

INFECCION POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (BACILO PIOCIANICO)

OSCAR GOMEZ DUARTE*

RESUMEN

Considerando la frecuencia de casos de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la relativa ineficacia de medidas para su control y su gran capacidad de hacer resistencia a nuevos antibióticos, hemos querido resumir en el presente escrito los conocimientos dedicados a este microorganismo, acumulados en los últimos años, con el fin de dilucidar, en cuanto sea posible, los mecanismos implicados en su capacidad adaptativa al medio circundante, su establecimiento en el huésped susceptible, las características clínicas y paraclínicas y los nuevos enfoques para su control y tratamiento.

INTRODUCCION

Desde hace dos décadas la *Pseudomonas aeruginosa* acecha permanentemente, y cada día en mayor proporción, a nuestros pacientes debilitados y, a pesar de los mecanismos para su control descubiertos hasta la fecha, la incidencia de infección por este microorganismo permanece alta.

En 1897 se hablaba ya acerca de patogenicidad y cuadro clínico (3); sin embargo, las estadísticas publicadas desde entonces, estuvieron de acuerdo en consi-

derar a esta bacteria como saprófita y de poco interés clínico, pero con el correr de los años y a partir de la era antibiótica, el número de casos de infección se ha incrementado; 91 casos con bacteremia fueron notificados en 1947 y a partir de la década de los sesenta es causa del 10% de las infecciones nosocomiales, con tendencia a aumentar.

Es nuestro propósito en la presente revisión, dar a conocer los resultados de estudios recientes acerca del hábitat, metabolismo, genética, patogenicidad, cuadro clínico y tratamiento, tendientes a comprender el papel del huésped de las entidades de salud en el control de esta infección.

I. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

La *Pseudomonas aeruginosa* pertenece a la familia Pseudomonadaceae (Ver cuadro No. 1), género *Pseudomonas* del cual hacen parte otras veintiocho especies (5, 24); es un bacilo Gram negativo (ver lámina No. 1) capaz de crecer a 42°C y, a causa de su versatilidad genética, sólo requiere para su metabolismo fuentes simples de carbono y nitrógeno, hecho que hace posible su amplia distribución en la naturaleza. En centros hospitalarios, por ejemplo, se le aísla comúnmente de lavamanos, respiradores, humidificadores, incubadoras, etc; en los humanos sanos de piel y tracto gastrointestinal (9); en alimentos como carnes, cereales, queso y frutas (34).

* Interno Rotatorio

CUADRO No. 1

FAMILIA PSEUDOMONADACÉAE
GENERO I PSEUDOMONAS

1. *P. aeruginosa*
2. *P. putida*
3. *P. fluorescens*
4. *P. chlororaphis*
5. *P. aureofaciens*
6. *P. syringae*
7. *P. cichorii*
8. *P. stutzeri*
9. *P. mendocina*
10. *P. alcaligenes*
11. *P. pseudoalcaligenes*
12. *P. pseudomallei*
13. *P. mallei*
14. *P. caryophylli*
15. *P. cepacia*
16. *P. marginata*
17. *P. lemoignei*
18. *P. testosteroni*
19. *P. acidovorans*
20. *P. delafieldii*
21. *P. solanacearum*
22. *P. facilis*
23. *P. saccharophila*
24. *P. runhlandii*
25. *P. flava*
26. *P. maltophilia*
27. *P. palleronii*
28. *P. vesicularis*
29. *P. diminuta*

GENERO II XANTHOMONAS

GENERO III ZOOGLOFA

GENERO IV GLUCONOBACTER

Tomado de Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.

Estructura

Como bacteria Gram negativa la *P. aeruginosa* se halla constituida por un citoplasma donde se llevan a cabo la mayoría

de procesos metabólicos de la célula y donde se alberga el DNA circular unido a la membrana celular por una estructura llamada mesosoma; cubriendo a la membrana celular está la pared celular que del interior al exterior se ordena en las siguientes capas: espacio periplasmático, capa de peptidoglicán y membrana exterior (lipopolisacáridos y lipoproteínas) (25) y en algunas cepas, cápsula superficial. De importancia para la bacteria es la presencia de fibrillas poliméricas dependientes al parecer de la capa lipoprotéica que permiten la adsorción a superficies sólidas principalmente cuando éstas poseen capacidad de intercambio iónico (31).

