

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Caracterización de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* provenientes de bacteriemias en el HSC durante el período comprendido entre enero 2018 y diciembre 2020”

Trabajo final de investigación aplicada sometido a consideración de la Comisión del programa de Estudios de Posgrado en Microbiología para optar al grado y título de Especialista en Bacteriología Médica

Cruz Chavarría Ana Gabriela

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

Montes de Oca, San José

Costa Rica

2021

Agradecimiento

Primeramente, agradezco a Dios por darme la oportunidad y la fuerza para realizar un paso más en mi carrera profesional.

A mi Madre por su apoyo incondicional y a mi hermana Emily por darme su constante soporte.

A mis profesores y tutores por su guía y ejemplo.

A mis amigos por su presencia, a toda mi familia por su amor incondicional, a mis compañeros de Especialidad por la solidaridad y a mis compañeros de trabajo sin quienes no hubiese sido posible realizar este proyecto.

A mi Padre y a mi Tita quienes partieron sin poder ver el final de este proyecto pero que sobreviven en las enseñanzas que impactaron a muchos y que marcarán mi vida como reto de emular ese impacto sirviendo al prójimo.

A todos ustedes mil gracias.

Acta de aprobación



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

PPEMIC Programa de Posgrado en
Especialidades en Microbiología

SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

ACTA-73-2021

Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el viernes 8 de octubre de 2021 con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante Ana Gabriela Cruz Chavarría carné #A21677, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de Especialista en Bacteriología Médica. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Diego Elizondo Wallace, Esp., quien preside y lector, Cindy Sandí Villalobos, Esp., tutora y Luis Solano Alpizar, Esp., lector.

ARTICULO 1

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: "Caracterización de los aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de bacteriemias en el HSC durante el período comprendido entre enero 2018 y diciembre 2020"

ARTICULO 2

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

ARTICULO 3

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado Reprobado

ARTICULO 4

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y el Postulante, a las 16:15 horas.

Nombre	Firma	No. Cédula
Esp. Diego Elizondo Wallace Quien preside		1-1348-0222
Esp. Cindy Sandí Villalobos		1-1205-0673
Esp. Luis Solano Alpizar		1-1139-0915
Ana Gabriela Cruz Chavarría Estudiante		1-1204-0384

Observaciones: El Trabajo Final de Graduación de Ana Gabriela Cruz Chavarría es merecedor de mención de honor.

Tabla de contenido

1.	1
2.	2
3.	3
4.	3
5.	3
6.	3
7.	4
8.	5
9.	16
9.1.	16
9.2.	17
9.3.	18
9.4.	19
9.5.	20
9.6.	21
9.7.	22
9.8.	23
10.	23
10.1.	24
10.2.	26
10.3.	27
11.	29
12.	31

Resumen

La bacteriemia conforma un síndrome clínico complejo y en constante transformación, que ocasiona una importante y creciente morbimortalidad.

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno frecuentemente aislado en bacteriemias verdaderas, principalmente aquellas que se consideran nosocomiales, por lo que describir su comportamiento ante diversos antimicrobianos usados para el tratamiento tiene gran relevancia en la Salud Pública.

En esta caracterización, se analizaron los aislamientos provenientes de hemocultivos positivos identificados como *P. aeruginosa*, entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020, utilizando la herramienta informática de laboratorio Whonet®, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la cual se generó el perfil de resistencia de este patógeno.

En el periodo bajo estudio, se analizaron 737 aislamientos de infecciones del torrente sanguíneo, obteniendo que el 64 % (470 aislamientos) de las bacteriemias verdaderas fueron producidas por bacilos gram negativos, donde destaca *Escherichia coli* como el patógeno más frecuente. *P. aeruginosa* se identificó en el 4.3 % (32 aislamientos) de los casos, obteniendo el tercer lugar entre los aislamientos de Gram negativos más frecuentes, y siendo el bacilo Gram negativo no fermentador más importante en los aislamientos provenientes de muestras de sangre, coincidiendo con lo publicado por el Centro Nacional de Referencia en Bacteriología (CNRB) del INCIENSA.

El mayor número de aislamientos se obtuvo desde el Servicio de Emergencias, siendo el tracto genitourinario el foco más frecuente en los pacientes que cursaron con una infección del torrente sanguíneo. En segundo lugar, se encontró el salón de cirugía, teniendo como foco principal las infecciones de tejidos blandos, lo cual denota la importancia de *P. aeruginosa* a nivel nosocomial. La sensibilidad a los antibióticos de las cepas aisladas de hemocultivos ha bajado, siendo el año 2020 el que registró un perfil de sensibilidad menor, muy acorde con el comportamiento de

los bacilos Gram negativos durante la pandemia causada por el SARS-CoV 2 y su consecuente cuadro de COVID- 19.

La evidencia recolectada sugiere que el tratamiento empírico a utilizar debería ser ceftazidime, el cual es ideal según el porcentaje de resistencia obtenido de 12,5 %, proporcionándole a los clínicos un buen margen de utilidad para esta droga.

Sin lugar a dudas, esta información se debe socializar con todo el personal de salud, ya que se evidenció que la microbiología de las bacteriemias es variable según la zona geográfica, aunque estén cercanas. Por lo tanto, es importante que se estudien y caractericen este tipo de infecciones con gran impacto clínico en cada centro de salud del país, para establecer apropiadamente la terapia empírica y obtener más beneficios de los métodos de identificación directos de los frascos de hemocultivos.

El conocimiento de la epidemiología local es indispensable para instaurar guías de terapia empírica adecuadas. Este estudio motivará a la comunidad clínica y a todo el personal de salud del Hospital de San Carlos a continuar vigilando la presión selectiva que causan los antimicrobianos, a cumplir los principios del PROA, a disminuir la transferencia horizontal de genes mediante el apego a las buenas prácticas de higiene como el lavado de manos, y a buscar nuevas estrategias en la lucha contra los microorganismos multirresistentes, uniendo la investigación básica con la investigación clínica.

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Principales patógenos aislados de las bacteriemias reales del HSC de enero 2018 a diciembre 2020, n=737.	17
Figura 2. Distribución de las bacteriemias producidas por <i>P. aeruginosa</i> según el servicio en donde se encontraba el paciente a la hora de la toma de muestra del hemocultivo, n=32.	18
Figura 3. Distribución de los focos asociados a las bacteriemias producidas por <i>P. aeruginosa</i> , n=32.	19
Figura 4. Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de <i>P. aeruginosa</i> en bacteriemias del HSC de enero 2018 hasta diciembre 2020, n=32.	20
Figura 5. Sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos de <i>P. aeruginosa</i> , provenientes de hemocultivos, comparada por año (2018 a 2020).	21
Figura 6. Clasificación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de las cepas de <i>P. aeruginosa</i> provenientes de los hemocultivos analizados en el HSC durante el período 2018-2020. n=32.	22
Tabla 1. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana	23
Figura 7. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de las cepas de <i>P. aeruginosa</i> provenientes de aislamientos de sangre del HSC con los aislamientos reportados por INCIENSA y el HPUC (Confeción propia, basada en los estudios previamente citados).	26

Índice de abreviaturas

AAAS: Aislamientos Asociados a la Atención de la Salud

AAC: Aislamientos Asociados a la Comunidad

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

HSC: Hospital San Carlos

BGN: Bacilo Gram Negativo

SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*

MBL: Metalobetalactamasa

OMS: Organización Mundial de la Salud

CVC: Catéter Venoso Central

INCIENSA: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud

ReLAVRA: Red Latinoamericana de la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos.

CNRB: Centro Nacional de Referencia de Bacteriología

HPUC: Hospital Privado Universitario de Córdoba

QS: Quorum sensing

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Licencia de publicación



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Quea Gabriela Cruz Chavarría, con cédula de identidad 1-1264-0384, en mi condición de autor del TFG titulado "Caracterización de los aislamientos de Pseudomonas aeruginosa provenientes de bacteriemias en el HSC durante el período comprendido entre enero 2018 y diciembre 2020"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Justificación

En diversos estudios a nivel internacional, se demuestra que entre 3 % y 5 % de todas las infecciones bacterianas y de un 28 % a 38 % de las bacteriemias causadas por bacilos Gram negativos, son producidas por *Pseudomonas aeruginosa* (Suárez et al., 2010), encontrando tasas de incidencia de 4.7 casos por 100000 personas al año, principalmente en países en desarrollo (Al-Hasan et al., 2008). En Costa Rica, según el informe técnico de la Estrategia para la Vigilancia de Laboratorio de la Resistencia a los Antimicrobianos de Microorganismos de Importancia en Salud Pública del período 2018, publicado por el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), *Pseudomonas spp.* fue el quinto organismo más frecuente entre los aislamientos provenientes de sangre.

A través de la vigilancia microbiológica local, es posible conocer la prevalencia de un evento. En el caso de las bacteriemias, consiste en detectar la frecuencia de los aislamientos y su perfil de resistencia para obtener el panorama real de cada centro hospitalario, permitiendo así vigilar acontecimientos de importancia epidemiológica y siendo materia prima para actualizar y crear protocolos en el manejo integral de enfermedades infecciosas.

Este análisis específico de la epidemiología local debe ser una prioridad en cada centro hospitalario, ya que utilizar datos de otros países o extrapolar guías internacionales puede ser perjudicial, considerando que el perfil bacteriológico y su patrón de resistencia a los antimicrobianos varía significativamente entre naciones y aún entre centros hospitalarios de un mismo país. Estas diferencias son generadas debido a las características específicas de cada población, equipo de profesionales en salud y disponibilidad antibiótica que presenta cada centro.

En el Hospital San Carlos, se han identificado bacterias con mecanismos de resistencia agresivos, como la confirmación de carbapenemasas tipo KPC-1 en *Klebsiella pneumoniae* aislada de una infección del tracto urinario en una niña con

problemas hepáticos. Este caso constituyó la primera publicación oficial de este mecanismo de resistencia en nuestro país durante el 2011 (Varela y Quirós, 2017). En el año 2019, se presentó un brote de *P. aeruginosa* productora de metalcarbapenemasas en la nueva Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), impactando el abordaje de las infecciones nosocomiales e incrementando la necesidad de conocer los patógenos más frecuentes y sus perfiles de resistencia, con el fin de elaborar estrategias dirigidas al control de estos patógenos.

