Análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños

Epidemiological features and risk factors for mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children

Dra. María T. Rosanova^a, Dra. María S. Mussini^a, Dra. Ana P. Arias^a, Dra. María I. Sormani^a,
Técnica de Laboratorio Alejandra Mastroianni^b, Bioq. María E. García^b, Bioq. Vanesa Reijtman^b y
Dra. Claudia Sarkis^a

RESUMEN

El objetivo fue describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, evolutivas y los factores de riesgo de mortalidad.

Estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron 100 pacientes. Ingresaron con *shock* séptico 42 (42 %) y 56 (56 %) fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos. La bacteriemia fue primaria en 17 pacientes (17 %), asociada a catéter en 15 (15 %) y secundaria en 68 (el 68 %). El foco más frecuente fue mucocutáneo. La resistencia a uno o más grupos de antibióticos fue del 38 %. Fallecieron 31 pacientes (31 %).

Los factores de riesgo de mortalidad fueron *shock* séptico ($p < 0,0005$), ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos ($p < 0,0001$), bacteriemia primaria ($p < 0,009$) o secundaria no asociada a catéter ($p < 0,003$), presencia de foco mucocutáneo o pulmonar ($p < 0,004$) y la multiresistencia antibiótica ($p < 0,01$) o resistencia solo a carbapenemes ($p < 0,01$).

Palabras clave: bacteriemia, *Pseudomonas aeruginosa*, mortalidad, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.128>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.128>

Cómo citar: Rosanova MT, Mussini MS, Arias AP, Sormani MI, et al. Análisis epidemiológico y de factores de riesgo de mortalidad en bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* en niños. Arch Argent Pediatr 2019;117(2):128-131.

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa (PAE) es un bacilo Gram-negativo, patógeno nosocomial oportunista.¹⁻² Ocasiona una amplia gama de infecciones, especialmente, en huéspedes inmunocomprometidos, quemados y portadores de enfermedad fibroquística, entre otros.²⁻⁵ Su tratamiento es un desafío debido a la resistencia antibiótica intrínseca y a su capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia. Las bacteriemias por PAE están relacionadas con una alta mortalidad.⁶

OBJETIVOS

Describir las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y evolutivas de bacteriemias por PAE. Evaluar los factores de riesgo de mortalidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo de niños mayores de 1 mes y menores de 18 años admitidos entre el 1/9/2014 y el 1/9/2017 con aislamiento de PAE en, al menos, un hemocultivo con o sin aislamiento en otro sitio estéril.

Los datos recopilados en las historias clínicas incluyeron edad, sexo, origen de la bacteriemia, enfermedad subyacente, terapia antimicrobiana previa, presencia de neutropenia, uso de catéteres vasculares o urinarios, procedimientos invasivos durante las 72 horas anteriores, requerimiento de ventilación mecánica (VM), presencia de *shock* séptico al inicio, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), resistencia antibiótica y evolución.

Definiciones

La exposición previa a antibióticos se consideró como cualquier tratamiento antibiótico recibido durante el mes anterior a la bacteriemia.

Bacteriemia primaria: hemocultivos positivos para PAE sin otro foco de infección concomitante.

a. Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.

b. Servicio de Microbiología.

Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María T. Rosanova: margris2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-7-2018

Aceptado: 26-11-2018

Bacteriemia secundaria: hemocultivos positivos asociados a un foco clínico evidente relacionado con el germen con o sin aislamiento de este.

Bacteriemia asociada a catéter: aislamiento de PAE en un hemocultivo extraído de la vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de punta de catéter o a través de catéter implantable o semiimplantable sin otro foco de infección diferente al catéter.

Se definió *shock* cuando el paciente presentaba tensión arterial sistólica por debajo del percentilo 5 del rango normal para la edad, a pesar de la reanimación con líquidos o agentes inotrópicos.

Las muertes durante la hospitalización en pacientes con diagnóstico de bacteriemia por PAE se consideraron relacionadas con la infección.

Análisis microbiológico

Se tomaron dos muestras de sangre periférica y/o de catéteres y foco clínico para cultivo, según correspondiera.

Las muestras de sangre fueron inoculadas en botellas PF Plus® y FN plus® (Biomérieux) e incubadas en el sistema automatizado Bact/Alert 3D® (Biomérieux) durante 5 y 7 días, respectivamente. La identificación de los aislamientos fue realizada utilizando Maldi-Tof (espectrometría de masa) en el sistema Vitek MS® (Biomérieux). Las pruebas de sensibilidad se realizaron utilizando el método de difusión de Bauer-Kirby y el sistema automatizado con el equipo Vitek 2C® (Biomérieux). La interpretación de dichas pruebas se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).⁷ La detección de carbapenemasas se realizó por métodos fenotípicos y se confirmó por biología molecular.

Las pruebas de susceptibilidad incluyeron los siguientes antibióticos: piperacilina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem e imipenem, gentamicina amikacina, quinolonas y colistín.