Al lipopolisacárido lo componen dos partes, el lípido A y el polisacárido. El lípido A, estructura que porta la endotoxina, consiste en una cadena de unidades de glucosamindisacárido a la cual se unen numerosos ácidos grasos de cadena larga, entre ellos el ácido betahidroximirístico cuya baja concentración en la *P. aeruginosa* explica la menor toxicidad de su endotoxina con relación a otras bacterias (17). El polisacárido, por su parte, está compuesto por un centro que es constante para todas las bacterias Gram negativas y una cadena de unidades iterativas de oligosacáridos, específica para cada especie lo cual es de gran importancia epidemiológica pues gracias al antígeno O somático que porta es posible serotipificar 13 grupos de cepas dentro de la especie *P. aeruginosa*.

La cápsula o limo superficial representada en cultivos sólidos mediante colonias mucoides lisas, ha sido motivo de múltiples estudios debido a su frecuente aislamiento de pacientes con fibrosis quística. Se halla constituida por glicolipoproteínas, cuya síntesis parece obedecer a la presencia de un fago inductor aunque puede ser también producto de la acumulación de excreciones bacterianas.

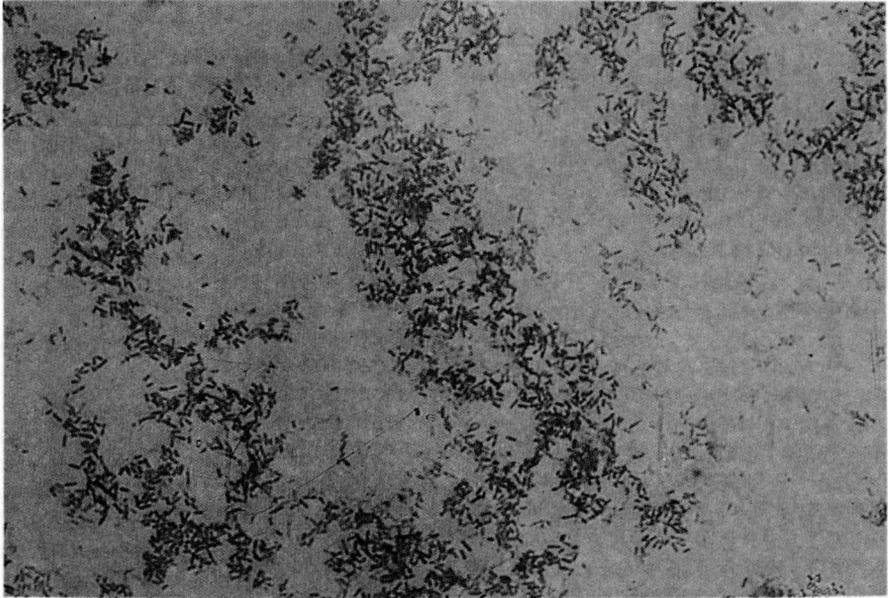


Lámina No. 1. Micrografía de luz de una preparación de Gram mostrando bacilos Gram negativos de *P. aeruginosa* X 100.

Fotografía tomada por el Dr. F. Palomino en el Centro de Equipos Interfacultades (CEIF) de la Universidad Nacional de Colombia.

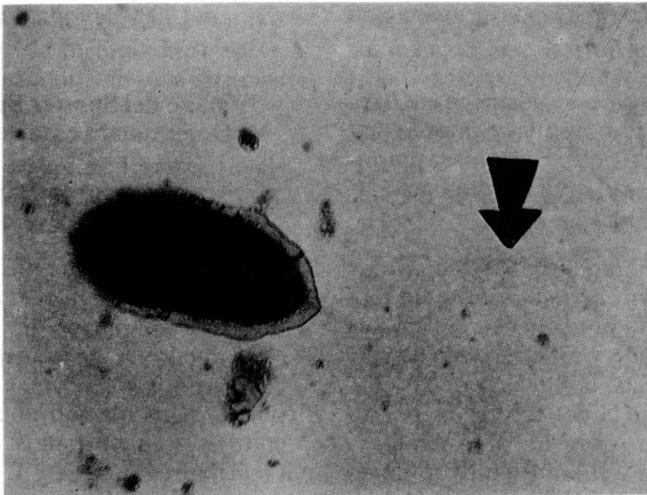


Lámina No. 2. Electromicrografía de una preparación de bacilos de *P. aeruginosa* fijados con Tetróxido de Osmio, donde se observa bacilo con flagelo unipolar (Flecha), 24.000 X.

