOS
FRENTE A PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

ANTIBIOTICO	No DE CEPAS	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Carbenicilina	1956	85	100
Ticarcilina	1834	32	100
Azlocilina	1070	16	64
Piperacilina	1008	6	54
Mezlocilina	1180	34	128
Furazlocilina	164	4	24
Cefotaxima	1392	16	64
Cefoperazona	1267	6	25
Moxalactam	596	25	100
Ceftazidina	374	1	4
Ceftizoxima	370	50	100
Ceftriaxona	182	50	100
Cefsulodina	865	2	16
Cefmenoxima	158	16	64
Aztreonam	161	3,12	12,5
N- formimidoyl tienamicina	192	2	8

Nota: los datos son obtenidos de las referencias 385-396.

La respuesta general a la ticarcilina fue del 74% en un estudio de 94 infecciones por *Pseudomonas*, de las que 12 eran sepsis, 66 neumonías, 10 infecciones del tracto urinario y 6 de partes blandas (389). Once de las 12 sepsis respondieron. Aunque algunos pacientes recibieron aminoglicósido simultáneamente, los autores concluyen que ticarcilina sola era igualmente efectiva. Apareció hipocaliemia en un 3% de los pacientes. En un estudio randomizado en pacientes afectos de fibrosis quística, se comparó ticarcilina mas tobramicina versus carbenicilina mas gentamicina (262). La primera combinación fue más efectiva que la segunda. Aunque hay pocos estudios comparativos entre carbenicilina y ticarcilina, en la mayoría de hospitales se sustituyó la primera por la segunda debido a que puede administrarse a una dosis mas baja y con menor frecuencia.

El descubrimiento de una penicilina con actividad antipseudomónica aumentó el interés por obtener la síntesis de nuevas penicilinas y por lo tanto cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos con propiedades similares. Algunas penicilinas como la BL-P1654 y la pirbenicilina se abandonaron después de los primeros estudios clínicos. Hace aproximadamente 10 años fueron introducidas en Europa, Estados Unidos y Japón una serie de penicilinas como son la mezlocilina, azlocilina, piperacilina y apalcilina, todas ellas con una mayor actividad antipseudomonas que carbenicilina y ticarcilina (Tabla X). Las cefalosporinas de tercera generación también tienen una

sustancial mejor actividad frente a *Pseudomonas* que los últimos antibióticos, en especial ceftazidima. De igual forma, tiene interés cefsulodina puesto que su actividad frente a BGN se limita a *P. aeruginosa*.

6.1.4.3. UREIDOPENICILINAS.

6.1.4.3.1. AZLOCILINA.

Se trata de una acilureidopenicilina semisintética disponible en la forma de sal sódica. Su capacidad intrínseca supera a la de todas las carboxipenicilinas (ticarcilina, carbenicilina) en más de 8 veces (397). Es también activa frente a muchas cepas resistentes a la carbenicilina (397-399). In vitro, el 94% de las cepas de *P. aeruginosa* son inhibidas por azlocilina a la dosis de 25 microgrs. / ml (400). Su vida media es de 0,8 a 1,3 horas y se elimina vía renal (401). La dosis recomendada es de 240 mg/Kg y día repartido en 3 administraciones. No se han descrito efectos adversos importantes relacionados con la administración de este fármaco, tan solo ocasionalmente se ha descrito fenómenos de eosinofilia, moderada diarrea y erupciones cutáneas (278).

Es bastante efectiva en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* graves como son sepsis, neumonías, meningitis o infecciones urinarias (402-405); "in vitro" ha demostrado sinergia con amikacina (406), y también "in vivo" en infecciones en animales neutropénicos (407). En el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares de pacientes con fibrosis quística, no ha demostrado ser superior a ticarcilina (89) ni a tobramicina; es más, la aparición de cepas resistentes fue más frecuente con

azlocilina (408). Para el tratamiento de endocarditis por *Pseudomonas*, se comprobó que era mas efectivo ticarcilina mas un aminoglicósido que azlocilina (211), y en definitiva, siempre que se elija azlocilina para el tratamiento de una infección por *Pseudomonas* se debe añadir un aminoglicósido con el fin de obtener sinergia y evitar la aparición de resistencias bacterianas (409-410).

6.1.4.3.2. PIPERACILINA.

Se trata de una aminobenzilpenicilina con una cadena lateral que contiene un grupo ureido. Tiene un espectro de actividad antimicrobiana cualitativa pero no cuantitativamente similar a la carbenicilina (411,412). Es tan activa o en ocasiones mas, que azlocilina frente a *P. aeruginosa*. Al igual que el resto de ureidopenicilinas, es frecuente la aparición de resistencias por parte de *P. aeruginosa* debido a un aumento de síntesis de betalactamasas de origen cromosómico (413). La dosificación variará de 4 a 12 gramos via endovenosa, en función de la severidad de la infección, dividida en 4-6 administraciones al día (414). Se elimina fundamentalmente via renal. Los efectos indeseables son poco frecuentes y moderados, como reacciones de hipersensibilidad, y en ocasiones (al igual que las otras ureidopenicilinas) alteraciones de la coagulación por alteración del funcionalismo plaquetar (415-417).

Piperacilina ha demostrado ser útil en el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* (418), pero a pesar de ser superior "in vitro" a carbenicilina o ticarcilina, no ha demostrado una

clara superioridad a estos antibióticos en la práctica clínica (89). Ha sido útil en el tratamiento de exacerbaciones pulmonares de fibrosis quística (419), si bien la combinación de este antibiótico con un aminoglicósido siempre ha demostrado ser superior a la administración de piperacilina sola (420), o de lo contrario la aparición de cepas resistentes son muy frecuentes (421). En 1983, Reyes y Lerner (211), demostraron que la combinación de ticarcilina y tobramicina fue mas efectiva que piperacilina y tobramicina en el tratamiento de endocarditis por *P. aeruginosa*.

6.1.4.4. CEFALOSPORINAS.

6.1.4.4.1. CEFSULODINA.

Cefsulodina es una cefalosporina relativamente de reciente introducción que contiene un grupo piridinometil en posición 3 del anillo dihidrotiazínico junto a un grupo sulfónico en la cadena lateral acil (422). La actividad de cefsulodina, prácticamente está limitada a *P. aeruginosa* y a *Staphylococcus aureus* (423,424). Se trata de un antibiótico con una alta afinidad por las PBP de *P. aeruginosa* pero que se une muy débilmente a las de otras bacterias (425-428). Cefsulodina tiene la propiedad de atravesar fácilmente la pared externa de *P. aeruginosa* (422) y la mayoría de betalactamasas cromosómicas no la hidrolizan o lo hacen en muy pequeña cantidad (429,430). No obstante, es parcialmente destruida por las carbenicilinasas de *P. aeruginosa* que son enzimas mediadas por plásmidos (431). Este antibiótico inhibe el 50% de cepas de *P. aeruginosa* a

concentraciones de 2-4 microgrs./ mililitro (432-434); y actúa sinérgicamente con todos los aminoglicósidos frente al 20-80% de cepas de *P. aeruginosa* (430,435-438). Por otro lado, cefsulodina también puede actuar sinérgicamente cuando se asocia a otros antibióticos betalactámicos como son mezlocilina o azlocilina (437).

La cefsulodina, al igual que la mayoría de cefalosporinas, se elimina vía renal por lo que deberán ajustarse las dosis según el filtrado glomerular y tener en cuenta si el paciente está en diálisis (439). La cefoperazona se elimina vía biliar.

Al comparar la actividad de cefsulodina con la de otros betalactámicos antipseudomonas se comprueba que es de 10 a 20 veces más activo que carbenicilina, de 5 a 10 veces más activo que ticarcilina o mezlocilina y de 2 a 10 veces más activo que azlocilina o piperacilina. Presenta un nivel de actividad frente a *P. aeruginosa* superior que cefotaxima, cefoperazona o moxalactam. La actividad comparativa con ceftazidima es prácticamente similar, si bien este último antibiótico es más activo frente a las cepas productoras de carbenicilinas (422).

Existen bastantes estudios sobre la eficacia y seguridad de cefsulodina como monoterapia en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* de origen cutáneo (153), infecciones en quemados (170), infecciones del tracto urinario (277), osteomielitis (287) y en infecciones del tracto respiratorio bajo en pacientes con y sin fibrosis quística (248,260) demostrando en todos los casos una buena tolerancia y una eficacia igual o superior a los otros

fármacos utilizados de referencia (normalmente aminoglicósidos). Cefsulodina también ha sido utilizada en el tratamiento de otitis externa maligna (440); los pacientes fueron tratados durante 1 a 12 meses con cesulodina y 9 del total de 13 tuvieron un buen curso clínico. En función de la experiencia acumulada en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* con cefsulodina se llevó a cabo un estudio con 410 casos para intentar identificar los factores pronósticos en cuanto a la curación microbiológica, respuesta clínica y aparición de efectos adversos (441). El autor concluye como hecho más importante que los factores pronósticos en cuanto a la respuesta clínica son: el lugar de la infección, la presencia de más de un foco infeccioso, una presión diastólica baja antes del tratamiento y el tratamiento antibiótico previo.

6.1.4.4.2.2. CEFTAZIDIMA.

Se trata de una cefalosporina de tercera generación con una muy elevada actividad intrínseca frente a la mayoría de cepas de *P. aeruginosa* (296). Desde el punto de vista químico es una carboxipropilaminotiazol cefalosporina (422), que no contiene la cadena lateral N metiltiotetrazol implicada en alteraciones de la coagulación (442).

Verbist y Verhaegen demostraron que posiblemente sea la cefalosporina más activa frente a *P. aeruginosa* (443). En otro estudio sobre un total de 98 cepas de *P. aeruginosa*, los betalactámicos que demostraron ser más activos fueron ceftazidima, imipenem y cefsulodina (444). La mayoría de cepas de *P. maltophilia* son resistentes a ceftazidima (445).

Se ha descrito la aparición de cepas de *P. aeruginosa* resistentes durante el tratamiento con ceftazidima, pudiendo conducir en ocasiones al fallo terapéutico (446-449). La causa de estas resistencias en el caso de las ureidopenicilinas era el aumento en la producción de betalactamasas; no obstante, en la ceftazidima y cefsulodina este efecto es muy poco importante y parece ser que hay un segundo mecanismo mas importante en estos casos denominado de atrapamiento o "trapping", por el que el antibiótico quedaría atrapado en el espacio periplásmico sin poder unirse a las PBP3 que es donde debería actuar.

Se administra vía parenteral a unas dosis que oscilan entre 1 gramo a 6 gramos al día repartidos en 2-6 administraciones en función de la severidad de la infección (450-455). Se elimina fundamentalmente vía renal. Posee una buena biodisponibilidad alcanzando la mayoría de tejidos del organismo en concentraciones razonablemente aceptables para tratar infecciones; por ejemplo: peritoneo (456,457), pleura (458), esputo (459,460), próstata (461), bilis (462), humor acuoso (458), piel y partes blandas (463), hueso (464) y meninge fundamentalmente si están inflamadas (458,461). Como efectos adversos destaca: dolor local por la inyección intramuscular en su caso (465), ocasionales leucopenias (466), que pueden ser prolongadas (465), eosinofilia y discreto aumento de los enzimas hepáticos (448,467-469).

En los últimos años han proliferado enormemente los estudios clínicos y microbiológicos que evalúan la actividad de este antibiótico solo o combinado con un aminoglicósido en el

tratamiento de infecciones por BGN y especialmente por *P. aeruginosa*.