Según el análisis realizado por Kumar, la elección de un tratamiento empírico adecuado en la primera hora del diagnóstico de un choque séptico influye directa y proporcionalmente en la probabilidad de sobrevida del paciente (Kumar et al., 2006). Esto demuestra cuán imperativo es analizar los perfiles de resistencia antimicrobiana de los patógenos prioritarios según cada centro, para generar la evidencia necesaria y modificar o establecer los protocolos de tratamiento empírico. De esta forma, se disminuye la presión selectiva sobre las cepas que comúnmente se aíslan en el HSC.

Esta investigación constituye el primer estudio de este tipo en este nosocomio. Por lo tanto, el impacto de los resultados y recomendaciones de esta caracterización beneficia a los pacientes, personal de salud y población de la región Huetar Norte de Costa Rica, permitiendo un abordaje terapéutico oportuno para los casos de bacteriemias producidas por *P. aeruginosa*.

1. Pregunta científica

¿Los aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de bacteriemias del Hospital San Carlos, durante el período 2018-2020, tienen un comportamiento similar a lo descrito en la literatura internacional, en cuanto a prevalencia y perfil de resistencia a los antimicrobianos?

2. Hipótesis

Los aislamientos de *P. aeruginosa*, provenientes de bacteriemias del Hospital San Carlos durante el período 2018 – 2020 son similares a lo descrito en la literatura, en cuanto a prevalencia y perfil de resistencia.

3. Objetivo general

Caracterizar a nivel de prevalencia y perfil de resistencia a los antimicrobianos, los aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de bacteriemias del Hospital San Carlos durante el período 2018 – 2020.

4. Objetivos específicos

1. Analizar la prevalencia de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en bacteriemias del Hospital San Carlos, durante el período 2018-2020.
2. Describir el perfil de resistencia de los aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de bacteriemias del Hospital San Carlos durante el período 2018 - 2020.
3. Comparar el comportamiento de los aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de bacteriemias del Hospital San Carlos durante el período 2018 – 2020, con lo descrito en la literatura internacional.
4. Sugerir, según el perfil de resistencia a los antimicrobianos encontrado en los aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de bacteriemias del Hospital San Carlos, los antibióticos que deben ser utilizados como terapia empírica.

5. Metodología

La metodología se basa en la búsqueda de los resultados de los aislamientos provenientes de hemocultivos positivos identificados como *P. aeruginosa*, entre el 1º de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020, utilizando la herramienta informática de laboratorio Whonet®, desarrollada por la OMS para generar el perfil de resistencia de este patógeno. La doctora Yessenia Brenes, durante su servicio social en este hospital como infectóloga, colaboró en el análisis del perfil de resistencia y las recomendaciones para tratamiento empírico.

Se excluyen los casos de resultados adicionales de hemocultivos positivos de un mismo paciente, con el fin de no tomar en cuenta dicho caso de bacteriemia más de una vez.

6. Limitaciones del Estudio

La principal limitación de este estudio radica en que los datos ingresados al sistema informático del laboratorio (LIS) no indexan si la bacteriemia se consideró de origen nosocomial o comunitario. Por lo tanto, no podemos clasificar estos aislamientos en esas categorías, lo cual disminuye la calidad de la evidencia y limita la especificidad de la recomendación de la terapia empírica diferenciada según ese origen.

Por otra parte, el Hospital San Carlos posee 220 camas, por lo que el número de muestras analizadas es pequeño al ser comparado con otros centros. Sin embargo, al haber analizado 3 años completos de aislamientos, se obtuvo un número adecuado para generar un perfil de resistencia.

La norma para el análisis y la presentación de datos de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos M39-A4 del CLSI 2014, indica que se deben incluir en los análisis de perfiles de susceptibilidad-resistencia solo aquellas especies con 30 o más aislamientos.

La información de resistencia a los diferentes antibióticos evaluados se presenta en gráficos de barras, incluyendo el número de aislamientos no sensibles (sumatoria de intermedio + resistente) de *P. aeruginosa* provenientes de sangre.

7. Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció a la sepsis como una prioridad de la salud global, ya que se estima que hay aproximadamente 30 millones de episodios al año asociados a 6 millones de muertes por esta causa. Estas cifras corresponden al año 2017, tres años antes de que el mundo cambiara radicalmente a causa de la pandemia protagonizada por el SARS CoV-2. Desde ese momento, esta autoridad instaba a las naciones a generar políticas de fortalecimiento al diagnóstico, manejo, y prevención del tratamiento de la sepsis, y fortalecer los programas de uso racional de los antimicrobianos, así como establecer una meta global con el fin de reducir los casos de sepsis (Reinhart et al., 2017).

La sepsis es una respuesta sistémica y peligrosa del huésped a la infección que lleva a una sepsis grave (disfunción aguda orgánica secundaria a una infección documentada o sospechada) y a un choque séptico (sepsis grave más hipotensión que no revierte con fluidoterapia). Se dice que un paciente está séptico si se documenta o sospecha una infección y se reúnen otros criterios adicionales (Munford, Robert S & Suffredini, Anthony F., 2016).

La bacteriemia conforma un síndrome clínico complejo y en constante transformación que ocasiona una importante y creciente morbimortalidad. Según la Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), ante el crecimiento de bacterias en los hemocultivos, debemos considerar las siguientes posibilidades: falsa bacteriemia o bacteriemia verdadera, y esta puede ser transitoria, persistente o de brecha.

Falsa bacteriemia o contaminación: Situación en la que se detecta crecimiento en hemocultivos de uno o más microorganismos/ bacterias que no estaban causando bacteriemia verdadera. Se debe a la contaminación al tomar la muestra o al procesarla.

Bacteriemia verdadera: Presencia cierta de microorganismos en la sangre del paciente. Para su diagnóstico, deben utilizarse criterios microbiológicos y clínicos. Se considera bacteriemia verdadera cuando: a) un microorganismo que no es una causa habitual de contaminación de hemocultivos (por ejemplo, *S. aureus*, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*), se aísla en al menos un hemocultivo en un paciente con un cuadro clínico compatible con bacteriemia, o b) un microorganismo que contamina habitualmente los hemocultivos (por ejemplo, *Staphylococcus coagulasa negativo*(SCN), *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp*, *Propionibacterium acnes* y algunas especies de *Clostridium*), se aísla en al menos dos tandas de hemocultivos obtenidos de punciones distintas de vena periférica o de vena periférica y catéter en un paciente con un cuadro clínico compatible. En las bacteriemias por SCN, es aconsejable comprobar que la especie y el antibiograma de ambos hemocultivos positivos sean idénticos (Cisneros-Herreros et al., 2007).

El origen de la bacteriemia verdadera es, por lo tanto, una infección local no controlada, de tal manera que las bacterias circulantes o sus productos, estimulan reacciones inflamatorias dentro de los vasos y los órganos distantes que producen disfunción orgánica e hipotensión. La gran mayoría de los casos de sepsis grave se producen en personas previamente enfermas y se relacionan con bacterias u hongos adquiridos del propio microbiota del paciente o por microorganismos colonizantes conocidos y generalmente asociados a dispositivos invasivos.

Los hemocultivos positivos se presentan con más frecuencia en los pacientes con sepsis grave que en los que tienen sepsis, y este porcentaje es aún mayor entre los que desarrollan shock séptico. Asimismo, en los pacientes con sepsis grave e infección documentada, la bacteriemia se ha asociado con mortalidad precoz.

Los lugares de infección primaria que se identifican con más frecuencia en los pacientes con sepsis grave son los pulmones, el abdomen y el tracto genitourinario. Sin embargo, es difícil diferenciar los síntomas de la infección generalizada de los del proceso local, y el pronóstico depende en gran medida de las características del foco primario. Por lo tanto, el rasgo esencial es la magnitud, la gravedad y la sensibilidad al tratamiento del proceso local más que de la propia sepsis (Munford, Robert S & Suffredini, Anthony F., 2016).

Se recomienda clasificar la bacteriemia según el lugar de adquisición: 1) en bacteriemia de adquisición comunitaria, 2) bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios y 3) bacteriemia de adquisición nosocomial.

A lo largo de esta recopilación de antecedentes, el enfoque se encuentra en las bacteriemias nosocomiales, donde el origen más común reportado es el catéter venoso central (CVC) (14-52 %), seguido de la infección del tracto urinario (18-39 %), la neumonía (10-16 %), y la infección intraabdominal (9-13 %). La etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales muestran grandes diferencias entre centros e incluso entre áreas de un mismo hospital, por lo que el conocimiento de la epidemiología local es imprescindible para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico (Cisneros-Herreros et al., 2007).

Según la guía de la SEIMC, la mortalidad global de las bacteriemias nosocomiales es del 27-37 %, con amplias diferencias según la etiología, que van desde el 21 % para los pacientes con bacteriemia por SCN hasta el 39 % para la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida spp.* (Cisneros-Herreros et al., 2007).

En Costa Rica, durante el 2009, se realizó un estudio descriptivo a partir de la revisión de los hemocultivos reportados por la División de Microbiología del Hospital San Juan de Dios, tomados a pacientes adultos hospitalizados y del Servicio de Emergencias del centro médico en el período de mayo a octubre de ese año. Este estudio analizó 881 bacteriemias verdaderas, encontrando que *Staphylococcus aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (12,72 %), seguido de *Escherichia coli* (10,16 %), *Enterococcus faecalis* (9,37 %), *Klebsiella pneumoniae* (7,90 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (3,74 %) (Carvajal Valdy, Gabriel; et al., 2010).

En el 2020, el INCIENSA publicó en el Informe Técnico de La Estrategia para la Vigilancia de Laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en Salud Pública, datos obtenidos directamente de los laboratorios clínicos de los cinco establecimientos de salud que participan del plan piloto (H. Nacional de Niños, H. Nacional de Geriátrica y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes, H. Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, H. San Juan de Dios y H. La Católica). Cada uno de estos establecimientos contó con un grupo de trabajo interdisciplinario conformado por profesionales del Laboratorio de Bacteriología, Vigilancia Epidemiológica e Infectología.