Se consideró resistencia cuando PAE era resistente a, por lo menos, un grupo de antibióticos activos. La multiresistencia se definió cuando era resistente a tres o más familias de antibióticos, que incluían penicilinas antipseudomónicas (piperacilina), cefalosporinas (ceftazidima, cefepima), carbapenemes, aminoglucósidos, monobactam, quinolonas y/o polimixinas.

La antibioticoterapia empírica se consideró apropiada si la cepa de PAE aislada era sensible a, por lo menos, uno de los antibióticos utilizados.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en la base Epi Info versión 6.0. Las variables continuas fueron informadas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas, como cantidad absoluta y frecuencia relativa porcentual.

La significación de las diferencias ($p < 0,05$) se evaluó acorde a las características de las variables, con la prueba exacta de Fisher o χ^2 según correspondiera. Los factores de riesgo potenciales para la mortalidad por bacteriemia por PAE se identificaron mediante el análisis univariado.

RESULTADOS

En el período estudiado, la incidencia de bacteriemia por PAE fue de 3,1 aislamientos por cada 1000 hemocultivos (Figura 1).

Se incluyeron 100 episodios, que correspondieron a 100 pacientes. Se pudo acceder a toda la información requerida mediante la revisión de la historia clínica.

La mediana de edad fue de 27 meses (RIC: 6-88). Predominó el sexo masculino: 52 pacientes (el 52 %). Tenían enfermedad de base 93 (el 93 %) y las oncohematológicas fueron las más frecuentes. Habían recibido antibióticos en el último mes 85 pacientes (el 85 %). Tuvieron procedimientos invasivos previos 60 (el 60 %), y

FIGURA 1. Diagrama de flujo

PAE: *Pseudomonas aeruginosa*.

81 (el 81 %), internaciones previas. Ingresaron con *shock* séptico 42 pacientes (el 42 %) y 56 (el 56 %) fueron admitidos a la UCI. Requiritieron VM 49 pacientes (el 49 %).

La bacteriemia fue primaria en 17 pacientes (el 17 %), asociada a catéter en 15 (el 15 %) y secundaria en 68 (el 68 %). El foco más frecuente fue mucocutáneo, en 21 pacientes, seguido por el pulmonar, en 20, y el abdominal, en 14 (Tabla 1).

El tratamiento empírico fue adecuado en 84 pacientes (el 84 %). Treinta y ocho cepas presentaron resistencia a uno o más grupos de antibióticos, y 11 fueron multirresistentes. Quince cepas fueron solo resistentes a carbapenemes.

No se detectó la presencia de carbapenemasas. Todas las cepas fueron sensibles a colistín (Tabla 2).

Fallecieron 31 pacientes (el 31 %). Los factores de riesgo de mortalidad en el análisis univariado fueron *shock* séptico al ingreso ($p < 0,0005$), ingreso a la UCI y requerimiento de ARM ($p < 0,0001$), bacteriemia primaria ($p < 0,009$) o secundaria ($p < 0,003$), presencia de foco mucocutáneo o pulmonar ($p < 0,004$) y la multirresistencia o resistencia exclusiva a carbapenemes ($p < 0,01$).

TABLA 1. Características de los pacientes y tipo de bacteriemias

Variable	n (%)
Edad media en meses (RIC)	27 (6-88)
Enfermedad de base	93 (93)
Enfermedad de base oncohematológica	42 (42)
Cardiopatías	9 (9)
Inmunodeficiencias	9 (9)
Quemados	7 (7)
Malformación renal	7 (7)
Otros	19 (19)
Antibióticos previos	85 (85)
Internaciones previas	81 (81)
Procedimientos invasivos previos	60 (60)
Catéteres	82 (82)
Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	56 (56)
Ventilación Mecánica	49 (49)
<i>Shock</i> séptico	42 (42)
Mediana de días de internación (RIC)	26 (14-61)
Bacteriemia secundaria	68 (68)
Bacteriemia primaria	17 (17)
Bacteriemia asociada a catéter	15 (15)
Foco mucocutáneo	21 (21)
Foco pulmonar	20 (20)
Foco abdominal	14 (14)
Mortalidad	31 (31)

RIC: rango intercuartílico.

DISCUSIÓN

La bacteriemia es una manifestación común de la infección por *PAE*, con una incidencia aproximada de un episodio por cada 1000 hemocultivos,¹ algo menor que la de nuestros hallazgos.

Los pacientes con inmunosupresión, así como aquellos que han sufrido quemaduras graves, neutropenia inducida por quimioterapia o con enfermedades pulmonares subyacentes, son más propensos a desarrollar la infección.^{6,8,9}

Si bien, en algunas series, la enfermedad subyacente en niños fue un factor correlacionado con la mortalidad,^{2,6} en nuestro estudio, no lo fue.

Kim et al.,¹⁰ demostraron que, con tratamiento empírico adecuado, la presencia de neutropenia no aumentaba la mortalidad semejante a esta serie.