6.1.4.4.2.1. Tratamiento de septicemias y otras infecciones graves.

En un estudio no controlado en 19 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y con infecciones por gérmenes gram negativos multirresistentes, se comprobó que ceftazidima a dosis de 1-6 gramos al día vía endovenosa producía una mejoría clínica en el 42% (470); en otro estudio sobre 27 pacientes ingresados en una UCI, 19 mejoraron con 2 gramos de ceftazidima cada 12 horas (471). Lundbergh et al. trataron varias sepsis con dosis de 2 gramos cada 12 horas durante una media de 12 días y alcanzaron la curación en 31 de 37 episodios (468). En 1985, Young (472) revisó los datos de las sepsis tratadas hasta entonces en Estados Unidos con ceftazidima. Todos los 14 casos de sepsis por *Serratia* curaron o mejoraron, el 83% de los 12 casos de *Enterobacter*, el 82% de los 22 casos de sepsis por *Staphylococcus aureus* y el 85% de los 27 casos de sepsis por *P. aeruginosa*. Tres de los 4 fallos terapéuticos en sepsis por *P. aeruginosa* ocurrieron en pacientes neutropénicos.

6.1.4.4.2.2. Tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*.

Clumeck et al. trataron 21 pacientes con infecciones graves por *Pseudomonas* (12 infecciones pulmonares, 6 sepsis y 3 infecciones urinarias) con dosis de 1-6 gramos de ceftazidima al día; los resultados fueron buenos y en 6 pacientes apareció durante el tratamiento colonización o superinfección por gérmenes

resistentes a la ceftazidima (467). En otro estudio, Eron et al. trataron una serie de infecciones graves causadas por *Pseudomonas* u otras infecciones bacterianas obteniendo un 85% de buenos resultados en cada grupo (466); apareció resistencia durante el tratamiento en 1 cepa de *Pseudomonas* y en 2 de *Enterobacter*. Bergin et al. trataron 20 pacientes con infecciones por *P. aeruginosa* o *Serratia marcescens*; 15 curaron 2 mejoraron y 3 no respondieron. De estos 3, 2 tenían una osteomielitis por *P. aeruginosa* que se hizo resistente a la ceftazidima durante el tratamiento (473).

6.1.4.4.2.3. Tratamiento de infecciones en inmunodeprimidos.

Ceftazidima, junto a mezlocilina, se utilizó empíricamente en un estudio sobre 60 episodios febriles en pacientes neutropénicos debido a neoplasias hematológicas. En 14 casos se objetivó una bacteriemia, y 8 de ellos (57%) mejoraron de su sintomatología (474). En otros análisis, ceftazidima se comparó en el tratamiento de pacientes hematológicos inmunocomprometidos con tobramicina y ticarcilina siendo los resultados similares (475), mientras que fue algo superior a la combinación de gentamicina mas cefotaxima (476). En un trabajo publicado por Hoogkamp-Korstanje et al. en 1985, se analizan 34 pacientes tratados con ceftazidima (477); eran pacientes inmunocomprometidos afectos de graves infecciones intrahospitalarias, y 26 de ellos curaron o mejoraron. Los patógenos más frecuentes fueron *Enterobacterias* o *P. aerruginosa*. De los 8 pacientes que no respondieron, 4 tuvieron infecciones producidas por organismos resistentes y en

un paciente *P. aeruginosa* adquirió resistencia en el transcurso del tratamiento. En un estudio publicado en 1988 por Anaissie EJ et al. (478) se concluye que ceftazidima mas vancomicina fue mas útil que la combinación piperacilina mas vancomicina en el tratamiento de pacientes neoplásicos granulopénicos febriles.

En un estudio publicado en 1986 por Verhagen C et al. se comunicaron los resultados del tratamiento de sepsis por *P. aeruginosa* en pacientes neutropénicos solamente con ceftazidima. Del total de 29 pacientes todos ellos curaron microbiológicamente y tan solo hubo un éxitus y éste no fue relacionado con la infección (479). El mismo grupo investigador ha publicado otros estudios comparando ceftazidima frente a la combinación ceftazima mas flucloxacilina en pacientes febriles neutropénicos y nuevamente abogan por la seguridad y eficacia de ceftazidima sola. Sin embargo, otros autores quizá con mayor experiencia como son J. Klastersky y el grupo Europeo de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), concluyen en sus estudios que los resultados de la combinación ceftazidima mas un aminoglicósido son superiores a los de ceftazidima sola en pacientes neutropénicos (480).

En todo caso, para el tratamiento antibiótico empírico de los pacientes febriles neutropénicos no existe unanimidad entre los autores sobre si ceftazidima solamente es más útil que este antibiótico mas un aminoglicósido (479,481,482). LS Young, uno de los investigadores mas experimentados en este campo, es partidario del tratamiento combinado y razona los diferentes

resultados que se obtienen como consecuencia de las diferentes circunstancias epidemiológicas y ecológicas de cada centro (483).

6.1.4.4.2.4. Tratamiento de infecciones respiratorias.

En 1983 se publicó un estudio multicéntrico randomizado y prospectivo de Mandell et al. (484) que comparaba ceftazidima versus cefazolina mas tobramicina en el tratamiento de pacientes hospitalizados con una neumonía no neumocócica; no hubo diferencias en cuanto a la evolución y a los efectos adversos entre ambas pautas. Vetter et al. (485) ratificaron la misma experiencia en otro estudio similar. También se obtuvieron similares resultados al comparar ceftazidima con cefamandol en el tratamiento de neumonías extrahospitalarias de severidad similar (454,486). En otro estudio se comparó ceftazidima frente a ticarcilina mas tobramicina para tratar neumonías o sepsis en 40 pacientes no neutropénicos; ceftazidima fue tan eficaz como la combinación de antibióticos y por otro lado fue más segura en cuanto evita el riesgo de oto y nefrotoxicidad inherente al aminoglicósido (453). Incluso, en un trabajo publicado en 1985 se concluye que ceftazidima es útil en el tratamiento de infecciones intrahospitalarias del tracto respiratorio inferior, aun causadas por *P. aeruginosa*, en pacientes que no sean neutropénicos y normalmente no bacteriémicas (487).

En un estudio randomizado sobre el tratamiento antibiótico con betalactámicos en 111 pacientes afectos de fibrosis quística, ceftazidima fue el fármaco que proporcionó mejores resultados (469,488); otro estudio publicado en 1983 sobre el tratamiento de

la infección crónica de *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística con ceftazidima mas tobramicina también obtuvo muy buenos resultados (482). Algunos estudios, a la vista de la buena actividad de ceftazidima ante las cepas de *P. aeruginosa* aisladas del tracto respiratorio de pacientes afectos de fibrosis quística, y de los buenos resultados terapéuticos, aconsejan el uso de ceftazidima como antibiótico ante exacerbaciones pulmonares agudas en pacientes con fibrosis quística (489).

Ceftazidima, al igual que otras cefalosporinas de tercera generación, no están indicadas en el tratamiento de neumonías extrahospitalarias a excepción de pacientes con patologías de base como alcohólicos, bronquíticos o ancianos ingresados en geriátricos en los que pueden ser útiles los primeros días para cubrir la posibilidad de los BGN.

6.1.4.4.2.5.Tratamiento de infecciones del Sistema Nervioso Central.

En 1983, Pechère y Delisle publicaron el caso de un paciente alcohólico afecto de una meningitis por *P. aeruginosa* resistente a la tobramicina, gentamicina, netilmicina y carbenicilina, pero sensible a la ceftazidima (447); fue tratado durante 31 días con 12 gramos diarios de ceftazidima recuperándose completamente. Dos años despues Fong y Tomkins analizaron los resultados de ceftazidima como monoterapia en el tratamiento de 24 pacientes afectos de meningitis por *P. aeruginosa*; 19 pacientes (79%) se curaron (490). Los autores concluyeron que ceftazidima probablemente sea la mejor cefalosporina para tratar meningitis

por *P. aeruginosa*, si bien debido al frecuente desarrollo de resistencias durante el tratamiento sería prudente añadir un aminoglicósido al menos la primera semana de tratamiento.

En la República Dominicana se llevó a cabo un estudio que comparaba ceftazidima versus ampicilina mas cloranfenicol en el tratamiento de meningitis en 100 niños de 1 mes a 15 años de edad. Los patógenos más frecuentes fueron *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. La mortalidad en el grupo de la ceftazidima fue del 20% y en el de la combinación de antibióticos del 21%; no se detectaron efectos indeseables con la ceftazidima (491). En otro estudio, de un total de 29 adultos afectos de una meningitis tratados con ceftazidima como monoterapia, el 75% mejoraron o se curaron. Los fallos terapéuticos fueron debidos a infecciones por gérmenes gram positivos, o a infecciones por *P. aeruginosa* (3 de un total de 14) (429). Finalmente, French et al. publicaron un caso de un niño afecto de una meningitis por *Salmonella enteritidis* tratado con ceftazidima y cloranfenicol; la respuesta terapéutica era mala y se comprobó "in vitro" antagonismo entre las dos drogas, se retiró el cloranfenicol y la evolución fue correcta (493).

6.1.4.4.2.6. Tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Dos estudios diferentes compararon ceftazidima con tobramicina en el tratamiento de infecciones urinarias complicadas siendo el porcentaje de curación en ambos grupos del 85%, y los efectos adversos mínimos (494,495). También se ha comparado ceftazidima con netilmicina en el tratamiento de infecciones complicadas del

tracto urinario (496); la curación inicial del proceso fue del 100% con ceftazidima por el 60% con netilmicina, pero en ambos casos las recidivas fueron muy frecuentes.

En un estudio clínico que comparaba ceftazidima con moxalactam en adultos con infecciones urinarias complicadas, ceftazidima produjo mejores porcentajes de curación y menores de recidivas en infecciones por gérmenes sensibles a ambos antibióticos; además ceftazidima también demostró ser útil para infecciones por gérmenes resistentes al moxalactam (497). Ceftazidima también ha sido utilizada en dosis única de 1 gramo preoperatoriamente como profilaxis de las infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a intervenciones transuretrales con buenos resultados (498).

6.1.4.4.2.7. Tratamiento de infecciones óseas.

De un total de 21 pacientes con osteitis postraumáticas o postquirúrgicas, 18 se curaron con un tratamiento antibiótico de ceftazidima durante 9 a 56 días. Dos fallos terapéuticos fueron pacientes infectados con *S. aureus* y *P. aeruginosa* respectivamente en los que 14 días después de terminar el tratamiento pudo aislarse del foco infeccioso el organismo causal (499). En otro estudio, se valoró la eficacia de ceftazidima en el tratamiento de infecciones cutáneas, óseas y articulares (500), la conclusión fue que es un antibiótico útil en estas ocasiones y que incluso es más eficaz frente a infecciones estafilocócicas de lo que los datos "in vitro" sugieren.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con ceftazidima

como monoterapia en el tratamiento de múltiples infecciones, la mayoría de autores están cada vez mas de acuerdo en la necesidad de asociar, al menos durante los primeros días, un aminoglicósido a ceftazidima en el tratamiento de infecciones graves fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos en los que se sospeche un agente etiológico sensible a estos fármacos (Ej. síndrome febril en paciente neutropénico en el que sospechamos una infección por *P. aeruginosa*) (501-504). Las razones fundamentalmente son 2: se ha comprobado sinergia "in vitro" entre ceftazidima y aminoglicósidos frente a gérmenes como *Pseudomonas* (505,506), y por otro lado, cada vez son mas frecuente las publicaciones en que se describe la aparición de resistencias cuando se utiliza monoterapias como ceftazidima, imipenem o quinolonas y que son menos frecuentes cuando se asocia otro antibiótico como un aminoglicósido (507). En un capítulo posterior se discute la utilización de combinación de antibióticos para el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*.

6.1.4.5. OTROS BETALACTAMICOS: AZTREONAM E IMIPENEM.

Otros nuevos betalactámicos como son aztreonam y tienamicina han demostrado una actividad muy importante antipseudomonas tanto "in vitro" como "in vivo". En un estudio "in vitro" publicado en 1984 se recogía la sensibilidad de 56 cepas de *P. aeruginosa* frente a nuevos betalactámicos como son cefsulodina, ceftazidima, aztreonam e imipenem. Los autores pudieron comprobar la alta eficacia de los 4 antibióticos solos y en combinación con un

aminoglicósido obteniéndose en todos los casos sinergismo (508). A pesar de la introducción de estas nuevas penicilinas, en los primeros años se pudo acumular poca experiencia en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*. Por ejemplo, de un total de 1026 episodios febriles para estudiar diferentes tipos de tratamientos, tan solo hubieron 50 infecciones causadas por *Pseudomonas* (392-395).