Durante el 2018, analizaron 2153 aislamientos provenientes de bacteriemias verdaderas, encontrando que los organismos más frecuentes fueron: *E. coli* (19,5 %), *Staphylococcus* diferentes a *S. aureus* (17,2 %), *S. aureus* (14,9 %), *Klebsiella sp.* (12,2 %), *Pseudomonas sp.* (6,1 %) y *Candida spp.* (6,1 %). Esta misma muestra se pudo clasificar según tipo de aislamiento; 1187 (66,4 %) de ellos asociados a la atención de la salud y 297 (33,6 %) provenientes de la comunidad (Jiménez et al., 2020).

Por lo tanto, demostrada la importancia de *Pseudomonas aeruginosa* como patógeno frecuentemente aislado en bacteriemias verdaderas, principalmente aquellas que se consideran nosocomiales, es que a continuación se describen las principales características que la convierten en un microorganismo relevante en la Salud Pública.

En primera instancia, *Pseudomonas aeruginosa* es capaz de producir bacteriemias, las cuales se describen como graves y con alta tasa de mortalidad. En su mayoría, estas infecciones son nosocomiales, asociadas a factores como inmunodeficiencias del hospedero, hospitalización previa, exposición a antimicrobianos y colocación de dispositivos invasivos (D'Agata, 2016).

Pseudomonas aeruginosa es ubicua en la naturaleza y prefiere los ambientes húmedos. En los seres humanos, puede ser patógeno o encontrarse presente en la piel de las zonas axilar y anogenital, pero rara vez se detecta en las heces a menos que se esté administrando un antibiótico. En los hospitales, el microorganismo suele

encontrarse en los lavamanos, las soluciones antisépticas y los recipientes para la recolección de orina. Su transmisión a los pacientes puede darse a través del personal de salud, en especial en las unidades de cuidados intensivos neonatales y de quemados, a menos que se respeten meticulosamente las prácticas de control de infecciones (Bush y Pérez, 2018).

Muchas de las infecciones asociadas a este patógeno poseen una alta tasa de morbimortalidad (D'Agata, 2016), lo que genera una larga exposición a diferentes tipos de antimicrobianos, desencadenando la generación de cepas altamente resistentes (OMS, 2017).

Este problema de multirresistencia tiene un alcance mundial, por lo cual la Organización Mundial de la Salud ha elaborado una lista con los patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, en donde *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes está categorizada como prioridad crítica para la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos (OMS, 2017).

Las infecciones en huéspedes inmunocomprometidos generalmente se desarrollan en las vías respiratorias, la piel, los oídos, el sistema urinario y la sangre, donde la utilización de dispositivos médicos, como catéteres y ventiladores mecánicos, aumenta el riesgo de infección por este microorganismo. *P. aeruginosa* es altamente frecuente como agente causal de infecciones asociadas a la atención de la salud, especialmente en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (D'Agata, 2016).

A lo largo de este documento, se utiliza como guía el Consenso Latinoamericano publicado por la Organización Panamericana de la Salud, para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes.

De acuerdo con este consenso, los antimicrobianos útiles como tratamiento para infecciones causadas por *P. aeruginosa* se citan a continuación: Piperacilina-tazobactam, Ceftazidima, Aztreonam, Imipenem, Meropenem, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino o Levofloxacino, y Colistina.

La clasificación de las cepas se realiza según los siguientes criterios:

MDR: resistente a 3 de los 10 antibióticos.

XDR: resistente a 8 o 9 de los 10 antibióticos.

PDR: resistente a todos los antibióticos.

Este consenso establece que, para que un aislamiento pueda ser definido como PDR, todos los antibióticos de la lista (según la disponibilidad local), deben haber sido probados con métodos de referencia. De lo contrario, serán definidos como MDR o XDR y tratados como potenciales PDR hasta que se prueben todos los antibióticos, ya sea por el laboratorio clínico o por el laboratorio de referencia nacional o regional (Jiménez et al., 2019).

En las diferentes cepas de *P. aeruginosa*, se han identificado gran variedad de factores de virulencia, los cuales pueden encontrarse presentes en las superficies de las células bacterianas, o bien, ser secretados. A continuación, se describen algunos factores de virulencia de esta bacteria.

Pili: Los pili permiten que la bacteria se adhiera a las superficies celulares, participan en la formación de la biopelícula y son los mediadores de la motilidad (Burrows, 2012).

Flagelos: Estos permiten a la bacteria adherirse a numerosas superficies, desde el cristal al acero o a las células humanas. *P. aeruginosa* posee un único flagelo polar, que desempeña un papel importante en la motilidad, la colonización y la formación de la biopelícula, parecido a los pili (D'Agata, 2016).

Sistemas de secreción de tipo I y II (T1SS y T2SS): El sistema de secreción tipo I secreta toxinas en los espacios extracelulares en un proceso de un solo paso. La toxina más importante estudiada en el T1SS es la proteasa alcalina que inhibe la formación de fibrina y favorece la diseminación de *P. aeruginosa*. (Moradali et al., 2017). La secreción de toxinas por T2SS es un proceso de dos pasos mediante el que se sintetizan toxinas como proteínas precursoras que a continuación son divididas. Las toxinas excretadas por este sistema incluyen la exotoxina A, la fosfolipasa C, la proteasa IV y la elastasa, que produce los efectos citotóxicos y los procesos inflamatorios y favorece la colonización (Wiener-Kronish y Pittet, 2011).

Sistemas de secreción de tipo III (T3SS): El sistema de secreción tipo III es un sistema secretor complejo que inyecta exotoxinas directamente en el citoplasma celular y se han identificado cuatro proteínas. La ExoU es una fosfolipasa, que induce apoptosis y produce necrosis de los fagocitos y las células parenquimatosas. ExoY es una adenilato ciclasa que puede alterar la función de barrera de las células endoteliales pulmonares. ExoT y ExoS son proteínas bifuncionales que afectan el crecimiento de las células dianas al inhibir la síntesis de ADN y generar cambios en el citoesqueleto y la morfología celular, afectando la adherencia. La expresión de T3SS en los aislamientos de *P. aeruginosa* puede acompañarse de un peor desenlace clínico en el ser humano, en comparación con las cepas que no lo expresan (Ledizet et al., 2012).

Moléculas de Quórum Sensing: El Quorum sensing permite la comunicación intercelular y depende de moléculas de señalización denominadas autoinductores. Los pasos habituales del sistema QS son la producción de autoinductores, seguido de su liberación activa o pasiva en el ambiente (Moradali et al., 2017). Estos autoinductores posteriormente son reconocidos por receptores específicos, lo que da lugar a cambios en la regulación genética (Sifri, 2008). Esta compleja red de señalización permite a la “comunidad” de bacterias *P. aeruginosa* reaccionar a diferentes señales y, por tanto, adaptarse a diferentes nichos. En los aislamientos de *P. aeruginosa* existen tres sistemas QS: dos se conocen como circuitos QS de tipo LuxI/LuxR y el tercero se denomina sistema de señal quinolona de *Pseudomonas* (Sifri, 2008). Estos sistemas QS controlan la expresión de factores de virulencia, como elastasa, exotoxina A y proteasas.

El QS también controla la formación de biopelícula, las cuales son un tipo de modo de crecimiento que resulta en agrupaciones de colonias de bacterias, revestidas por una matriz de biopolímeros que se une a las superficies (Rutherford y Bassler, 2012). Las biopelículas se forman principalmente sobre dispositivos implantables o durante las infecciones crónicas, como la osteomielitis o la fibrosis quística. Una de las principales funciones de las biopelículas es reducir la eficacia de los fármacos

antimicrobianos al impedir que el fármaco alcance a la bacteria (Fothergill et al., 2012).

Otros factores de virulencia: Se han descrito diversos factores de virulencia producidos por *P. aeruginosa*. La endotoxina o lipopolisacárido es un factor de virulencia localizado en la porción externa de la membrana externa y proporciona resistencia frente a las defensas del huésped (Fothergill et al., 2012). Las ploverdinas son sideróforos que compiten con las proteínas del huésped por la quelación del hierro. La piocianina reacciona con el oxígeno para formar radicales de oxígeno, lo que causa daño tisular e inhibe tanto la proliferación de los linfocitos como la función de los cilios (Driscoll et al., 2007).

Por último, el alginato es un polisacárido extracelular que posee actividad antifagocítica y resiste la destrucción por opsonización. Se trata de un antioxidante de radicales libres liberado por los macrófagos, que inhibe la quimiotaxis de neutrófilos y promueve la activación del complemento. Su secreción resulta en la morfología mucóide que se observa en los sistemas de cultivo (Ramsey et al., 2005).

Mecanismos de Resistencia: *P. aeruginosa* puede ser intrínsecamente resistente a ciertos antibióticos. Esta resistencia natural se debe a la ausencia de sitio de acción para el antibiótico o por la existencia de genes que codifican por sustancias o estructuras que la protegen de moléculas tóxicas o antimicrobianos (Moradali et al., 2017). Entre ellas, podemos encontrar:

a) Un grado de impermeabilidad en la membrana externa a antibióticos de gran volumen, como la vancomicina, lo que hace que las bacterias gram negativas sean intrínsecamente más resistentes a este tipo de fármacos (Hall y Mah, 2017).

b) Barreras estructurales, conformadas por el EPS (Exopolisacárido). Esta estructura le sirve a la bacteria para protegerse de las condiciones externas, sirviendo como sustrato para la formación de biofilms, los cuales evitan la acción de muchos antimicrobianos convencionales, ya que impide la penetración de los mismos (Hall & Mah, 2017).

c) Disminución de porinas, que dificultan el mecanismo de penetración de los antimicrobianos en la bacteria, limitando así la efectividad de estas drogas. La porina tipo OprD de la membrana externa, que facilita la entrada de carbapenemes (como imipenem) y otras moléculas, al disminuir su expresión, la bacteria obtiene resistencia frente a este grupo de antibióticos (Moradali et al., 2017).

d) Presencia de bombas de eflujo, capaces de expulsar gran cantidad de tóxicos y antimicrobianos. Están relacionadas con la resistencia a gran cantidad de familias de antimicrobianos, como la MexAB-OprM, expresada de forma constitutiva, y la MexXY-OprM/A inducible (López-Causapé et al., 2017).

e) Producción de betalactamasa AmpC (cromosómica), la cual es inducida por las aminopenicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. De esta forma, la presencia de este tipo de antibióticos, aumenta la producción de AmpC que es capaz de hidrolizarlos. La presencia de diferentes concentraciones de estas enzimas en la matriz de los biofilms formados por *P. aeruginosa*, contribuyen a la resistencia del biofilm frente a los betalactámicos (Mulcahy et al., 2014).