Cattaneo et al.,¹¹ evaluaron las bacteriemias por *PAE* en pacientes oncológicos y reportaron porcentajes de mortalidad similares entre los pacientes neutropénicos y no neutropénicos.

La bacteriemia asociada a catéter en nuestro estudio no resultó ser un factor de riesgo de mortalidad, a diferencia de la bacteriemia primaria o secundaria, que sí lo fueron. Este dato fue similar a lo hallado en otros estudios, en los que la bacteriemia asociada a catéter no se relacionó con la mortalidad.^{11,12}

Los focos secundarios de las bacteriemias por *PAE* fueron variados, y el respiratorio y el cutáneo-mucoso fueron los predominantes, al igual que en nuestra serie.^{10,11}

Kim et al.,¹⁰ en niños neutropénicos, reportaron una frecuencia del 30 % de foco respiratorio y del 20 % del mucocutáneo.

Las bacteriemias causadas por *PAE* tuvieron una alta morbimortalidad. Las altas tasas brutas de mortalidad se asociaron a pacientes que requirieron el ingreso a la UCI en algunas series.¹¹⁻¹³

En otras series, la presencia de dificultad respiratoria y el requerimiento de ARM fue un factor de riesgo independiente relacionado con la mortalidad.^{1,13}

TABLA 2. Sensibilidad antibiótica (100 cepas)

Antibiótico	Resistentes (n)
Penicilinas antipseudomónicas	16
Cefalosporinas antipseudomónicas	14
Carbapenemes	30
Monobactam	7
Aminoglucósidos	17
Quinolonas	11
Polimixinas	0

Coincidiendo con otros autores,^{1,10,13} la presentación clínica de sepsis fue también un predictor de mortalidad.

En este estudio, la letalidad fue alta y relacionada con el ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, requerimiento de ARM y la presencia de sepsis.

PAE es intrínsecamente resistente a diversas clases de antibióticos, debido a la disminución de la permeabilidad de su membrana externa, a la expresión de bombas de expulsión y a la producción de enzimas que inactivan los antibióticos, y también posee la capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia por mutaciones. El uso previo de antibióticos favorece la aparición de resistencia antibiótica, coincidente con este trabajo.^{1,4,6,9,10}

Las consecuencias de la resistencia y el impacto del tratamiento inadecuado sobre la evolución de los pacientes con bacteriemia por PAE no están del todo claros. Los carbapenemes han sido considerados los agentes de primera línea en el tratamiento de infecciones graves por PAE; sin embargo, la resistencia se ha incrementado.¹⁰⁻¹⁴

Algunos estudios sugirieron que la resistencia antibiótica de PAE no era un predictor de mortalidad.¹⁰ Otros autores reportaron que la resistencia a carbapenemes tendría una mayor mortalidad que las causadas por cepas sensibles.^{11,12}

En otras series, la multirresistencia fue independientemente asociada con una terapia inapropiada, que fue un importante predictor de mortalidad, sinérgico con la gravedad de la enfermedad subyacente.¹⁰⁻¹⁴

La resistencia a carbapenemes y la multirresistencia fue un predictor de mortalidad estadísticamente significativo en nuestra serie. Un alto porcentaje de nuestros pacientes tuvo tratamiento empírico adecuado, lo que explicaría que esa última variable no resultara estadísticamente significativa relacionada con la mortalidad.

CONCLUSIONES

La bacteriemia por PAE predominó en pacientes con patología de base. La mortalidad fue alta y los factores de riesgo fueron shock séptico inicial, ingreso a la UCI y requerimiento de VM, presencia de bacteriemia primaria o secundaria no asociada a catéter, presencia de foco mucocutáneo o pulmonar y la multirresistencia o resistencia exclusiva a carbapenemes. ■

REFERENCIAS

1. Yang MA, Lee J, Choi EH, Lee HJ. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children over ten consecutive years: analysis of clinical characteristics, risk factors of multi-drug resistance and clinical outcomes. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(5):612-8.
2. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, Berger H, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(10):959-63.
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3):268-81.
4. Zhang Q, Smith JC, Zhu Q, Guo Z, et al. A five-year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children hospitalized at a single center in southern China. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(8):e628-32.
5. Bauer A, Kirby W, Sherris J, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966; 45(4):493-6.
6. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol.* 2014; 63(Pt 12):1679-87.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: CLSI; 2016.
8. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42(6): 492-6.
9. Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(6): 745-51.
10. Kim YJ, Jun YH, Kim YR, Park KG, et al. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:161.
11. Cattaneo C, Antoniazzi F, Casari S, Ravizzola G, et al. *P. aeruginosa* bloodstream infections among hematological patients: an old or new question? *Ann Hematol.* 2012; 91(8):1299-304.
12. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 71(1):38-45.
13. Kim HS, Park BK, Kim SK, Han SB, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1):500.
14. Jeong SJ, Yoon SS, Bae IK, Jeong SH, et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact of bacterial virulence and strains on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 80(2):130-5.