6.1.4.5.1. AZTREONAM.

Se trata del primer antibiótico de una nueva clase de betalactámicos denominados monobactámicos. Su espectro antibacteriano no es tan amplio como el de las cefalosporinas de tercera generación y es bastante similar a los aminoglicósidos.

Es activo frente a la mayoría de bacterias gram negativas aerobias como son las *Enterobacterias* (509,510) y *P. aeruginosa* (511,512). No obstante, se ha llegado a detectar hasta casi un 25% de cepas resistentes de *P. aeruginosa* a partir de pacientes afectos de fibrosis quística (513), y algunas especies como *P. diminuta* y *P. maltophilia* son muy resistentes a aztreonam (514). No es activo frente a gérmenes gram positivos ni anaerobios.

Aztreonam es muy estable frente a gran cantidad de betalactamasas (515,516). Además se ha demostrado sinergia de este antibiótico al utilizarse con otros como amikacina para tratar infecciones por *P. aeruginosa* o *P. cepacia* (517), tobramicina en infecciones por *P. aeruginosa* (518) e "in vitro" frente a muchos gram negativos junto a otros betalactámicos como moxalactam, cefotaxima o cefoperazona (519). No obstante también

se ha descrito antagonismo al utilizar aztreonam junto a otros betalactámicos por lo que deberá evaluarse cuidadosamente cada ocasión en que se pretenda utilizar una de estas combinaciones (520).

Se administra vía parenteral. Este antibiótico se excreta fundamentalmente inalterado por vía renal (521), por lo que se debe ajustar la dosificación en casos de insuficiencia renal. Los efectos indeseables que puede dar lugar son moderados y poco frecuentes como son: rash cutáneo, alteraciones gastrointestinales y discreto incremento de las transaminasas séricas (522). No es un fármaco nefrotóxico ni empeora una insuficiencia renal pre-existente (523).

Experiencia clínica con aztreonam:

1. Sepsis. De un total de 20 pacientes afectados de una sepsis por BGN tratados solamente con aztreonam, 18 curaron (524). En otro estudio, llevado a cabo por Scully y Neu en 1985, se trataron 87 pacientes con aztreonam la mayoría de ellos con graves infecciones por BGN; de 11 bacteriemias, 10 curaron entre las que 4 eran por *P. aeruginosa* (525). Se ha utilizado con éxito aztreonam junto a vancomicina como tratamiento empírico de episodios febriles en pacientes neutropénicos neoplásicos; la administración concomitante de amikacina no ofrece ventajas a este régimen de tratamiento (526). En un conjunto de infecciones graves por BGN, aztreonam demostró ser útil en un estudio publicado por LeFrock JL et al. en el que se recogían septicemias, infecciones urinarias, neumonías,...etc (527).

2. Infecciones del tracto respiratorio. Varios investigadores han demostrado la utilidad de aztreonam en este tipo de infecciones (524,528) causadas por BGN con lo que puede ser una buena alternativa a los aminoglicósidos (529). No obstante, Schiff y Pennington en 1984 encontraron que tobramicina era más útil para las neumonías experimentales por *P. aeruginosa* que aztreonam, piperacilina o azlocilina (530), y otros autores encontraron que al tratar exacerbaciones agudas de bronquitis crónica por gérmenes gram negativos como *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* o *P. aeruginosa* con aztreonam, los resultados eran malos debido a la frecuente superinfección por gérmenes gram positivos como *Streptococcus pneumoniae* (531). Aztreonam ha demostrado ser útil en el tratamiento de infecciones pulmonares por *P. aeruginosa* en pacientes afectos de fibrosis quística (532).

3. Infecciones osteoarticulares. Existen 2 estudios en los que el uso prolongado de aztreonam parenteral ha dado buenos resultados en el tratamiento de este tipo de infecciones (528,533).

4. Infecciones del tracto urinario. En 1984, Greenberg et al. publicaron los resultados de un total de 67 pacientes tratados con aztreonam debido a una pielonefritis; 45 de ellos curaron, aparecieron 10 recaídas y 7 superinfecciones por enterococo (524). En un estudio comparativo entre aztreonam y gentamicina para tratar infecciones urinarias se comprobó un porcentaje de curaciones y recaídas similares, si bien en el grupo de

aztreonam las superinfecciones por enterococo fueron mucho más frecuentes (534). Finalmente, en un trabajo publicado en 1985 se estudian 39 pacientes con infección urinaria (12 de ellos con bacteriemia concomitante) fueron tratados con aztreonam con buenos resultados si bien la superinfección por *Candida sp.*, *Streptococcus faecalis* y *Staphiloccocus aureus* fueron frecuentes (535).

5. Infecciones intrabdominales. Aztreonam puede ser una buena alternativa a los aminoglicósidos en el tratamiento de estas infecciones. La combinación de aztreonam junto a clindamicina fue tan efectiva como tobramicina y clindamicina para estas infecciones según un estudio de Birolini et al. (536).

6. Otitis maligna externa. Hay una publicación en que se describe un caso de esta infección que no respondió al tratamiento con aminoglicósidos pero si al aztreonam (528).

7. Infecciones del Sistema Nervioso Central. Tan solo hay datos sobre infecciones por BGN experimentales en animales tratados con aztreonam y con buenos resultados (537,538). En todo caso, no ofrece ninguna ventaja real sobre las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de meningitis debida a BGN.

8. Otras infecciones: Aztreonam ha demostrado ser útil en el tratamiento en monodosis de uretritis, cervicitis y proctitis causadas por gonococo (539), en la eliminación del estado de portador de salmonella (540) y en el tratamiento experimental en animales junto a un aminoglicósido de endocarditis por BGN (541).

6.1.4.5.2. IMIPENEM/CILASTATINA.

Imipenem es un carbapenem con muy alta actividad frente bacterias aerobias y anaerobias. Los carbapenem son un grupo de betalactámicos bicíclicos que presentan un núcleo carbapenem en común. A partir del *Streptomyces cattleya* se obtuvo en 1978 la sustancia denominada tienamicina (542), muy potente antibacteriano pero muy inestable en solución; posteriormente se comprobó que el derivado N-formimidoil de la tienamicina evitaba este problema de estabilidad, y a este derivado se le denomina imipenem. Este antibiótico se metaboliza de forma muy importante en el túbulo renal debido a un enzima denominado dehidropeptidasa I con lo que los niveles de antibiótico decrecían en orina muy rápidamente. Se sintetizó una sustancia antagonista selectiva de este enzima para obviar este problema, la cilastatina. En definitiva, imipenem se ha comercializado en combinación con cilastatina en una relación de 1:1 (543), con el fin de obtener buenas concentraciones de antibiótico en orina para tratar infecciones urinarias, si bien cilastatina no modificará la farmacocinética ni el tiempo de vida media sérica de imipenem.

Imipenem tiene el espectro antibacteriano mas amplio de todos los betalactámicos conocidos hasta la fecha. Es activo frente a la gran mayoría de especies bacterianas más frecuentes si bien no puede ser utilizado en infecciones intracelulares pues no es capaz de penetrar al interior de las células de los mamíferos. No existe resistencia cruzada entre imipenem y las penicilinas o cefalosporinas, dado que el receptor diana donde actúa imipenem son las PBP 3 a diferencia de los otros antibióticos

betalactámicos (544-546). A diferencia de las nuevas cefalosporinas, imipenem tiene un efecto postantibiótico frente a *P. aeruginosa* (547), no obstante, estudios recientes sobre animales de experimentación ponen en duda este efecto postantibiótico en la endocarditis por *P. aeruginosa* (548). Estudios "in vitro" sobre 37 cepas de *P. aeruginosa* a partir de pacientes con una endocarditis por *Pseudomonas* mostraron que imipenem era mas inhibitorio que ticarcilina, aztreonam o cefsulodina. Imipenem y tobramicina resultaron ser sinérgicos en un tercio de las cepas (549). *P. acidovorans* y *P. stutzeri* son sensibles, si bien *P. cepacia* y *P. maltophilia* son resistentes (545,550). Imipenem induce la producción de betalactamasas por parte de *P. aeruginosa*; si se exponen cepas de *P. aeruginosa* a concentraciones subinhibitorias de imipenem éstas adquirirán resistencia a un amplio número de betalactámicos (551). Se han publicado muchos estudios clínicos en los que se describe el desarrollo de resistencias por parte de *P. aeruginosa* frente a imipenem en el curso del tratamiento antibiótico con esta sustancia (552-556), si bien tambien se ha descrito que las cepas que previamente eran sensibles a ceftazidima, cefsulodina y aminoglicósidos, aunque aparezca resistencia al imipenem, continuan siendo sensibles a los primeros (430).

Imipenem se administra via parenteral y se elimina via renal por filtración glomerular, se metaboliza en gran parte a nivel tubular a no ser que concomitantemente se administre algún inhibidor de las dehidropeptidasas (cilastatina) (557,558). No se

elimina vía biliar (559). Los efectos indeseables suelen ser poco frecuentes y habitualmente poco importantes como son fenómenos de hipersensibilidad (560,561), neutropenia (562) o eosinofilia (563), alteraciones gastrointestinales leves (552,560,564) y ocasionalmente se ha publicado algún caso de convulsiones (560).

Hasta el momento, las principales utilizaciones clínicas de imipenem han sido las siguientes: 1. Infecciones del tracto respiratorio. Existen varios estudios que utilizan imipenem en el tratamiento de neumonías intrahospitalarias con imipenem; el porcentaje de éxitos en general fue muy aceptable (85-90%), a excepción de las causadas por *P. aeruginosa* en las que el éxito solo superó discretamente el 50% y fueron frecuentes la aparición de resistencias, concluyéndose que si se utiliza imipenem para tratar neumonías por *Pseudomonas* es necesario añadir un aminoglicósido al tratamiento (553,565,566). 2. Osteomielitis. En 2 estudios clínicos sobre imipenem en el tratamiento de osteomielitis se comprobó que su utilidad era buena y de hecho similar a otros nuevos betalactámicos tanto para tratar infecciones óseas unimicrobianas por BGN como las polimicrobianas. Nuevamente el problema fueron las *P. aeruginosa*, por la frecuente aparición de resistencias durante el tratamiento que conducían a fallos terapéuticos (554,562,567). 3. Endocarditis. En un estudio sobre 26 endocarditis debidas a cocos gram positivos y una a *P. aeruginosa* se obtuvo la curación en 25 (fallo una debida a *Staphylococcus aureus*) de las 26 al ser tratadas con imipenem (568). 4. Infecciones del tracto urinario

(ITU). De un total de 43 pacientes con ITU complicadas, principalmente varones, y mas de la mitad debidas a *P. aeruginosa*, fueron tratadas con imipenem curándose todas ellas (569); otras publicaciones han aportado datos similares al respecto (570,571). 5. Infecciones intrabdominales. Existe un estudio que compara imipenem versus clindamicina y un aminoglicósido para tratar infecciones intrabdominales y comprueban que ambas opciones son igual de efectivas (571,572). 6. Meningitis. En animales de experimentación imipenem ha mostrado ser útil para tratar meningitis por neumococos resistentes a la penicilina (573), pero no haemophilus resistentes a la ampicilina y cloranfenicol (574), no es mas útil que ampicilina y gentamicina para tratar meningitis por *E. coli* (575) y presenta antagonismo al utilizarse con cloranfenicol (576). 7. Septicemias. En un estudio publicado en 1988, sobre un total de 210 pacientes neoplásicos neutropénicos en los que se inicia un tratamiento empirico antibacteriano se comparò imipenem versus piperacilina mas amikacina obteniéndose resultados muy similares en ambos grupos de lo que se infiere que imipenem podria utilizarse como monoterapia en el tratamiento empirico antibacteriano en pacientes neutropénicos neoplásicos (577). En una publicación previa de Bodey G et al. en 1986, se realizò un estudio similar con imipenem en 79 pacientes neoplásicos neutropénicos febriles obteniéndose buenos resultados en el 67% de los casos (578). Este mismo autor compruba incluso que imipenem es buena alternativa como segundo antibiótico ante el

fallo de la primera opción terapéutica en estos pacientes, si bien comprueba que tan solo el 50% de las infecciones por *Pseudomonas* microbiológicamente demostradas obtuvieron la curación con imipenem (579,580). De estos 3 estudios de Bodey G et al. sobre imipenem en pacientes febriles neoplásicos (muchos de ellos neutropénicos), concluyen que además de los buenos resultados obtenidos, como efecto secundario a reseñar está la posible aparición de convulsiones. 8. Infecciones en quemados. En un estudio publicado en 1987 se estudia la eficacia y seguridad de imipenem en el tratamiento de infecciones bacterianas en 20 pacientes severamente quemados (581). La respuesta fue buena en el 65% de los casos, los fallos terapéuticos normalmente fueron en infecciones pulmonares y en 7 de los 20 pacientes se aislaron durante el tratamiento *P. aeruginosa* resistente al imipenem.