Por otro lado, los mecanismos de resistencia también pueden ser adquiridos, ya sea por mutación de genes o por transferencia horizontal de genes asociados a la resistencia a antibióticos. En ambos casos, este material genético puede ser transmitido a la descendencia (López-Causapé et al., 2017).

La resistencia adquirida en *P. aeruginosa* podría explicarse por los siguientes mecanismos:

1) Resistencia producida por mutaciones. Estas alteraciones genéticas pueden afectar a las vías de regulación de los mecanismos de resistencia intrínsecos, produciendo un aumento en la resistencia a varios niveles:

a) Disminución extrema de las porinas OprD debido a cambios en el gen *oprD*, reduciendo así la permeabilidad de la membrana externa a carbapenémicos (Estepa et al., 2017).

b) Sobreproducción de bombas de eflujo, como la producida por la mutación en los genes reguladores de la expresión de MexAB-OprM, aumentando así la resistencia

a carbapenemes. Este tipo de mutación puede ocurrir en otros genes reguladores de la síntesis de otros tipos de porinas, como la MexXY (que contribuye a la resistencia a cefalosporinas como la cefepima y a aminoglucósidos) (López-Causapé et al., 2017).

c) Sobreproducción de AmpC, debida a mutaciones que producen la inactivación de represores del gen que codifica para esta enzima. De esta forma, se impide la acción de gran parte de los betalactámicos (ticarcilina, piperacilina etc.), monobactames y cefalosporinas de tercera y cuarta generación (Moradali et al., 2017).

d) Mutaciones en los genes que codifican para la topoisomerasa II o DNA girasa (*gyrA* y *gyrB*) y/o la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*) pueden conferir resistencia a fluoroquinolonas (Moradali et al., 2017)

e) Mutaciones en los genes que codifican para PBPs (Penicillin binding proteins), como el gen *ftsI* que codifica para PBP3. Por ejemplo, mutaciones en este gen son frecuentes durante el desarrollo de enfermedades crónicas en pacientes con fibrosis quística, ya que este gen hace frente a una gran presión mutacional (López-Causapé et al., 2017). Sin embargo, la aportación a la resistencia a los betalactámicos dependerá de la localización y del tipo de mutación producida, es decir, la contribución a este tipo de resistencia depende de si la alteración se encuentra en la zona del PBP3 al que se une el fármaco, a regiones cercanas, etc.

2. Resistencia debida a transferencia horizontal de genes de resistencia codificados en plásmidos. La transmisión de material genético mediante conjugación puede dar lugar a mecanismos de resistencia frente a una gran variedad de antibióticos, en función de los genes adquiridos:

a) Genes que codifican para betalactamasas de espectro extendido (BLEE), siendo capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactames (Estepa et al., 2017).

b) Genes que codifican para carbapenemasas, otorgando resistencia a carbapenemes, como el imipenem y el meropenem. Algunas de estas enzimas son

carbapenemasas de clase B (metalobetalactamasas), siendo VIM e IMP las más frecuentes en *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes. Además, las carbapenemasas de clase A como KPC, frecuentemente asociadas a Enterobacterales, también han sido detectadas en *P. aeruginosa* (Vanegas et al., 2014).

c) Genes que codifican para 16 rARN metilasas, enzimas modificadoras de la diana de los aminoglicósidos, de tal forma que estas cepas serían resistentes a todos los aminoglicósidos utilizados en la práctica clínica (Vanegas et al., 2014).

d) Gen *mcr-1*, asociado a resistencia a la colistina (polimixina E). Este gen codifica para la familia de enzimas tipo fosfoetanolamina transferasa, encargadas de la adición de fosfoetanolamina al lípido A (componente de la membrana celular). Al alterar el sitio blanco de la colistina, se genera la resistencia a este antibiótico (Vanegas et al., 2014).

Problemática de la Multirresistencia en *Pseudomonas spp.*: En el ambiente hospitalario, el uso de las terapias antibióticas ha generado una gran presión selectiva, seleccionando las poblaciones que suman las mutaciones responsables de la emergencia de patógenos multirresistentes. Este fenómeno ha sido alimentado por los estímulos generados en el ambiente por la necesidad de cría intensiva de animales para consumo humano, entre otros usos que le ha dado la industria veterinaria y la manufactura de alimentos, al alto consumo de antimicrobianos (Jiménez et al., 2019).

Situación en Costa Rica: En la actualidad, en nuestro país las infecciones por *P. aeruginosa* se presentan como un serio problema de manejo clínico, debido a la aparición de las cepas multirresistentes, implicando la utilización de antibióticos que habían caído en desuso por su alta toxicidad como la Colistina o la Polimixina B. El INCIENSA vigila y confirma los mecanismos de resistencia adquiridos por *P. aeruginosa* como parte de las estrategias de control y uso racional de los antibióticos.

En el informe técnico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa* 2013-2017, el Centro Nacional de Referencia de Bacteriología nos muestra el resultado de 773 aislamientos analizados en este período, donde se encontraron 85.3 % (659 aislamientos) resistentes a carbapenemes. A su vez, 79,5 % (524) fueron resistentes a Ceftazidime, de los cuales 78.6 % (412) se les demostró la presencia de carbapenemasa tipo MBL. Sin embargo, se desconoce el número total de aislamientos de la bacteria en ese período. En vista de lo anterior, la información recolectada por el plan piloto demostró que, para el año 2018, en los cinco hospitales participantes se obtuvo 894 aislamientos de *P. aeruginosa*, de los cuales 91 (10 %) fueron resistentes a carbapenemes. Por lo tanto, podríamos inferir que aproximadamente el 8 % de los aislamientos costarricenses podrían presentar carbapenemasas, principalmente de tipo MBL (Jiménez et al., 2018).

8. Resultados

8.1. Prevalencia de casos de bacteriemia del Hospital San Carlos desde enero del 2018 a diciembre del 2020.

El análisis de los casos de bacteriemia que se realizó en el HSC durante el período del 1 de enero 2018 al 31 de diciembre del 2020, mostró que se recolectaron un total de 10590 frascos de hemocultivos y a 1453 se les identificó algún microorganismo, obteniendo un porcentaje de positividad del 13,7 %.

Se clasificaron como verdaderos positivos 1255 frascos, obteniendo así un porcentaje de positividad real del 11,9 %, mientras que 198 aislamientos fueron catalogados como contaminantes, representando 1,9 % de todos los hemocultivos procesados en este período.

Cabe destacar que, en este nosocomio, se utilizan 3 frascos de hemocultivo por paciente (2 frascos de hemocultivo aerobio y 1 de anaerobio), por lo tanto, el número

de frascos positivos es mucho mayor a la cantidad de pacientes que cursaron con bacteriemias verdaderas.

8.2. Características microbiológicas de las bacteriemias verdaderas del Hospital San Carlos desde enero del 2018 a diciembre del 2020.

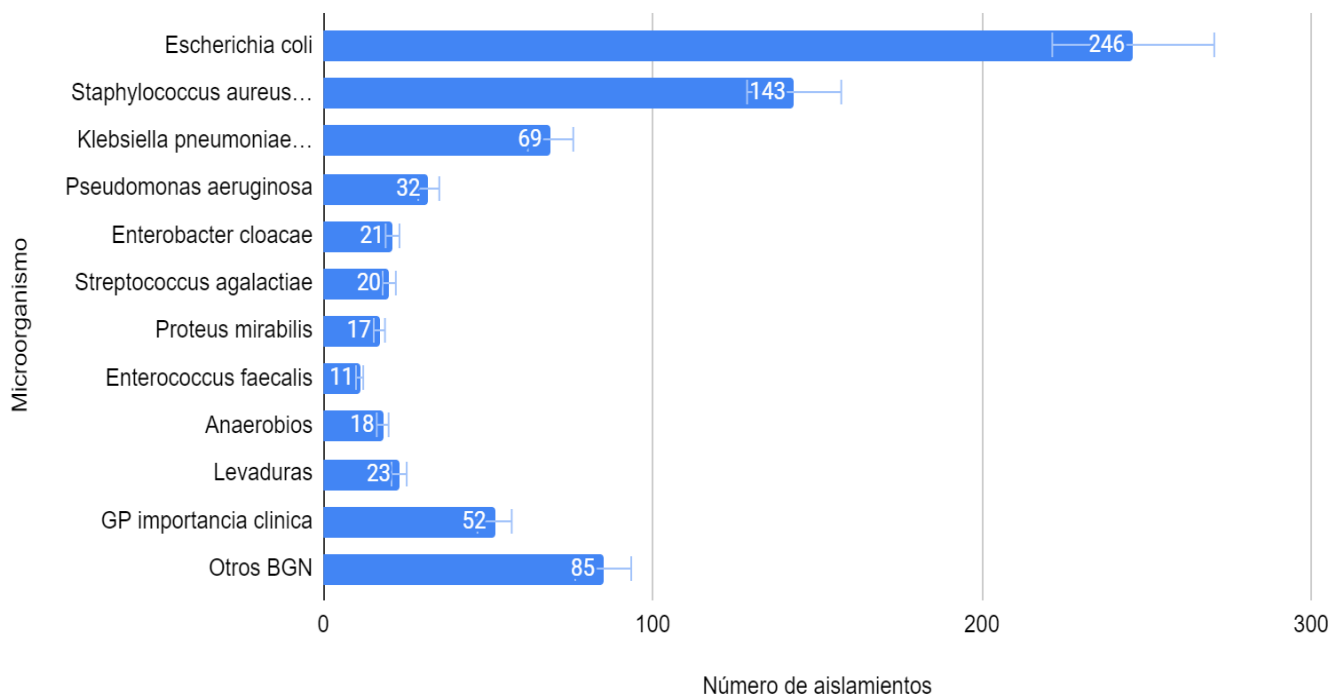


Figura 1. Principales patógenos aislados de las bacteriemias reales del HSC de enero 2018 a diciembre 2020, n=737.