6.1.4.6. QUINOLONAS. CIPROFLOXACINA.

A partir de los primeros años de la década de los 80, se han ido introduciendo en la práctica clínica unos nuevos antibióticos de la familia de las quinolonas y cuyo representante mas estudiado hasta el momento es ciprofloxacina. Tienen un amplio espectro antibacteriano que incluye BGN, incluso *P. aeruginosa*, y un elevado poder intrínseco frente a estas bacterias lo que permite en ocasiones realizar un tratamiento vía oral en infecciones graves como son las producidas por *P. aeruginosa* (582). Es un antibacteriano con una eficacia sobre las enterobacterias normalmente superior a cefotaxima, moxalactam, aztreonam, imipenem, cotrimoxazol y amikacina (583-588); es muy

activa frente a *P. aeruginosa* incluso frente a las cepas resistentes a la gentamicina (584,585), resistentes a la carbenicilina (589), a la amikacina, tobramicina, azlocilina y cefsulodina (590). In vitro, con frecuencia muestra sinergia con imipenem (591) o con azlocilina (592) frente a *P. aeruginosa*. Es activo frente a las cepas mucoides y lisas de *P. aeruginosa*, que frecuentemente se aíslan a partir de esputos de pacientes afectos de fibrosis quística (593). Se han descrito cepas de *Enterobacteriaceas* y *P. aeruginosa* resistentes a ciprofloxacina; esta resistencia suele ser cruzada con otras quinolonas (594). La administración de ciprofloxacina durante el tratamiento de una infección por *Pseudomonas*, estimula la aparición de cepas resistentes lo que conducirá en ocasiones al fallo terapéutico (595); esto ha podido comprobarse en varias condiciones diferentes como son heridas infectadas (596), o en fibrosis quística (582,597).

Ciprofloxacina se trata de una fluoroquinolona cuya dosificación oral de 500-750 mg /8-12 horas nos permite alcanzar niveles tisulares suficientes para inhibir más del 90% de cepas de *P. aeruginosa* (585,586,598,599). En un estudio llevado a cabo con ciprofloxacina oral para tratar infecciones graves por *Pseudomonas* se comprobó la buena tolerancia de este antibiótico, un alto porcentaje de respuestas clínicas (77%), lo que abre la posibilidad de tratar estas infecciones con un régimen ambulatorio con todas las ventajas (económicas, de comodidad para el paciente) que ello comporta. No obstante, durante el

tratamiento, casi el 25% de las cepas de *P. aeruginosa* desarrollaron resistencia a ciprofloxacina (582). En otro estudio clínico sobre ciprofloxacina se estudiaron un total de 528 pacientes con infecciones bacterianas severas por cocos gram positivos o por BGN (600). La curación se obtuvo en el 77% de los casos y tan solo en 2 ocasiones se pudo comprobar la aparición de resistencia bacteriana a la ciprofloxacina.

Ciprofloxacina se excreta vía renal fundamentalmente (601-604), también se excreta en parte por la bilis (605) si bien una parte sufre una biotransformación hepática (606); además, cuando se administra vía oral hasta un 30% puede recuperarse a partir de las heces (603).

El volumen de distribución de ciprofloxacina es muy grande y de hecho es superior al volumen extracelular, por lo tanto se concentra en algunas partes del organismo o se une a células o proteínas (607). Alcanza buenas concentraciones en la saliva (602), en el moco bronquial (608), en el tejido glandular prostático (609), en el tejido uterino (610), en el tejido óseo (611) y en el espacio peritoneal (612).

En cuanto a la utilidad clínica de ciprofloxacina en el tratamiento en el hombre de infecciones por *Pseudomonas*, en los últimos años han proliferado enormemente estos estudios. En 1985, Eron et al. (595) publicaron un estudio sobre su experiencia en tratar infecciones por *Pseudomonas* y otras bacterias resistentes con ciprofloxacina; obtuvieron la curación en el 83% de las infecciones por *Pseudomonas*. En otros trabajos se concluyen datos

similares (613), incluso en pacientes afectos de fibrosis quística (597,614).

Por supuesto, existen una infinidad de estudios y trabajos publicados sobre la utilidad de ciprofloxacina en el tratamiento de infecciones determinadas como pueden ser infecciones urinarias complicadas y no complicadas (615-617), tratamiento de los portadores crónicos de *Salmonella typhi* (618), tratamiento de neumonías (619), de meningitis por *P. aeruginosa* (198), de infecciones pulmonares por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (620), de osteomielitis por *P. aeruginosa* (621), e incluso en la profilaxis de infecciones por BGN en pacientes leucémicos durante el tratamiento de inducción a la remisión (622). Todos estos estudios, en general, han mostrado unos resultados altamente esperanzadores para el correcto tratamiento de estos tipos de infecciones o condiciones. Incluso, recientemente se ha publicado un estudio en el que se demostraba que la combinación de ciprofloxacina junto a anticuerpos monoclonales dirigidos al lipopolisacárido de *P. aeruginosa* prevenían de las infecciones por este germen a ratas leucopénicas (623).

Existen otras quinolonas útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones bacterianas de las que todavía se dispone de una limitada información a nivel clínico sobre su eficacia y tolerancia. Recientemente, se publicó un estudio en el que se utilizó ofloxacina para tratar 15 infecciones graves, 4 de ellas por *P. aeruginosa*; los resultados clínicos fueron muy buenos y la

tolerancia también (624). Otra quinolona, pefloxacina ha demostrado ser útil en la prevención de infecciones por BGN en pacientes neoplásicos granulocitopénicos.

6.1.5. DESARROLLO DE RESISTENCIA DE P. AERUGINOSA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.

La posibilidad de que aparezcan organismos resistentes durante el tratamiento es importante en los antibióticos betalactámicos. Por ejemplo, en un estudio con moxalactam, un total de 6 de 30 infecciones por *P. aeruginosa* no respondieron al tratamiento y 11 cepas desarrollaron resistencia durante el tratamiento (396). En otro estudio con este antibiótico, la mayoría de cepas que persistían durante el tratamiento se tornaron resistentes (625), si bien los datos del fabricante indicaban que solo 43 de un total de 4400 cepas cultivadas de pacientes que recibían moxalactam desarrollaron resistencia durante el tratamiento (376). Treinta de las 43 cepas eran *P. aeruginosa*, y esas 30 cepas representaban solo el 5,3% del total de *P. aeruginosa*. Las resistencias aparecieron fundamentalmente en pacientes con infección del tracto urinario (que normalmente eran tratados con menos de 1 gr. de moxalactam al día) y en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior (normalmente complicando fibrosis quística).

Además de moxalactam, el uso de otros betalactámicos en infecciones por *P. aeruginosa* provocan la aparición de cepas del propio germen resistentes al antibiótico en cuestión, como sería el caso de imipenem (554), prácticamente todas las cefalosporinas

(626). Además de los betalactámicos, prácticamente se han descrito desarrollo de resistencias frente al antibiótico utilizado en la gran mayoría de antimicrobianos, como es el caso de los aminoglicósidos (627).

Esta alta frecuencia en que cepas de *P. aeruginosa* desarrollan resistencia frente a un antibiótico que se está utilizando tiene una doble importancia; por un lado en ocasiones comporta el fracaso terapéutico del caso en cuestión y por otro contribuye a incrementar la existencia de cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes dificultando aun más el tratamiento de estas infecciones. Por lo tanto, es de vital importancia el uso de dosis correctas de antibióticos en estos casos con el fin de evitar concentraciones subinhibitorias de antibiótico que favorecerán todavía mas la aparición de estas resistencias.

6.1.6. TRATAMIENTO ANTIBIOTICO COMBINADO DE LAS INFECCIONES POR P. AERUGINOSA.

Es una práctica generalmente aceptada el tratar las infecciones graves por *Pseudomonas* con una combinación de una penicilina antipseudomonas y un aminoglicósido. Este hecho se basa en los resultados de los estudios "in vitro" y en animales, los cuales indican que estos agentes actúan sinérgicamente. Una penicilina antipseudomonas junto a un aminoglicósido actúan sinérgicamente ante el 30-50% de cepas de *P. aeruginosa*. La mortalidad en infecciones experimentales por *Pseudomonas* puede llegar a ser del 90% cuando se tratan solo con gentamicina o carbenicilina, y del 5% cuando se usan ambas drogas (350).

Estudios llevados a cabo en el hombre también han demostrado que el sinergismo antibiótico es un factor muy importante y a tener en cuenta para obtener mejores resultados terapéuticos en pacientes afectados de bacteriemia por BGN sobretodo en ciertos subgrupos como son los pacientes neoplásicos granulocitopénicos (628); en este estudio, además de comprobar la importancia del efecto sinérgico de los antibióticos se comprueba la tremenda importancia pronóstica que tiene en estos pacientes el hecho de que su granulocitopenia se recupere o no en el transcurso de la bacteriemia, la persistencia de la granulopenia se asocia con un peor pronóstico; otro trabajo en el que se obtienen conclusiones similares respecto a la recuperación o no de la leucopenia fue publicado por Klastersky et al. en 1986 (629).

Klastersky et al. (630,631) junto a Anderson et al. (632) demostraron que las combinaciones antibióticas sinérgicas son más efectivas que las combinaciones no sinérgicas. No obstante, en el estudio de Anderson et al. este sinergismo solo fue más efectivo en los pacientes con una enfermedad de base "rápidamente fatal", neutropénicos, con un shock e infectados por *Pseudomonas*. Según la experiencia de otros investigadores como Bodey (376), la combinación de antibióticos no mostró ser superior a una penicilina antipseudomonas. La carbenicilina mas gentamicina no fue superior a la carbenicilina sola. La única diferencia importante fue la superioridad de carbenicilina sola frente a gentamicina sola. En uno de los primeros estudios randomizados, prospectivos para valorar la eficacia de un solo antibiótico

versus una combinación en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas* los porcentajes de curación fueron: 57% con gentamicina sola, 50% con carbenicilina sola y 83% para la combinación de ambos. La dosificación de carbenicilina en este estudio fue de 10 grs. cada 8 horas; dada la vida media corta de carbenicilina, probablemente esta dosificación incorrecta pueda explicar en parte los malos resultados con esta droga sola. Sin embargo, Fainstein V, Bodey GP et al. en una publicación posterior en la que se estudia la eficacia de ceftazidima sola versus ceftazidima y tobramicina en el tratamiento de infecciones en pacientes neoplásicos, reconocen la superioridad de la combinación respecto a la monoterapia fundamentalmente en los casos de granulopenia (633).

Otro motivo para el uso de una penicilina mas un aminoglicósido es que puede disminuir la posibilidad de que aparezcan cepas resistentes de *P. aeruginosa*. En algunos estudios encaminados a estudiar este problema, se comprobó que el uso de un aminoglicósido junto a una penicilina antipseudomónica no impidió la colonización con cepas resistentes a la penicilina (634,635). La combinación de una penicilina antipseudomonas junto a una cefalosporina antipseudomonas puede ser tan efectiva como la combinación de cualquiera de ellas con un aminoglicósido. En un estudio publicado en 1979 ya se apuntaba esta posibilidad si bien el número de infecciones por *Pseudomonas* eran pocas para poder ser concluyentes (636); en 1986, se publicaron resultados similares por cuanto la combinación de moxalactam mas

piperacilina era tan efectiva como moxalactam y amikacina en el tratamiento de pacientes granulocitopénicos febriles (637), en la primera combinación comprobaron un mayor número de desarrollo de resistencias y en la segunda una mayor incidencia de superinfecciones por enterococo. No obstante, en líneas generales los mas prestigiosos autores sobre este tema continuan recomendando la utilización de una betalactámico mas un aminoglicósido en lugar de 2 betalactámicos para el tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles (638-640).

La introducción de una penicilina antipseudomonas junto a un aminoglicósido supuso un paso muy importante en el tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas*. Las publicaciones referentes a la supervivencia de estos pacientes antes de la carbenicilina (1971) y despues, mostraban diferencias enormes (31); no obstante, diferentes autores han cuestionado estas diferencias tan aparatosas por varios motivos (297,641): 1. Se utilizan diferentes criterios según los estudios para considerar fallos terapéuticos, 2. Dado que las infecciones por *Pseudomonas* ocurren principalmente en pacientes con enfermedades de base importantes, algunos de estos pacientes fallecen de otras causas diferentes a la infección, y este hecho no suele tomarse en cuenta en el momento de valorar la eficacia de un tratamiento antibiótico, 3. La población de pacientes que desarrolla una infección por *Pseudomonas* varia; cada vez se utilizan antineoplásicos mas potentes, se producen mas transplantes y se colocan mas prótesis. 4. Es posible que los médicos no inicien el tratamiento

antibiótico antipseudomonas justo cuando aparece la infección. Es frecuente que el tratamiento adecuado no se inicie hasta que se establece el diagnóstico (varios días después de iniciada la infección). La mortalidad en las primeras 24 horas se acerca al 35% si el tratamiento adecuado no se instaure inmediatamente. Los estudios con mejores resultados fueron aquellos en los que la terapia antipseudomonas se instauraba al aparecer la fiebre, no después de establecer el diagnóstico.

Al hacer una revisión de las infecciones causadas por *P. aeruginosa* en el hombre, fácilmente se comprende que la medicina actual debe tener muy en mente a este germen debido a su bioepidemiología única, numerosos reservorios, limitados requerimientos nutricionales y frecuente transmisión al hombre. Los nuevos antibióticos dirigidos contra este organismo son esenciales si bien el uso indiscriminado de los nuevos betalactámicos puede provocar consecuencias desastrosas en nuestros hospitales. Simultáneamente a la introducción de estos nuevos fármacos aparecen publicaciones referentes a la detección de resistencias a estos antibióticos durante la terapia. La mayoría de estas publicaciones se refieren a organismos que característicamente poseen betalactamasas inducibles, especialmente *Enterobacter*, *Serratia*, y *Pseudomonas* (642). La inducción de estas betalactamasas producirá organismos resistentes a casi todos los betalactámicos y no solo al que provocó la resistencia. Por lo tanto, el uso indiscriminado de los nuevos betalactámicos conducirá a la aparición de cepas de *P.*

aeruginosa practicamente resistente a todos los betalactámicos.

6.2. INMUNOTERAPIA. VACUNAS ANTIPSEUDOMONAS.

6.2.1. VACUNAS EN ANIMALES.

El desarrollo de vacunas antipseudomonas para el uso en humanos fue estimulado por las observaciones del papel protector de anticuerpos frente a *P. aeruginosa* en animales. En 1889, Charrin y Roger publicaron unos experimentos en los que conejos que recibían pequeñas dosis de cultivos vivos se hacían resistentes al organismo en cuestión (643,644). Por ejemplo, el 80% de conejos inmunizados con vacunas a partir de bacterias completas que eran infectados con *P. aeruginosa* sobrevivían, por menos del 20% del grupo control (645). En otro estudio, se inmunizaron con fracciones extracelulares de *P. aeruginosa* una serie de ratones con quemaduras; de los 60 animales vacunados sobrevivieron el 93% por solo el 33% de los 15 controles (646). Después de estos estudios iniciales se han llevado a cabo otros similares con productos bacterianos purificados, como son por ejemplo los antígenos lipopolisacáridos (647).

Para evaluar el papel protector de la inmunidad específica en cuanto a serotipos se llevó a cabo un estudio con perros neutropénicos (143). Los perros eran vacunados con cepas del serotipo 6, o vacunas inespecíficas o no eran vacunados (grupo control); posteriormente eran infectados con cepas de *P. aeruginosa* del serotipo 6. Los animales que recibían la vacuna específica tenían menos fiebre, menos tendencia a la bacteriemia y menor mortalidad que los otros dos grupos.

En 1977 se desarrolló una vacuna polivalente denominada PEV-01 (648). Esta vacuna consta de componentes seleccionados de 16 cepas diferentes de *P. aeruginosa*. El método de preparación de la vacuna sugiere que el componente serológicamente activo sería el complejo LPS (lipoproteína de la membrana externa). Los estudios tanto en animales como en voluntarios humanos demostraron que esta nueva vacuna polivalente puede aumentar el título de anticuerpos protectores así como estimular la función bactericida de los leucocitos en el plazo de una semana después de ser inyectada (649,650).

Se han utilizado modelos animales de infección del tracto respiratorio para evaluar la vacuna PEV-01. Se estudiaron los efectos de la instilación intratraqueal de *P. aeruginosa* en el cobaya (650). Los animales desarrollaban una elevación del título de anticuerpos cuatro veces superior a la basal después de la inyección de la vacuna (4 dosis en 2 semanas). La supervivencia a la infección pulmonar entre los animales vacunados fue superior (93%) a la del grupo control (36%). Además la cantidad de *P. aeruginosa* viables que se detectaba en el tejido pulmonar era inferior en los vacunados. Este tipo de vacuna es capaz de conferir una respuesta protectora específica en el tracto respiratorio. En un estudio publicado en 1980 se comprobó un alto nivel de opsoninas frente a *Pseudomonas* en los fluidos bronquiales de los animales vacunados y que sufrían una neumonía por este germen de forma experimental; estas opsoninas procederían de la difusión de proteínas séricas hacia los tejidos

inflamados y serian importantes para obtener el aumento de fagocitosis de los macrófagos alveolares (651).

6.2.2. VACUNAS EN EL HOMBRE.

En el hombre se han llevado a cabo múltiples estudios de inmunización al respecto (163,648,652-657). Inicialmente se utilizaban vacunas con células bacterianas completas. En un estudio se administró la vacuna y plasma hiperinmune a un total de 100 pacientes quemados, y los resultados se compararon con 41 controles previos. En el grupo control el 51% presentaron sepsis por *Pseudomonas* y el 32% murieron, mientras que en los inmunizados el 5% presentaron una sepsis por *Pseudomonas* y el 4% fallecieron (163). Si bien esta diferencia es muy importante, debe tenerse en cuenta que en la fase del estudio el cuidado del paciente fue mucho mas preciso. En otras vacunas tambien con células totales en pacientes quemados, el porcentaje de supervivientes fue superior en el grupo que recibió más de 3 dosis que en el que recibió menos (652).

En trabajos posteriores, la vacuna más ampliamente utilizada fue la preparación heptavalente descrita por Hanessian et al. (658). Esta vacuna contiene 7 antígenos LPS que se encuentran en mas del 90% de las infecciones por *Pseudomonas*. Los primeros estudios al respecto fueron en pacientes quemados (653). Se evaluó la evolución de 96 pacientes con quemaduras de más del 20% de su superficie corporal que fueron vacunados con un grupo control previo de 75 pacientes. Hubo un 3,1% de "exitus" en las sepsis por *Pseudomonas* entre los vacunados y un 14,1% entre los

controles. Nuevamente debe tenerse en cuenta el mejor control de los pacientes en la fase que se realizó el estudio.

Dado que las infecciones por *Pseudomonas* son un serio problema en pacientes inmunodeprimidos, el determinar los efectos de la vacuna en este tipo de población será de gran importancia. Se comparó a un total de 176 pacientes afectados de una leucemia o neoplasia sólida que fueron vacunados con 185 controles para evaluar la evolución de sus infecciones (654). En 10 vacunados y en 19 controles se desarrolló una sepsis por *Pseudomonas* fulminante; esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mortalidad relacionada con infecciones por *Pseudomonas* fue del 7% en los vacunados y del 17% en los controles siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La aparición de reacciones adversas a las vacunas fue un problema importante; el 92% de los vacunados presentaron dolor local o fiebre. En algunos pacientes aparecieron reacciones severas como hipotensión, broncoespasmo y erupción cutánea generalizada. Si bien la mayoría de pacientes presentaron una elevación de los títulos de anticuerpos a uno o más antígenos de los utilizados en la inmunización, este incremento tuvo una vida media corta.

Hay otros 2 estudios en pacientes con leucemia. En uno, se vacunaron 28 pacientes y se compararon sus infecciones con un grupo control (655). La mortalidad fue del 10,6% en los vacunados y del 16,6% en los controles. En otro estudio, se analizó la vacuna heptavalente en 22 pacientes con leucemia aguda, 12 con fibrosis quística y 20 controles afectados de leucemia aguda (656).

Los pacientes con leucemia presentaron unos títulos de anticuerpos más bajos y de menor duración así como más reacciones adversas (100% frente al 92%) en relación a los de fibrosis quística. Al añadir corticoides a la vacuna se disminuían las reacciones adversas sin disminuir la producción de anticuerpos. En un 4,5% de los leucémicos apareció una sepsis por *Pseudomonas* si bien ninguno de ellos falleció de la infección; en los controles la sepsis ocurrió en el 10% y el 5% fallecieron de ello. Esta vacuna ha demostrado ser efectiva en pacientes quemados o afectos de una leucemia aguda pero no en los afectos por una fibrosis quística a pesar que la respuesta de anticuerpos en ellos es la correcta (656). A pesar de los altos títulos de anticuerpos, *P. aeruginosa* no fue erradicado del tracto respiratorio. Dado que estos pacientes suelen estar colonizados con cepas mucoides, el polisacarido mucoide puede envolver la pared celular LPS y limitar la acción de opsonización por parte de los anticuerpos anti LPS.

La tabla XI muestra los resultados de los estudios de inmunización con vacunas antipseudomonas.

TABLA XI. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE INMUNIZACION CON VACUNAS ANTIPSEUDOMONAS.

VACUNA	FAC. RIESGO	N. DE PACIENTES		MORTALIDAD/SEPSIS % *		N DE REF.
		VACC.	CONTROL	VACC.	CONTROL	
Cel. completa y suero hiperimmune.	Quemados	100	41	4/5	32/51	190
Cel. completa	Quemados	39	0	...&	...&	191
Heptavalente	Quemados	96	75	3,1/8	14,1/18	192
Heptavalente	Neoplasia	176	185	7,3/7,8	16,7/10,2	193
Heptavalente	Leucemia	28	30	10,7/..	16,6/..	194
Heptavalente	Leucemia	22	20	0/4,5	5/10	195
Polivalente	Quemados	18	20	0/...	15/...	187
Polivalente	Quemados	51 \$	56 @	0/0	18,7/12,5	196

* Los porcentajes reflejan la mortalidad y sepsis relacionadas con las *Pseudomonas*

& El porcentaje de supervivientes fue mayor en los que recibieron mas de 3 dosis de vacuna que en los que recibieron 3 o menos.

\$ Este grupo consta de 30 adultos y 21 niños.

@ Este grupo consta de 32 adultos y 24 niños.

Jones et al. llevaron a cabo varios estudios con la vacuna PEV-01 en quemados y encontraron que prevenia la sepsis por *Pseudomonas* y reducía la frecuencia de las sepsis causadas por otras bacterias gram negativas (649,657).