Durante el período analizado, 64 % (470 aislamientos) de las bacteriemias verdaderas fueron producidas por bacilos gram negativos (Ver figura 1). Destaca *E. coli* como el patógeno más frecuente y *P. aeruginosa* fue identificada en el 4.3 % (32 aislamientos) de los casos, teniendo el tercer lugar entre los bacilos gram

negativos y siendo el bacilo no fermentador más importante en los aislamientos provenientes de muestras de sangre.

8.3. Distribución de las bacteriemias producidas por *P. aeruginosa* según el servicio hospitalario.

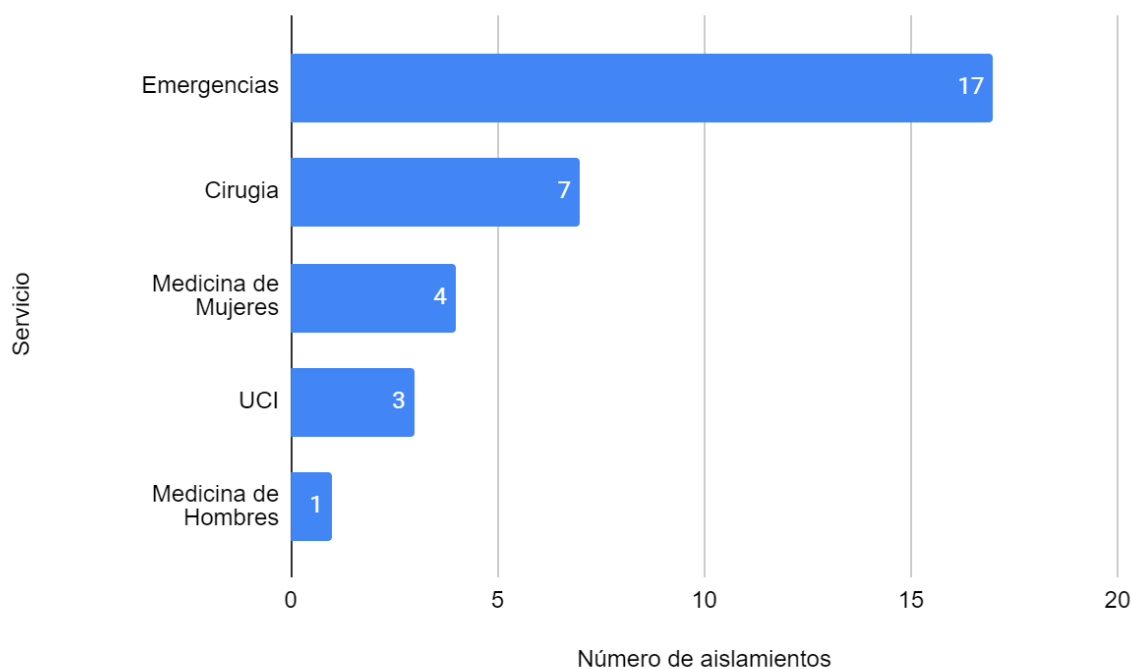


Figura 2. Distribución de las bacteriemias producidas por *P. aeruginosa* según el servicio en donde se encontraba el paciente a la hora de la toma de muestra del hemocultivo, n=32.

Como se observa en la figura 2, la mayor parte de las bacteriemias por este agente patógeno fueron diagnosticadas desde el Servicio de Emergencias, aunque esto no se puede asociar a infecciones adquiridas en la comunidad, ya que esta información no se encontró disponible en los registros.

Por otra parte, el Servicio de Cirugía fue el segundo más frecuente en donde se presentaron estas infecciones. En este caso, estos eventos sí se pueden asociar directamente a la atención de la salud, por lo que constituye un hallazgo muy relevante para las medidas de control de infecciones.

8.4. Foco o diagnóstico clínico de los aislamientos de *P. aeruginosa*

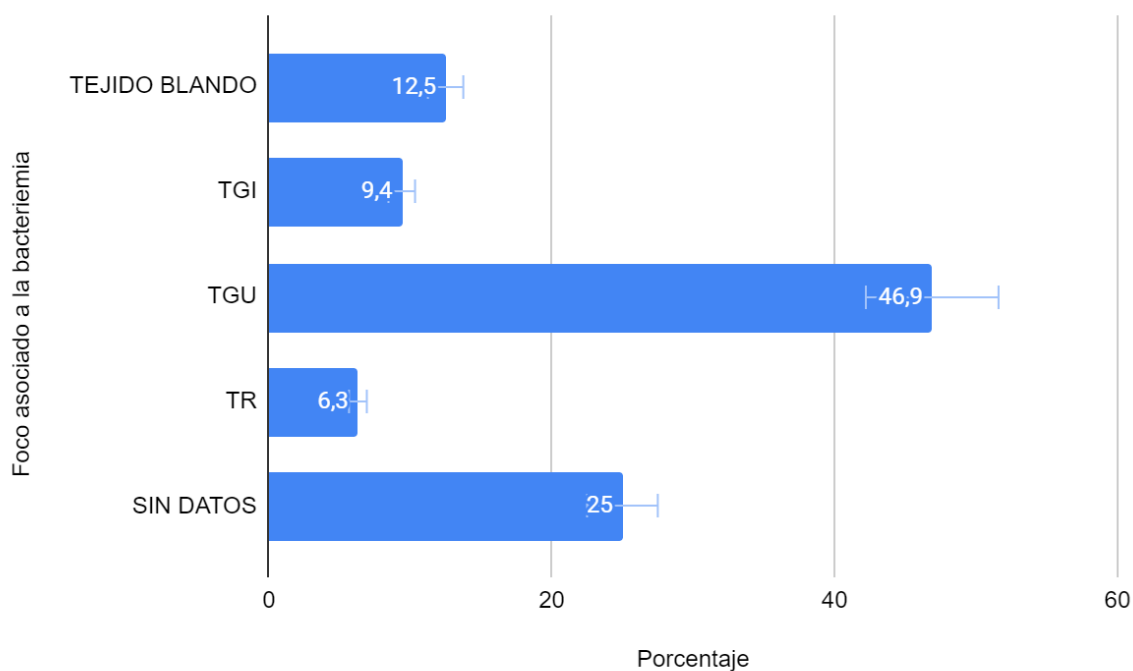


Figura 3. Distribución de los focos asociados a las bacteriemias producidas por *P. aeruginosa*, n=32.

En la búsqueda y revisión de los 32 pacientes que cursaron con bacteriemias verdaderas por *P. aeruginosa*, se logró documentar el origen de la infección o foco asociado a la presencia de este patógeno en sangre, ya sea por el registro de cultivos en el mismo período de la infección, o por las notas en los expedientes del paciente, como se muestra en la figura 3.

Se obtuvo que el 46.9 % de los aislamientos en sangre se correlacionan con sepsis urinaria en urocultivos donde se identifica el mismo patógeno, mientras que para las otras posibles fuentes de infección fue más difícil de documentar.

Cabe destacar que en 12.5 % de los pacientes, se logró documentar infección del tejido blando, el cual se asocia fuertemente a las infecciones de sitio quirúrgico.

8.5. Perfil de Resistencia a Antimicrobianos

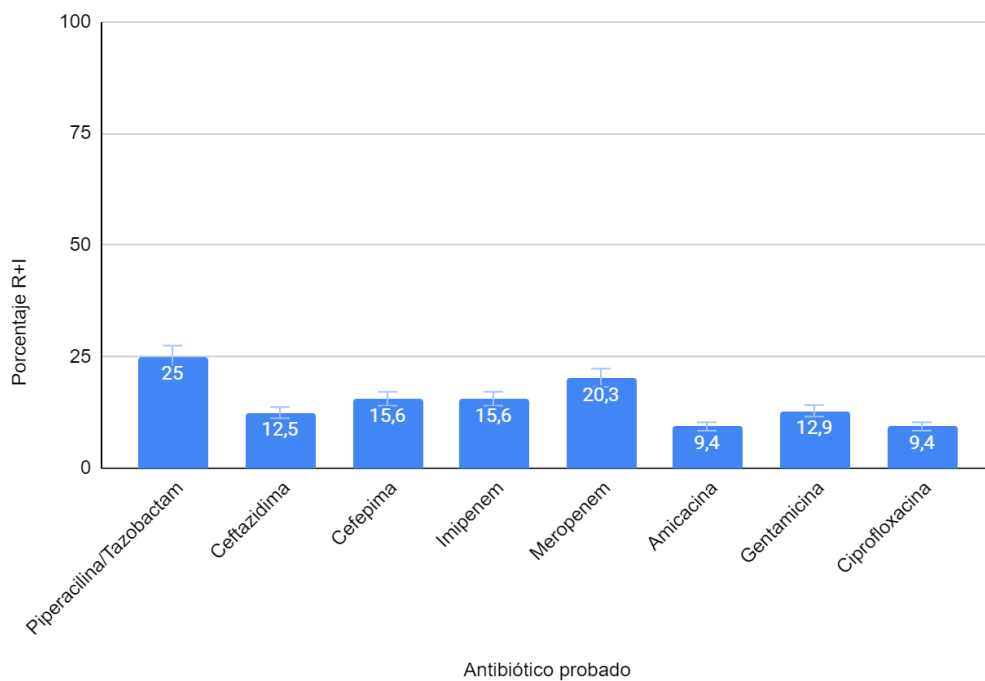


Figura 4. Perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *P. aeruginosa* en bacteriemias del HSC de enero 2018 hasta diciembre 2020, n=32.