6.2.3. VACUNAS Y GAMMAGLOBULINAS.

Un paso mas dentro de los esfuerzos por mejorar el pronóstico de los pacientes de alto riesgo para desarrollar una infección

por *Pseudomonas* es la administración de globulina hiperinmune sola o en combinación con la vacuna (163). En un estudio que incluía a 96 pacientes quemados que recibieron la vacuna, 3,1% murieron por ninguno de los 186 que recibieron la vacuna mas la globulina hiperinmune (659). En otro estudio se administró a pacientes quemados la vacuna PEV-01 y/o globulina hiperinmune obtenida a partir de voluntarios inmunizados con la vacuna (660). Noventa y un pacientes recibieron la vacuna, 48 la globulina, 37 ambas y 103 sirvieron como controles. En 27 (45%) de los 60 controles apareció una sepsis por bacterias gram negativas y en 18 (21%) de los inmunológicamente tratados. Solo el 2% de los tratados inmunológicamente tuvieron una sepsis por *Pseudomonas* por el 20% de los controles. La mortalidad general fue del 5% en los que recibieron la vacuna, el 10% de los que recibieron tanto la vacuna como la globulina y del 29% en los controles. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que a 10 quemados con infecciones graves por *Pseudomonas* se les administró inmunoglobulina hiperinmune tetravalente; de ellos 7 sobrevivieron (661).

Existen algunos datos preliminares, fundamentalmente en animales, sobre el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos hacia la proteína F de las porinas (proteínas por donde pueden penetrar los antibióticos al interior del germen) situadas en la membrana externa de *P. aeruginosa* (662). Parece ser que estos anticuerpos provocarían un efecto opsonizante sobre el germen favoreciendo su fagocitosis y previniendo al huesped de la

infección.

Las vacunas actuales producen diferentes grados de protección, si bien la vacuna ideal todavía no se ha conseguido. Dado que la mayoría de los preparados son vacunas LPS que frecuentemente produce reacciones adversas, continúa la búsqueda de sustancias inmunizantes menos tóxicas. Otro punto de interés se dirige hacia la identificación de "antígenos comunes" que pudiera ser útil para el desarrollo de vacunas monovalentes. Existen formas relativamente recientes de vacunas a partir de ribosomas de *Pseudomonas* (663) y de polisacáridos de alto peso molecular (664) a partir de los cuales la toxicidad parece ser mínima, la elevación de anticuerpos ocurre a las 2 semanas de inmunización y permanece durante más de 6 meses. Sin duda estas nuevas preparaciones ofrecen una mayor eficacia y tolerancia en relación a las formas clásicas o más antiguas.

Los resultados obtenidos en los múltiples estudios con vacunas en pacientes susceptibles de padecer infecciones por *P. aeruginosa*, indican que en el grupo de los quemados no hay consenso y es discutible el papel que pueden desempeñar las vacunas, mientras que en los leucémicos y afectos de fibrosis quística hay unanimidad en que estas vacunas no son aconsejables (655,656,659,665,666). Los problemas que quedan pendientes para el desarrollo de una vacuna efectiva son: la corta duración de la respuesta de anticuerpos, la alta incidencia de reacciones locales adversas (fiebre, dolor e induración en el lugar de la inyección) y la falta de producción de anticuerpos secretores.

JUSTIFICACION GENERAL.

Desde su identificación como patógeno humano a principios de este siglo y hasta la década de los años 50, las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* fueron muy infrecuentes (89,151,326,667). Por el contrario, durante las últimas 3 décadas *P. aeruginosa* ha llegado a ser uno de los patógenos nosocomiales más importantes así como una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en ciertos subgrupos de pacientes inmunodeprimidos (13,39,89,165,246,288,289,292,295,312,313,315,316,339,392,668).

Durante los últimos años han aparecido en la literatura mundial diversos estudios que han supuesto importantes avances en el conocimiento de la patogenia de las infecciones por *P. aeruginosa*, como son los factores de virulencia (16,89,90,94,95,115,229), los mecanismos de resistencia a los agentes antimicrobianos (267,364,669) y los mecanismos de defensa por parte del huésped (89,233). Por otro lado, se han introducido antimicrobianos muy activos frente a *P. aeruginosa* (422,508,554,582,670,671) así como otras formas terapéuticas dentro del campo de la inmunoterapia (349,647,662,666,672). A pesar de todos estos avances, los pacientes afectados por una bacteriemia por *P. aeruginosa* tienen un alto riesgo de mortalidad que oscila entre el 100% de las series más antiguas (246,292,312), y el 38% en un estudio reciente (330). En el Hospital Clínic (Hospital General Universitario de unas 1000 camas), se diagnostican aproximadamente unos 16 episodios de bacteriemia o fungemia por cada 1000 ingresos, de los que la

mitad son de origen intrahospitalario o nosocomial. *P. aeruginosa* supone un 6% del total de bacteriemias, un 13% de las nosocomiales y viene a ser la segunda causa en frecuencia de bacteriemias nosocomiales por gérmenes Gram negativos (aproximadamente el 25%).

En los últimos años, ha merecido atención creciente la distinción entre las infecciones adquiridas en la comunidad y aquellas adquiridas en el hospital. Se consideran nosocomiales o intrahospitalarias aquellas adquiridas durante la hospitalización y que no estaban presentes, ni incubándose, en el momento del ingreso. Inciden predominantemente en huéspedes "comprometidos" y generan una morbilidad, mortalidad y costes económicos muy altos que, al menos en parte, son potencialmente evitables. De entre los factores que favorecen la adquisición de infecciones nosocomiales unos están ligados al huésped mientras que otros están en relación con la hospitalización. Respecto al huésped, determinadas enfermedades (neoplasias, inmunodeficiencia) o actuaciones terapéuticas (esteroides, inmunosupresores, radiaciones ionizantes) pueden alterar el sistema de defensas inmunológico o no inmunológico del individuo y facilitar la infección (673-677). En cuanto a la hospitalización es de señalar que sitúa al paciente en un microambiente "hostil" e implica que en muchas ocasiones sea sometido a técnicas invasivas con finalidad diagnóstica o terapéutica, que alteran o interrumpen las barreras naturales de defensa (673,678,679). Además, cerca de un 30% de los pacientes hospitalizados reciben agentes

antimicrobianos, lo que favorece la creación de resistencias, la selección de la flora bacteriana y la sustitución de la flora normal por otra más agresiva, contra la que es más difícil defenderse (680,681). Desde un punto de vista global, entre un 3 y un 8% del total de pacientes ingresados adquieren algún tipo de infección durante el periodo de hospitalización. Predominan en las áreas de Medicina, Cirugía y Cuidados Intensivos; y las cifras más altas se dan en los hospitales universitarios (678-680). Su importancia radica fundamentalmente en los 2 puntos siguientes: 1). Son la principal causa prevenible de morbilidad y mortalidad en los pacientes ingresados (682-684) y 2). Tienen una importante repercusión económica tanto por la prolongación de las estancias hospitalarias (de 3 a 14 días en aquellos con infección única, y hasta 35 días o más en aquellos con infecciones múltiples) (685-687) como en los gastos que generan (terapéutica más retraso en la incorporación a la actividad laboral). De entre las infecciones intrahospitalarias, las más graves son sin duda aquellas que cursan con uno o más hemocultivos positivos (sepsis), independientemente de que se pueda identificar o no el punto de partida de la sepsis (secundaria o primaria respectivamente). Aproximadamente el 6% de las infecciones nosocomiales son sepsis primarias y el 5% son sepsis secundarias (682), en un 90% las infecciones nosocomiales se deben a bacterias aerobias, predominantemente bacilos Gram negativos (siendo *P. aeruginosa* el segundo más importante en frecuencia) y *Staphylococcus aureus*. Para resaltar la importancia de estas

cifras baste decir que la mortalidad de las sepsis intrahospitalarias se acerca al 50% (316,688) y que las sepsis junto con las neumonías intrahospitalarias, asociadas o no a sepsis, son responsables de la práctica totalidad de los fallecimientos atribuibles a las infecciones nosocomiales (330,683). Aproximadamente ocurren anualmente 135 casos de sepsis nosocomiales en nuestro hospital de las que 50 son por *P. aeruginosa* y la mitad, como mínimo, son potencialmente prevenibles.

P. aeruginosa es el segundo bacilo Gram negativo por orden de frecuencia responsable de sepsis nosocomiales y probablemente uno de los gérmenes más difíciles de tratar debido a su enorme resistencia a los antibióticos y a su gran afinidad para afectar pacientes con enfermedades graves de base. En los últimos años han aparecido en la literatura numerosos estudios de series de bacteriemias por *P. aeruginosa* (242,317,318,327,330,332,338,689). Todos están enfocados a describir de forma retrospectiva las características clínicas y tan solo uno de ellos tiene por objeto identificar los factores pronósticos pero usando exclusivamente un análisis estadístico de tipo univariado (330).

Los Servicios de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica en su línea de investigación de factores de riesgo y pronósticos de las infecciones nosocomiales, han establecido en los últimos años un sistema de vigilancia y control continuados de todos los pacientes ingresados en el Hospital Clínic con hemocultivos positivos que nos permite disponer de forma

prospectiva de datos acerca de la etiología, distribución por focos, por Servicios y áreas de hospitalización, tratamiento antibiótico y evolución de todas las sepsis del hospital. Disponemos ya de datos sobre los factores pronósticos y de riesgo de las neumonías intrahospitalarias (690) y de las sepsis en general (691); disponemos además de datos previos sobre algunos de los factores pronósticos de una serie relativamente corta de pacientes afectos de sepsis por *P. aeruginosa* (333). Caso de que un paciente llegue a desarrollar una sepsis por *P. aeruginosa* el conocimiento de los factores pronósticos es imprescindible para disminuir la mortalidad y para poder ofrecer una información pronóstica adecuada. Dado que la mayoría de variables que hay que analizar como potenciales factores pronósticos están muy interrelacionadas entre sí, es necesario la utilización de técnicas estadísticas multivariadas.

OBJETIVO.

1. Identificar los factores pronósticos de la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* mediante análisis estadístico univariado y multivariado.

Para llevar a cabo este objetivo fue necesaria la vigilancia y control continuado de las bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos ingresados en el Hospital Clinic durante el periodo comprendido entre Enero de 1983 y Junio de 1989 con lo que de forma colateral se podrá:

Describir su incidencia, focos primarios, distribución por áreas de hospitalización, patologías de base y evolución clínico-microbiológica.

PARTE PRACTICA.

PACIENTES Y METODOS.

1. PACIENTES.

Se consideraron pacientes a estudiar y fueron incluidos en el presente proyecto de tesis todos aquellos adultos que presentaron uno o mas hemocultivos positivos y clínicamente valorables para *Pseudomonas aeruginosa* y que estuvieron hospitalizados en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona durante el periodo de tiempo que va desde Enero de 1983 a Junio de 1989.

El Hospital Clínic i Provincial de Barcelona es un hospital universitario de unas 1000 camas considerado como hospital de referencia así como hospital de primera línea para un área urbana de aproximadamente unos 500.000 habitantes. Posee prácticamente todas las especialidades médicas y quirúrgicas, incluyendo una unidad de trasplante de médula ósea y una unidad de trasplante renal. El hospital no dispone de unidad activa de quemados.

Se practicaron los hemocultivos siempre por indicación del médico responsable del paciente. La muestra de sangre se obtuvo, siempre que fue posible, de una vena antebraquial y se distribuyó en 2 botellas de hemocultivo; una con caldo de "tripticase-soy" para organismos aerobios y la otra con caldo de tioglicolato para gérmenes anaerobios. Estas muestras fueron procesadas de la forma habitual en nuestro laboratorio de Microbiología. Dentro de las primeras 24 horas de incubación se realizaba una resiembra a ciegas de las 2 botellas en agar-chocolate y se incubaba a 35 grados centígrados en una atmósfera enriquecida con un 5% de dióxido de carbono. Además, diariamente se observaban las

botellas en búsqueda de signos de crecimiento (hemólisis, turbidez) y se efectuaba otra resiembra a ciegas en el quinto día a partir del frasco de anaerobios en agar sangre y se incubaba en anaerobiosis. Las placas de agar-sangre y agar-chocolate se desechaban al tercer o cuarto día si no se observaba crecimiento. Habitualmente no se procedía a la ventilación de las botellas. *P. aeruginosa* fue identificada de acuerdo a criterios previamente descritos (692). La figura 3 (pag. 46) muestra el resultado de las reacciones bioquímicas llevadas a cabo para identificar *P. aeruginosa* según un panel comercial utilizado en nuestro laboratorio.