Como podemos observar en la figura 4, las cepas analizadas tienen no sensibilidad aumentada a los betalactámicos, alcanzando un 20.3 % para el Meropenem y un 25 % para la Piperacilina-Tazobactam, mientras que los aminoglicósidos y la fluoroquinolona se mantienen en un porcentaje de resistencia de alrededor de un 10 %.

Cabe destacar que la Ceftazidima presenta una no sensibilidad de 12.5 %, lo que la mantiene apta para ser utilizada como terapia empírica.

8.6. Comparación de los perfiles de sensibilidad antimicrobiana de las cepas provenientes de los hemocultivos a través de los años analizados.

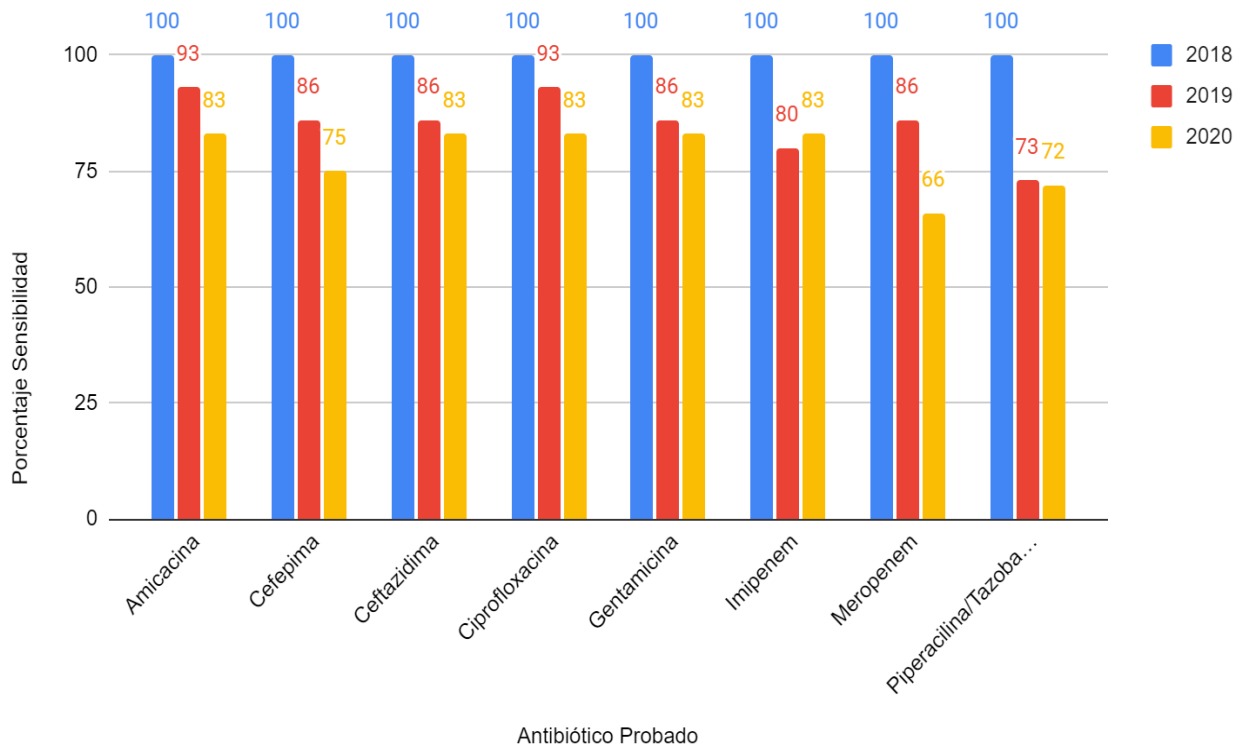


Figura 5. Sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *P. aeruginosa*, provenientes de hemocultivos, comparada por año (2018 a 2020).

Como se evidencia en la figura 5, la sensibilidad antimicrobiana de este microorganismo año a año ha disminuido, lo que constituye una alerta frente al manejo de las bacteriemias en este centro de salud.

8.7. Clasificación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de las cepas de *P. aeruginosa* provenientes de los hemocultivos a través de los años analizados.

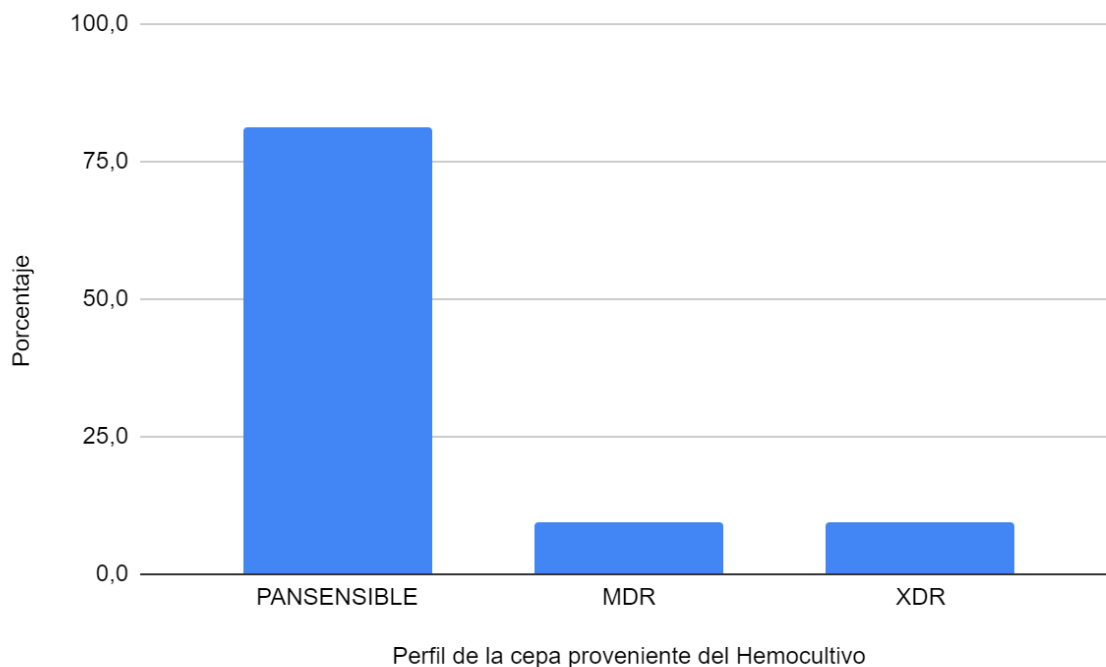


Figura 6. Clasificación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de las cepas de *P. aeruginosa* provenientes de los hemocultivos analizados en el HSC durante el periodo 2018-2020. n=32.

Como se observa en el gráfico anterior, el 80 % de las bacteriemias fueron causadas por cepas pansensibles, mientras que el otro 20 % fueron provocadas por cepas que contaban con uno o varios mecanismos de resistencia, complicando su abordaje clínico.

8.8. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de las cepas de *P. aeruginosa* provenientes de sangre y los aislamientos de los posibles focos.

En la tabla 1, se puede observar la comparación de las cepas circulantes en el torrente sanguíneo y su contraparte en los posibles focos de infección.

Tabla 1. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana

Perfil de la cepa proveniente del Hemocultivo	Perfil de la cepa proveniente del posible foco	Número absoluto de Pacientes	Porcentaje (%) n=32
Pansensible	Urocultivo, Pansensible	7	21,9
Pansensible	Sin datos	15	46,8
Pansensible	Urocultivo, MDR	2	6,3
Pansensible	Urocultivo, XDR	1	3,1
Pansensible	Hospitalización previa	1	3,1
MDR	Secreción TR, MDR	1	3,1
MDR	Sin datos	2	6,3
XDR	Urocultivo, XDR	1	3,1
XDR	Sin Datos	2	6,3

De la tabla anterior, destaca la diferencia que puede existir entre las cepas que se encuentran en el foco o tejido infectado y las cepas capaces de invadir el torrente sanguíneo.

9. Discusión

9.1. Comparación del comportamiento de los aislamientos de *P. aeruginosa* provenientes de bacteriemias del Hospital San Carlos durante el período 2018-2020 con respecto a lo descrito en la literatura.

En este análisis del perfil de resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa*, es muy importante destacar que las cepas obtenidas provienen específicamente de infecciones del torrente sanguíneo, por lo que fueron comparadas con estudios similares donde se tomó en cuenta el origen del aislamiento, el número de muestra adecuado y el período de tiempo en el que se realizó el estudio.

Así las cosas, en el año 2020, INCIENSA publicó el informe técnico de la estrategia de vigilancia, donde *Pseudomonas spp.* fue el quinto organismo en frecuencia entre los aislamientos provenientes de sangre. De los 132 aislamientos de este género, 122 (92,4 %) corresponden a *P. aeruginosa*; de los cuales 88 (76,5 %) se clasificaron como Aislamientos Asociados a la Atención de la Salud (AAAS), 27 (23,5 %) como Aislamientos Asociados a la Comunidad (AAC) y 7 no se lograron clasificar.

De los 88 aislamientos clasificados como AAAS, 12 (13,6 %) cumplieron con los parámetros de sospecha de carbapenemasa en Vitek (Ceftazidime \geq 16 $\mu\text{g/mL}$ + Imipenem \geq 2 $\mu\text{g/mL}$ + Meropenem \geq 1 $\mu\text{g/mL}$), parámetros recomendados por la Red Latinoamericana de la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) y el Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB). De estos 12 aislamientos, 5 fueron referidos al CNRB, donde se confirmaron tres de ellos portadores de Metalobetalactamasa (MBL) tipo IMP y VIM, un aislamiento MBL tipo IMP y uno sin presencia de carbapenemasa, por lo que la resistencia a carbapenemes podría deberse a impermeabilidad y/o eflujo. Además, los cuatro aislamientos portadores de carbapenemasa mostraron resistencia a amikacina, ciprofloxacina y gentamicina. De los 27 aislamientos AAC, uno cumplió con los parámetros de sospecha de carbapenemasa con resistencia a amikacina, ciprofloxacina y gentamicina (Jiménez et al., 2020).

Por su parte, el Hospital Privado Universitario de Córdoba (HPUC), Argentina, publicó un análisis de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes oncológicos donde se analizaron 336 (69.6 %) episodios de bacteriemias causados por BGN, de los cuales 259 (77 %) eran enterobacterias. El principal BGN aislado fue *Escherichia coli* (23 %), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (19.47 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (9.73 %). El total de aislamientos de *P. aeruginosa* analizado fue de 47, obteniendo un perfil de resistencia donde se destaca un 19 % de resistencia a Ceftazidime, 23 % a Imipenem y 19 % a Meropenem (Sierra et al., 2020).

Cabe destacar que, aunque se comparten muchas condiciones al ser todos estudios realizados en Latinoamérica y dos de ellos específicamente en Costa Rica, la epidemiología definitivamente se ve influenciada por los comportamientos de cada nosocomio.

En la siguiente figura, se observa cada uno de los antibióticos probados en cada grupo de cepas por lugar, observando tendencias similares propias de la especie, pero con intensidades diferentes según cada caso.

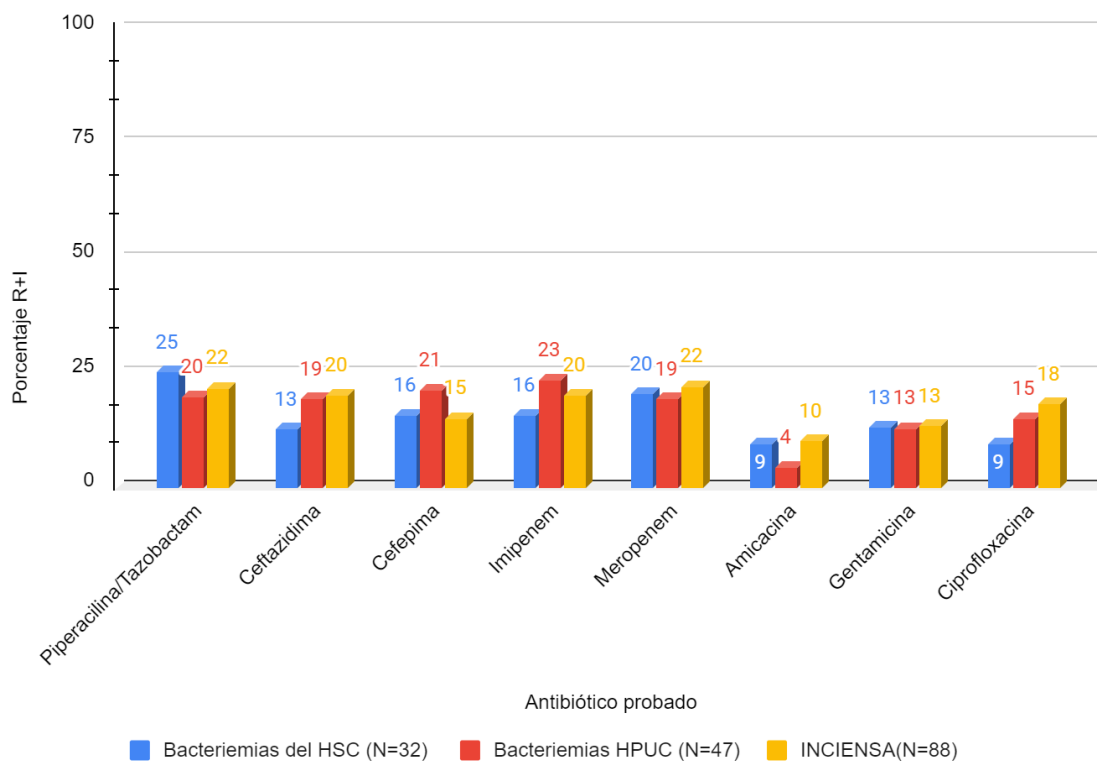


Figura 7. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de las cepas de *P. aeruginosa* provenientes de aislamientos de sangre del HSC con los aislamientos reportados por INCIENSA y el HPUC (Confección propia, basada en los estudios previamente citados).

A la luz de esta comparación, mientras que el tratamiento empírico para las infecciones del torrente sanguíneo donde se sospecha de *P. aeruginosa* en el HSC debe ser Ceftazidime, en el HPUC debería ser Meropenem, lo que una vez más demarca la importancia de la epidemiología local.

9.2.Importancia del foco o diagnóstico que da origen a la bacteriemia.

Al observar los datos analizados, podemos comprender la importancia de conocer los focos que dan origen a las bacteriemias y como, una vez que se levanta la

sospecha de un proceso infeccioso capaz de llegar al torrente sanguíneo, el clínico puede orientar su diagnóstico si se conoce la colonización previa en algún tejido por *P. aeruginosa*. Esto toma relevancia principalmente en las infecciones de tracto urinario atendidas en el Servicio de Emergencias como lo revela este estudio y lo confirma la investigación realizada en la Universidad de Castilla La Mancha, España, donde el Dr. Rubio-Díaz y colaboradores, compararon 5 publicaciones diferentes, determinando que los focos más frecuentes son el urinario, respiratorio y abdominal (Díaz et al., 2020).

9.3. Costo metabólico de la resistencia antimicrobiana

Se encontró que, un 80 % (26) de las cepas capaces de invadir el torrente sanguíneo fueron catalogadas con pansensibles, aun cuando en algunos casos existieran evidencias de colonización y/o infección en un tejido por una cepa MDR o XDR. Esto coincide con lo expuesto en la Guía para la implementación de un Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos publicado por la Asociación Panamericana de Infectología, donde se reconoce que la resistencia antimicrobiana impone un costo para la replicación o viabilidad del microorganismo por la carga energética necesaria para mantener el mecanismo de resistencia (Villegas et al., 2016). Esto puede explicar una de las razones por las que se presenta este alto porcentaje de cepas pansensibles.

Otra posible explicación es la dinámica de las biopelículas, las cuales crean una barrera de difusión física y química a la penetración de los antimicrobianos constituida por la matriz de exopolisacáridos.

El crecimiento ralentizado de las bacterias del biofilm, debido a la limitación de nutrientes, promueve que las bacterias se liberen del mismo para poder colonizar nuevas superficies. En la liberación de las bacterias, se ha propuesto que existe una pérdida o disminución de expresión de genes de resistencia a fin de compensar el costo metabólico de la movilidad, entre otros factores de virulencia (Lasa et al., 2005).

Sin embargo, existe un 20 % (6) de las cepas estudiadas que fueron capaces de invadir el torrente sanguíneo, acarreado su capacidad de resistir a los antimicrobianos. En el estudio de Olivares et al. (2017), se describe como *P. aeruginosa* compensa el desequilibrio del pH y la necesidad de energía redirigiendo su metabolismo a utilizar el nitrato como aceptor final de electrones, unido al incremento de la respiración aeróbica y el consumo de oxígeno para compensar el costo metabólico de la resistencia a los antimicrobianos y que, en medios ricos y oxigenados, el costo de esta sobreexpresión de bombas de eflujo se reduce.

En el estudio de Aoki et al. (2004), se mostró, a través de un modelo murino de bacteriemia endógena, que la presencia de un gen *bla_{IMP}* tenía una influencia práctica insignificante sobre la virulencia entre la cepa de *P. aeruginosa* portadora de ese gen y su contraparte salvaje .

Por su parte, Zamorano et al. (2014) demostraron que el sistema de dos componentes CreBC participa activamente en los procesos multirreguladores mediante los cuales *P. aeruginosa* controla la expresión de genes de diversas funciones, desde la resistencia a los betalactámicos hasta la formación de biopelículas o la respiración anaeróbica.

Esta variedad de hallazgos describe la complejidad del comportamiento bacteriano y la necesidad de continuar investigando desde la ciencia básica y estudios clínicos, con el fin de poder encontrar nuevas estrategias terapéuticas.

Por último, es muy importante comprender que tratar de suprimir la transferencia génica horizontal podría disminuir la resistencia antimicrobiana, ya que múltiples veces estos eventos se han relacionado con la aparición de brotes nosocomiales de cepas multidrogorresistentes, aún en ausencia de presión selectiva.

Pese a que los esfuerzos de los organismos internacionales y los equipos locales de PROA van orientados a la disminución de la presión selectiva, no debe ser el único frente de ataque. García-Andrade y Amoros (2020), concluyen que el costo que implica la adquisición de resistencia es superado, en la mayoría de los casos, por diversos mecanismos que dependen de la gran capacidad de evolución

bacteriana. El costo adaptativo de la resistencia a antibióticos se puede compensar mediante cambios en el genoma, ya sean cambios metabólicos generales (compensación por mejora de la adaptación general), cambios específicos en los genes de resistencia o por una tasa de transferencia génica horizontal suficientemente rápida. Por lo tanto, la ausencia de presión selectiva parece ser insuficiente para revertir la resistencia antimicrobiana por sí sola.

10. Conclusiones

Esta caracterización ha demostrado que *Pseudomonas aeruginosa* es el bacilo Gram negativo no fermentador más frecuentemente aislado en bacteriemias del Hospital San Carlos.

El Servicio de Emergencias produjo el mayor número de aislamientos de *P. aeruginosa*, siendo el tracto genitourinario el foco más frecuente en los pacientes que cursaron con una infección del torrente sanguíneo, y en segundo lugar, se encontró el salón de cirugía y los tejidos blandos, lo cual denota la importancia de *P. aeruginosa* a nivel nosocomial.

La sensibilidad antimicrobiana de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de hemocultivos ha bajado a través de los años, siendo el año 2020 el que registró un perfil de sensibilidad menor, acorde con el comportamiento de los bacilos gram negativos aislados durante la pandemia por la COVID- 19.

La evidencia recolectada confirma que el tratamiento empírico que debe ser utilizado para las bacteriemias donde se sospecha de una infección por un bacilo gram negativo no fermentador en el HSC deberá ser Ceftazidime, el cual es ideal según el porcentaje de resistencia antimicrobiana obtenido de 12,5 %, proporcionándoles a los clínicos un buen margen de utilidad para esta droga.