Fueron considerados como criterios de no inclusión los siguientes:

1. Pacientes ingresados en el area de Pediatría.
2. Pacientes con uno o más hemocultivos positivos para *P. aeruginosa* que se considere contaminación.

La consideración de un hemocultivo como contaminación es, inevitablemente, un hecho subjetivo. Para el propósito de este trabajo esta decisión fue tomada de forma conjunta por el Microbiólogo, médico responsable del paciente en cuestión y por el Infectólogo (habitualmente el doctorando de esta tesis).

2. METODOS.

La información de los hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* se obtuvo diariamente a través del Servicio de Microbiología del Hospital Clinic. Varios criterios fueron

similares a los utilizados por Weinstein et al. (316)

2.1 ESTUDIO CLINICO:

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les recogió la información presente en el anexo I encaminada a obtener datos referentes a:

1.- Filiación: Nombre, edad y sexo.

2.- Servicio responsable y area de hospitalización. Fueron consideradas las siguientes areas de hospitalización:

* Area Médica: Englobó a los pacientes ingresados en los servicios de Medicina (Medicina Interna General y especialidades Médicas), Dermatología y Psiquiatría.

* Area Quirúrgica: Pacientes ingresados en los Servicios de Cirugía General y Digestiva, Torácica, Cardíaca, Vasculár, Urología, Otorrinolaringología, Neurocirugía, Traumatología y Ortopedia, y Oftalmología.

* Area de Cuidados Intensivos (Unidad de Vigilancia Intensiva Respiratoria, Area de Vigilancia Intensiva, Unidad de Cuidados Intensivos de Hepatología, Unidad de Cuidados Intensivos de Nefrología y Unidad de Reanimación Hematológica).

* Area de Ginecología y Obstetricia. Para fines estadísticos, esta area fue incluida como area médica de hospitalización.

3.- Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la positividad de

los hemocultivos.

4.- Origen de la bacteriemia: intra, extrahospitalaria o desconocida. De acuerdo con los criterios del National Nosocomial Infections Study (693), se consideró intrahospitalaria aquella sepsis con uno o más hemocultivos positivos clínicamente valorables realizados después de las 48 horas de su ingreso en el hospital, o que el paciente había estado hospitalizado en las 2 últimas semanas, y que no traduzcan proceso infeccioso ya presente o en periodo de incubación a su ingreso.

5.- Enfermedad de base y localización primaria de la misma.

Se aceptó la presencia de una neoplasia hematológica cuando el examen de la sangre periférica, médula ósea o ganglio linfático eran compatibles con este diagnóstico. Las neoplasias hematológicas solo fueron admitidas cuando se disponía de confirmación histológica o citológica.

Se consideró que un paciente estaba en tratamiento glucocorticoideo cuando había recibido un equivalente a 20 mg. de prednisona diariamente durante al menos 2 semanas o 30 mg. de prednisona diariamente al menos 1 semana antes del hemocultivo positivo (694-696).

Las intervenciones quirúrgicas fueron consideradas cuando se llevaron a cabo dentro de las 2 semanas previas a la bacteriemia.

Se definió la insuficiencia renal como un nivel de creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl (697-698).

Se aceptó el diagnóstico de diabetes mellitus cuando el nivel de glucosa sérica en ayunas fue superior a 140 mg/ dl, o el

paciente requería la administración de hipoglicemiantes orales o insulina.

En los casos en que se disponía de una biopsia hepática confirmatoria, o si la clínica, analítica y evolución clínica eran compatibles se aceptaba el diagnóstico de cirrosis hepática.

Se consideró a un paciente afecto de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) cuando era serológicamente positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y había presentado alguna infección oportunista y/o neoplasia aceptada como diagnóstica de dicho síndrome de acuerdo con los actuales criterios diagnósticos del CDC de Agosto de 1987 (699).

6.- Factores de riesgo previos, como son: 1) la intubación endotraqueal y los días totales de intubación, 2) técnicas quirúrgicas, 3) colocación de prótesis, 4) sonda urinaria y en su caso, los días que permanece sondado el paciente, 5) catéter endovenoso; se anotó el tipo de catéter y los días que es mantenido. 6) traqueostomía, 7) exploraciones complementarias a que fue sometido el paciente (cistoscopia, fibrobroscopia,), 8) tratamientos asociados (corticoides, citostáticos, radioterapia) y la duración de los mismos.

7.- Foco o puerta de entrada de la infección. El foco de sepsis se confirmó por cultivo, evidencia clínica o en su defecto se consideró desconocido.

8.- Antibióticos previos al desarrollo de la sepsis y tiempo que se llevaba administrándolos.

9.- Sintomatología clínica previa: Días de duración, Temperatura

axilar y si había signos de shock en el momento de la bacteriemia. Fue considerado como shock la presencia de una presión sistólica inferior a 90 mm de Hg y/o una diuresis total inferior a 80 ml en 4 horas; el shock se consideró relacionado con la bacteriemia (séptico) si no había otra explicación aparente.

10.- Se recogió el número de hemocultivos practicados y cuántos de ellos fueron positivos en cada episodio de bacteriemia.

11.- Datos analíticos cuando se desarrolló la bacteriemia que incluyeron: Velocidad de sedimentación globular, hemograma (con especial atención a la cifra de leucocitos, polimorfonucleares y leucocitos cayados, cifra de hemoglobina), recuento de plaquetas, cifra de la creatinina sérica, y cuando fue posible fibrinógeno y se determinó la existencia o no de productos de degradación del fibrinógeno. Para los estudios estadísticos se consideró a un paciente afecto de una leucopenia cuando la cifra de leucocitos era inferior a 4500 por mm^3 ; granulocitopenia cuando la cifra de granulocitos era inferior a 500 por mm^3 ; plaquetopenia cuando la cifra de plaquetas era inferior a 100.000 por mm^3 ; anemia cuando la hemoglobina era inferior a 9,5 grs / dl; insuficiencia renal cuando la creatinina sérica era superior a 1,5 mgs /dl. Se consideró la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) cuando pudo comprobarse la presencia en el suero de productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

12.- Antibióticos que se instauraron a raíz del conocimiento del hemocultivo positivo, si coincidieron o no con los previos en su

caso, la duración del tratamiento y, en definitiva, si fue adecuado el tratamiento de acuerdo a los criterios standard establecidos en la literatura. Se consideró un tratamiento antibiótico adecuado cuando al menos uno o más antibióticos de los empleados fue activo frente a *Pseudomonas aeruginosa* según las técnicas microbiológicas de estudio de sensibilidad a los antibióticos, y además se administrara por la vía y con una duración adecuada.

13.- Se realizó un seguimiento clínico-microbiológico a todos los pacientes como mínimo hasta su alta hospitalaria. Este seguimiento evolutivo comprendió: Duración de la fiebre en días, negativización o no de los hemocultivos al tercer día de la sepsis, intervalo entre el inicio de la sepsis y el del tratamiento antibiótico adecuado, necesidad de alguna intervención quirúrgica como parte del tratamiento, aparición de metástasis séptica y en su caso focalidad clínica, recuperación o no de la leucopenia en los casos que corresponda, otras complicaciones derivadas ya sea de la propia sepsis como del tratamiento antibiótico y si el paciente fue éxitus en cuyo caso se registró si el éxitus estuvo relacionado directamente con el proceso séptico o por el contrario fue consecuencia de la enfermedad de base. Para el análisis estadístico la mortalidad fue considerada únicamente como una variable con dos alternativas, "exitus" o no "exitus".

Se admitió una metástasis séptica siempre que pudo documentarse la aparición de *P. aeruginosa*, ya sea clínica o

microbiológicamente, en una focalidad a distancia diferente al foco primario de la bacteriemia después de los 2 días del primer hemocultivo.

2.2. ESTUDIO MICROBIOLÓGICO:

Una vez identificada la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* por la técnica habitual de los hemocultivos de nuestro Laboratorio de Microbiología se procedió al estudio de la sensibilidad a los antibióticos de la cepa en cuestión; técnica del disco-placa o método de difusión en Agar de Kirby-Bauer (700) y determinación de la concentración antibiótica inhibitoria mínima (método de microdilución en medio líquido) (700-705).

1. Método de difusión en Agar (disco-placa de Kirby-Bauer)

Es el método más utilizado en los Laboratorios de Microbiología y el recomendado para efectuar el antibiograma de rutina de las bacterias aerobias y anaerobias facultativas de crecimiento rápido como son las *Enterobacterias*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus* y *Streptococcus faecalis*.

El medio de cultivo utilizado fue el agar Mueller-Hinton, vertido en placas para obtener un grosor homogéneo de 4 milímetros. A partir de un cultivo puro de la cepa a estudiar se prepara un inóculo según la técnica microbiológica habitual y se inoculara la placa con un escobillón estéril. Se deja reposar la placa en posición horizontal durante 15 minutos para obtener una buena absorción del inóculo y un secado moderado de la misma. A

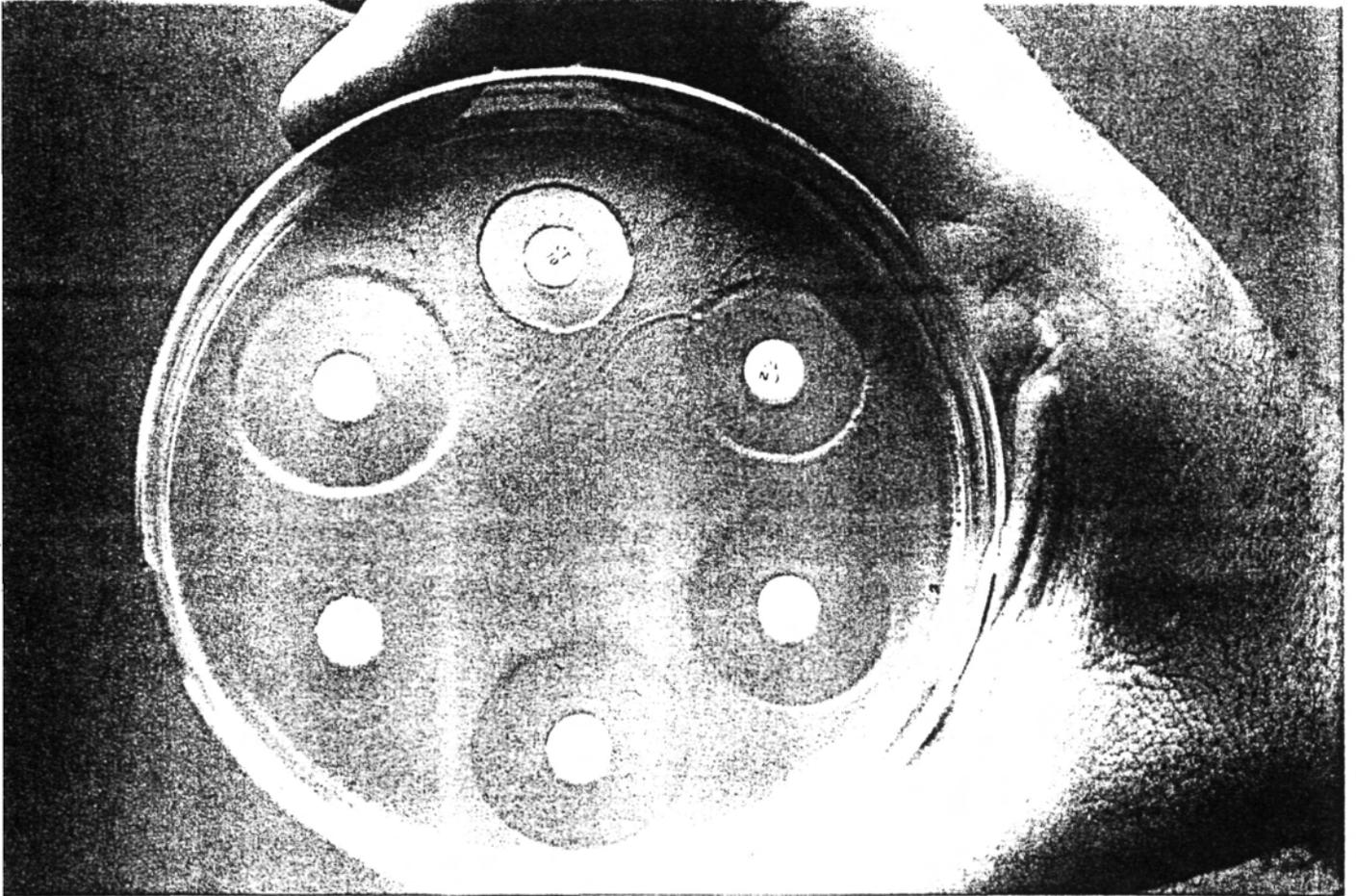
continuación se colocan los discos de antibiótico sobre la superficie con un dispensador semiautomático que en una placa de 90 mm de diámetro deposita un máximo de 6 discos, o con unas pinzas. Las placas se incuban inmediatamente después de disponer los discos a 35 grados centígrados durante 18-24 horas. La lectura de los halos se realizará con "pie de rey" interpretando los resultados en función de los datos del Anexo II en el que aparece la concentración de antibiótico que contiene cada disco, y los valores expresados en milímetros del diámetro del halo para determinar si es resistente, intermedio o susceptible. Un ejemplo de la imagen obtenida se muestra en la figura 6.

2. Método de microdilución en medio líquido. Estudio de la concentración antibiótica inhibitoria mínima.

La concentración mínima inhibitoria de un antimicrobiano para un organismo específico es la concentración más baja que inhibirá el crecimiento de ese organismo. Para su estudio, debe utilizarse un método de dilución siendo el más utilizado y el que se ha empleado en este trabajo es el de microdilución en medio líquido, aunque existen otros métodos como son los de macrodilución en medio líquido o los de dilución en medio sólido.

La determinación de la concentración inhibitoria mínima (CMI) está especialmente indicada en los casos en que las características del proceso infeccioso, del antibiótico o del propio paciente aconsejen tener una información lo más exacta posible sobre la interrelación paciente-agente antimicrobiano-proceso infeccioso. Son ejemplos de ello las infecciones graves

Figura 6. Ejemplo de antibiograma por la técnica del disco de Kirby-Bauer para *Pseudomonas aeruginosa*.



como endocarditis, infecciones por *Pseudomonas*, el empleo de antibióticos potencialmente tóxicos.

Es necesario suplementar el medio de cultivo con iones Calcio y Magnesio para simular las condiciones "in vivo". El medio de cultivo utilizado fue nuevamente el de Mueller-Hinton, suplementado con iones Calcio y Magnesio, ya que las CIMs obtenidas al estudiar la actividad de aminoglicósidos, polimixinas y tetraciclinas pueden ser más bajas de lo esperado, en particular frente a *P. aeruginosa*.

Básicamente el método consiste en preparar una serie de placas de microtítulo con 50 lambdas de caldo de cultivo a las cuales se les añaden las concentraciones de antibiótico a valorar. El siguiente paso es preparar un inóculo estandarizado de tal forma que el inóculo final conseguido en cada tubo o pocillo sea de 5 por 10^5 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por ml. Para proceder a la inoculación, en cada pocillo con antibiótico así como en el de control se dispensa 50 lambdas; el volumen total será de 100 lambdas y debe tenerse en cuenta que la concentración de antibiótico se habrá diluido a la mitad de la inicialmente añadida. La temperatura de incubación será de 35-37 grados centígrados durante un total de 18-20 horas. Tras la incubación y previa lectura de los controles, se efectuó la determinación de la CIM que se considerará como la dilución más baja en la cual no se observa crecimiento macroscópico.

Existen en el mercado comercial diversos sistemas mas o menos automatizados y estandarizados en cuanto al inóculo bacteriano,

tiempo de incubación, sistema de lectura y emisión final de informes y dictámenes. La técnica comercial BBL (R) SCEPTOR (R) Gram negative Panels MIC ha sido la técnica de microdilución empleada en este estudio. Este sistema consta de unas placas de microtítulo que contienen en forma desecada varias hileras de antibióticos a diversas concentraciones; una estación dispensadora encargada de efectuar la inoculación de las placas y un aparato de lectura manual o semiautomatizado que se conecta a un ordenador para poder imprimir y archivar los resultados obtenidos. Los resultados se expresan en microgramos por ml. A efectos prácticos, la concentración inhibitoria mínima de un antibiótico será la concentración más baja del mismo en la que una microdilución no presenta turbidez después de 18-20 horas de incubación, es decir, no existe crecimiento bacteriano.

La concentración inhibitoria mínima es una técnica de estudio "in vitro" que nos orienta sobre la actividad de los antimicrobianos contra un organismo determinado. No obstante, "in vivo" la concentración necesaria de antibiótico para tratar una infección suele ser superior; así, por ejemplo, para tratar una infección sistémica se calcula que se precisa un pico de antibiótico como mínimo entre 2 y 4 veces superior al de la concentración inhibitoria mínima.

Los antibióticos que fueron testados así como los valores de referencia que se utilizaron como criterios de susceptibilidad se muestran en el Anexo III.

2.3 PROCESAMIENTO DE DATOS Y METODO ESTADISTICO.

El procesamiento de datos se realizó con un ordenador IBM AT. Los datos se almacenaron utilizando el programa comercial DBASE III como base de datos adaptado para este fin. Los resultados descriptivos se presentan mediante tablas y gráficas utilizando las técnicas habituales de la estadística descriptiva. En el análisis estadístico univariado se utilizó la prueba de t de Student para las variables cuantitativas y para variables cualitativas la prueba de "chi" cuadrado o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher cuando fue necesaria (706). Se calculó el riesgo ("odds ratio") y su nivel de significación según lo descrito por Schlesselman (707). Arbitrariamente se asignó el valor de 1 como riesgo relativo de muerte a la categoría con el riesgo más bajo dentro de cada variable estudiada.

Aquellas variables cuya presencia comportaba un riesgo de mortalidad significativamente superior en el análisis univariado entraron en un análisis multivariado utilizando el método de regresión logística múltiple mediante un proceso de incorporación escalonada ("stepwise") de variables, según su nivel de significación de acuerdo con lo descrito por Cox (708) y Lee (709). Las variables fueron divididas en 2 categorías distintas (0= ausente o normal; 1= presente o anormal). Para aquellas variables con más de dos categorías, se eligió un punto de corte según los resultados del análisis univariado.

Todos los cálculos se realizaron usando los programas P4F y

PLR del paquete estadístico BMDP (BMDP Statistical Software, Inc., University of California U.S.A.) (710).

Una vez obtenido el modelo se calculó su sensibilidad y especificidad para predecir el fallecimiento de un paciente con una sepsis por *P. aeruginosa*. Para ello se estimó la probabilidad de fallecer, de acuerdo con la ecuación obtenida en el modelo logístico en un subgrupo de los pacientes (aproximadamente la mitad) seleccionados al azar, y se efectuaron los cálculos para diferentes puntos de corte para ver con cual se obtenía la sensibilidad y especificidad más adecuados.

ANEXO I

MODELO DE HOJA DE RECOGIDA DE DATOS UTILIZADA EN ESTE ESTUDIO.

BACTERIEMIA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA.

NOMBRE [] APELL 1 [] 2 [] EDAD []
] SEXO [] No HIST. [] SERVICIO []
FECHA: MES [] AÑO [] DURAC. INGRESO [] ORIGEN []
ENFER. BASE: [] LOCAL. PRIMARIA. []
 [] FACT. RIESGO []
FACTORES DE RIESGO (s/n): INTUB. [] DIAS []
 COLONIZ. (des/nin/foco) []
 PROTESIS [] CIRUGIA (nin/cód.) []
PUERTA DE ENTRADA (focos) []
ANTIBIOTICOS PREVIOS (nin,códigos) [] [] [] DIAS []
SINTOMAS: DUR. PREVIA (días) [] TEMPERAT. [] SHOCK []
 *** [] *** [] *** []
ETIOLOGIA: GERMEN [] [] ORIGEN (veg,bac,emb) []
 TECNICA (cul,gra) [] HEMOS (pos,pract) []/[]
ANTIBIOGRAMA (s/i/r) AMK [] AZL [] AZT [] CAR [] CFT []
 TAZ [] AXO [] CIP [] IMI [] NET []
 PIP [] TOB []
ANALITICA: VSG [] LEUCCO. [] GRANULOS []
 PDF []
 *** FIBRINOGENO [] ***
 PLAQUE. [] HEMOGLO. [] CREATI. []
ANTIBIOTICOS: 1 [] [] [] DURA.(días) [] ADECUADO []
 2 [] [] [] [] []
EVOLUCION: DUR. FIEBRE (días)[] NEGATI. HEMOS A LOS 3 DIAS []
 CIRUG.(cod.)[] METASTASIS (focos) [] []
 EXTIUS (no,si relac.,si no relac.) []
COMPLICACIONES: [] [] []
RECUPERACION LEUCOPENIA (no leuco.,recupera,no recupera) []
INTERVALO INICIO SEPSIS-INICIO TTO. (días) []
OBSERVACIONES:

ANEXO II (*)
TABLA DE LAS CONCENTRACIONES DE ANTIBIOTICO Y DE LOS VALORES DE REFERENCIA UTILIZADOS EN LA TECNICA DEL ANTIBIOGRAMA DEL DISCO O DE KIRBY-BAUER.

Antibiótico	Contenido del disco (ug)	Diámetro en mm.		
		<u>Resist.</u>	<u>Interm.</u>	<u>Suscep.</u>
Amikacina	30	=<14	15-16	=>17
Azlocilina	75	=<14	15-17	=>18
Aztreonam	30	=<15	16-21	=>22
Carbenicilina	100	=<13	14-16	=>17
Cefoperazona	75	=<15	16-20	=>21
Cefotaxima	30	=<14	15-22	=>23
Ceftazidima	30	=<13	14-17	=>18
Ceftriaxona	30	=<13	14-20	=>21
Cefuroxima	30	=<14	15-17	=>18
Ciprofloxacina	5	=<15	16-20	=>21
Gentamicina	10	=<12	13-14	=>15
Imipenem	10	=<13	14-15	=>16
Mezlocilina	75	=<12	13-15	=>16
Netilmicina	30	=<12	13-14	=>15
Piperacilina	100	=<14	15-17	=>18
Tetraciclina	30	=<14	15-18	=>19
Ticarcilina	75	=<11	12-14	>15
Tobramicina	10	=<12	13-14	=>15

* Tomado de The Antimicrobial Newsletter (1988) (711).

ANEXO III (*)

TABLA DE LOS VALORES DE REFERENCIA UTILIZADOS EN LA TECNICA DE MICRODILUCION EN MEDIO LIQUIDO O DE LA CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA.

Antibiotico	Concentración Mínima Inhibitoria (ug/ml)		
	<u>Resistente</u>	<u>Intermedio</u>	<u>Susceptible</u>
Amikacina	=>64	32	=<16
Azlocilina	=>128	--	=<64
Aztreonam	=>32	16	=<8
Carbenicilina	=>256	--	=<128
Cefoperazona	=>64	32	=<16
Cefotaxima	=>64	16-32	=<8
Ceftazidima	=>32	16	=<8
Ceftriaxona	=>64	16-32	=<8
Cefuroxima	=>32	16	=<8
Ciprofloxacina	=>4	2	=<1
Gentamicina	=>16	8	=<4
Imipenem	=>16	8	=<4
Mezlocilina	=>128	32-64	=<16
Netilmicina	=>32	16	=<8
Piperacilina	=>128	32-64	=<16
Tetraciclina	=>16	8	=<4
Ticarcilina	=>128	32-64	=<16
Tobramicina	=>16	8	=<4

* Tomado de The Antimicrobial Newsletter (1988) (711).