Sin lugar a dudas, esta información debe ser socializada entre todo el personal de salud, ya que con esta investigación se logró caracterizar los aislamientos de

Pseudomonas aeruginosa con su respectivo perfil de resistencia antimicrobiana. Esto con el fin de determinar el tratamiento empírico que puede ser aplicado como protocolo en todos los servicios del HSC.

Se evidenció que la microbiología de las bacteriemias es variable, aún dentro de zonas geográficas cercanas, por lo que es importante que se estudien y caractericen este tipo de infecciones en cada centro de salud del país, para establecer apropiadamente la terapia empírica.

11. Recomendaciones

Se recomienda que este estudio motive a la comunidad clínica y a todo el personal de salud a continuar suprimiendo la presión selectiva a través de los principios del PROA, disminuyendo la transferencia génica horizontal por medio del apego al lavado de manos y las buenas prácticas de higiene, así como en la búsqueda de nuevas estrategias en la lucha contra la multirresistencia, uniendo la investigación básica con la investigación clínica.

Asimismo, la clasificación de los aislamientos asociados a la atención de la salud o provenientes de la comunidad, es determinante en la robustez de los datos, por lo tanto, se recomienda establecer mecanismos de clasificación por parte del personal clínico ya sea a través del sistema EDUS o a través de una boleta específica de solicitud de cultivos.

12. Referencias

Al-Hasan, M. N., Wilson, J. W., Lahr, B. D., Eckel-Passow, J. E., y Baddour, L. M. (2008). Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: A Population-Based Study. *The American Journal of Medicine*, 121(8), 702-708.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.03.029>

Aoki, S., Hirakata, Y., Kondoh, A., Gotoh, N., Yanagihara, K., Miyazaki, Y., Tomono, K., Yamada, Y., Kohno, S., y Kamihira, S. (2004). Virulence of Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* In Vitro and In Vivo. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(5), 1876-1878.

<https://doi.org/10.1128/AAC.48.5.1876-1878.2004>

Burrows, L. L. (2012). *Pseudomonas aeruginosa* Twitching Motility: Type IV Pili in Action. *Annual Review of Microbiology*, 66(1), 493-520.

<https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150055>

Bush, Larry M. y Perez, María T. (2018, abril). *Infecciones por Pseudomonas y patógenos relacionados — Enfermedades infecciosas* [Manual MSD versión para profesionales]. Manual MSD versión para profesionales.

<https://www.msmanuals.com/es-cr/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/infecciones-por-pseudomonas-y-pat%C3%B3genos-relacionados>

Carvajal Valdy, Gabriel, Estrada Garzona, Carlos Fernando, Cordero Chen, Jairo, Valverde Mora, David, Badilla Baltodano, Gloria, Barrantes Valverde, Edith, y Briceño Rodríguez, Luis Fernando. (2010, octubre). Análisis de hemocultivos obtenidos de pacientes del Hospital San Juan de Dios en el periodo de mayo a octubre de 2009. *Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.*, volumen 4, número 2, artículo 10.

<https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/7884/20556>

Cisneros-Herreros, José Miguel, Cobo-Reinoso, Javier, Pujol-Rojo, Miquel, Rodríguez-Baño, Jesus, y Salavert-Lletíe, Miguel. (2007). *Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13098572>

D'Agata, E. (2016). *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de *Pseudomonas*. En Mandell, Douglas y Benneth, *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. (Octava, Vol. 2, p. 19).

Díaz, R. R., Rojas, I. N., y Julián-Jiménez, A. (2020). Importancia de los resultados de los hemocultivos: Especial atención para los solicitados desde los Servicios de Urgencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(6), 459-461. <https://doi.org/10.37201/req/075.2020>

Driscoll, J. A., Brody, S. L., & Kollef, M. H. (2007). The Epidemiology, Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: *Drugs*, 67(3), 351-368. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00003>

Estepa, V., Rojo-Bezares, B., Azcona-Gutiérrez, J. M., Olarte, I., Torres, C., y Sáenz, Y. (2017). Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital español. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(3), 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.12.014>

Fothergill, J. L., Winstanley, C., y James, C. E. (2012). Novel therapeutic strategies to counter *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(2), 219-235. <https://doi.org/10.1586/eri.11.168>

García-Andrade, J.-R. C., y Amorós, O. Z. (2020). Reversão da resistência bacteriana aos antibióticos na ausência de pressão seletiva. *Revista de Salud Ambiental*, 20, 129-136.

Hall, C. W., y Mah, T.-F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276-301. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux010>

Jiménez, Antonieta, Baltodano, Priscilla, Rodríguez, David, y Bolaños, Hilda. (2018). *Informe técnico: «Vigilancia a la resistencia a los antibióticos de Pseudomonas aeruginosa, 2013-2017.»* INCIENSA.

Jiménez Pearson Antonieta, Ramirez Cardoce Manuel, Chaverri Murillo, Jorge, Pérez Corrales, Cristian, y Bolaños Acuña, Hilda María. (2020). *Informe técnico: Estrategia Vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en salud pública, 2018.* https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2020/CN_RB/Informe%20Estrategia%20Vigilancia%20RAM%20Inciensa-Costa%20Rica%202018.pdf

Jiménez Pearson, M. A., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Duarte Valderrama, C., Salgado Marcano, N., Ramón-Pardo, P., Melano, R. G., & ReLAVRA. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 43, 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>

Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., y Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*: *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589-1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>

La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. (2017, febrero 27). Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

Lasa, I., Pozo, J. L. del, Penadés, J. R., y Leiva, J. (2005). Biofilms bacterianos e infección. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(2). <https://doi.org/10.4321/S1137-66272005000300002>

Ledizet, M., Murray, T. S., Puttagunta, S., Slade, M. D., Quagliarello, V. J., y Kazmierczak, B. I. (2012). The Ability of Virulence Factor Expression by

Pseudomonas aeruginosa to Predict Clinical Disease in Hospitalized Patients. *PLoS ONE*, 7(11), e49578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049578>

López-Causapé, C., Sommer, L. M., Cabot, G., Rubio, R., Ocampo-Sosa, A. A., Johansen, H. K., Figuerola, J., Cantón, R., Kidd, T. J., Molin, S., y Oliver, A. (2017). Evolution of the *Pseudomonas aeruginosa* mutational resistome in an international Cystic Fibrosis clone. *Scientific Reports*, 7(1), 5555. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05621-5>

Moradali, M. F., Ghods, S., y Rehm, B. H. A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>

Mulcahy, L. R., Isabella, V. M., y Lewis, K. (2014). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microbial ecology*, 68(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0297-x>

Munford, Robert S y Suffredini, Anthony F. (2016). Sepsis, sepsis grave y shock séptico. En Mandell, Douglas y Benneth, *Enfermedades Infecciosas.Principios y Práctica*. (Octava, Vol. 1, pp. 949-971). Elsevir.

Olivares Pacheco, J., Alvarez-Ortega, C., Alcalde Rico, M., y Martínez, J. L. (2017). Metabolic Compensation of Fitness Costs Is a General Outcome for Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Mutants Overexpressing Efflux Pumps. *mBio*, 8(4), e00500-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00500-17>

Ramsey, D. M., Baynham, P. J., y Wozniak, D. J. (2005). Binding of *Pseudomonas aeruginosa* AlgZ to Sites Upstream of the *algZ* Promoter Leads to Repression of Transcription. *Journal of Bacteriology*, 187(13), 4430-4443. <https://doi.org/10.1128/JB.187.13.4430-4443.2005>

Reinhart, K., Daniels, R., Kisson, N., Machado, F. R., Schachter, R. D., & Finfer, S. (2017). Recognizing Sepsis as a Global Health Priority—A WHO Resolution. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 414-417. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>

Rutherford, S. T., y Bassler, B. L. (2012). Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11), a012427-a012427. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>

Sierra, J., Díaz, M. V., García, M. D. J., Finello, M., Suasnabar, D. F., Richetta, L., Toranzo, A., Hernández, D., Cometto, M. A., Vázquez, S. M., Caeiro, J. P., y Saad, E. J. (2020). *Infecciones del torrente sanguíneo en pacientes oncológicos*.

Sifri, C. D. (2008). Healthcare Epidemiology: Quorum Sensing: Bacteria Talk Sense. *Clinical Infectious Diseases*, 47(8), 1070-1076. <https://doi.org/10.1086/592072>

Suárez, C., Peña, C., Gavaldà, L., Tubau, F., Manzur, A., Dominguez, M. A., Pujol, M., Gudiol, F., y Ariza, J. (2010). Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *International Journal of Infectious Diseases*, 14, e73-e78. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.019>

Vanegas, J. M., Cienfuegos, A. V., Ocampo, A. M., Lopez, L., del Corral, H., Roncancio, G., Sierra, P., Echeverri-Toro, L., Ospina, S., Maldonado, N., Robledo, C., Restrepo, A., y Jimenez, J. N. (2014). Similar Frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Producing KPC and VIM Carbapenemases in Diverse Genetic Clones at Tertiary-Care Hospitals in Medellin, Colombia. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(11), 3978-3986. <https://doi.org/10.1128/JCM.01879-14>

Varela, W. O., y Quirós, L. B. (2017). *Primer aislamiento de una cepa de Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC-1 en el Hospital de San Carlos durante el 201*. 26, 7.

Villegas, María Virginia, Esparza, German, y Zurita, Jeannette. (2016). *Guía para la Implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) a Nivel Hospitalario*. Asociación Panamericana de Infectología.

Wiener-Kronish, J., y Pittet, J.-F. (2011). Therapies against Virulence Products of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32(02), 228-235. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275535>

Zamorano, L., Moyà, B., Juan, C., Mulet, X., Blázquez, J., y Oliver, A. (2014). The *Pseudomonas aeruginosa* CreBC Two-Component System Plays a Major Role in the Response to β -Lactams, Fitness, Biofilm Growth, and Global Regulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(9), 5084-5095. <https://doi.org/10.1128/AAC.02556-14>