Fotografía lograda por el Dr. F. Palomino en el CEIF de la Universidad Nacional de Colombia.

Otro componente de suma importancia es el flagelo, (ver lámina No. 2), en la mayoría de las cepas unipolar, mientras que en otras está ausente, compuesto únicamente por flagelina y lipopolisacárido, donde la presencia del primero es dependiente del medio nutritivo circundante (32). Su función consiste en conferir motilidad a la bacteria.

Metabolismo

La *P. aeruginosa* como la mayoría de bacterias patógenas para el hombre es quimicorganotropa.

Existen para la mayoría de especies del género, múltiples fuentes orgánicas de carbono y nitrógeno, desde las más simples hasta las más complejas cuyo catabolismo a través de numerosas vías, permite la distribución de sus productos según las necesidades bacterianas. Algunas participan en la formación de energía (ATP), posible solamente por fosforilación oxidativa, con el oxígeno como único aceptor final de electrones lo cual implica un metabolismo estrictamente aeróbico que imposibilita la anaerobiosis y la formación de ATP por fermentación (ver tabla No. 1).

Otros compuestos se distribuyen para sintetizar macromoléculas e intermediarios metabólicos esenciales para imprimir y mantener el crecimiento bacteriano (30, 39).

Respecto al metabolismo secundario de la *Pseudomonas aeruginosa* es aún mucho lo que falta por conocer; sin embargo se han aislado y caracterizado una serie de sustancias, la mayoría de las cuales, gracias a su poder germicida, permiten una mayor sobrevivencia al disminuir la competencia por los nutrientes en el medio circundante. Entre ellas hay lípidos como los pyocomponentes y el ácido pyolípico; los primeros con acción anti Gram positivos y el segundo anti Mycobacterium y Mycoplasma.

TABLA No. 1
CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE LA Ps AERUGINOSA

No. de Flagelos	1
Pigmentos Fluorescentes	d*
Pyocianina	d
Carotenoides	-
Crecimiento a 41°C	+
Formación de sucrosa	-
Arginina dihidrolasa	+
Reacción oxidasa	+
Denitrificación	+
Hidrólisis de:	
- Gelatina	+
- Poli β-hidroxitbutirato	-
Fuentes de Carbón para Crecimiento:	
- Glucosa	+
- Trehalosa	-
- 2 Ketogluconato	+
- Meso-Inositol	-
- Geraniol	+
- L-Valina	+
- Beta-Alanina	+
- DL-Arginina	+

* d: Positivo para más del 10% pero menos del 90% de todas las especies estudiadas.

Tomado del Shorter Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.

Los ácidos pseudomónicos contra Gram positivos, *Neisseria*, *Haemophilus* actúan por inhibición de la aminoacilación del RNA de transferencia. En el grupo de las fenazinas caracterizadas por la pigmentación que proveen a los cultivos, encontramos la piocianina (azul) aeruginosa A y B (rojo) también con efecto antibacteriano (Ver lámina No. 4). Las pirrolnitrinas por su parte son antifúngicas mientras que algunos péptidos y aminoácidos resultan tóxicos a las plantas y también antibacterianos.

Respecto a los pigmentos fluorescentes tienen su máxima excitación a 400 nm con una emisión a 500 nm; son péptidos asociados a un cromóforo del grupo de las pteridinas o de los pirroles (29). Estos compuestos al ser excretados al espacio extracelular pueden ser detectados directamente en el paciente sobre áreas de piel infectada o bien en diversas secreciones (principalmente la orina) a donde llegan por difusión a través de vasos sanguíneos y linfáticos (ver lámina No. 3).

Como algunos de estos metabolitos tienen capacidad de inhibir el crecimiento de cepas de la misma especie, se ideó un sistema de tipificación o pyocinotipia en donde a partir de 8 cepas indicadoras es posible identificar 37 cepas según el patrón de inhibición de crecimiento que cada una posee al ser enfrentada a las 8 cepas indicadoras (18, 48).

Genética y Resistencia Bacteriana

La estructura genética o genóforo de la *Pseudomonas* la componen un cromosoma y un número variable de plasmidios los que individualmente o en conjunto forman factores de fertilidad, de resistencia, genes que codifican para enzimas catabólicas, etc.

Los genes se suelen clasificar en tres tipos: los esenciales, los de uso frecuente y los de uso ocasional; los dos primeros presentes solo en el cromosoma, mientras los últimos que incluyen secuencias para vías catabólicas, se hallan bien en el cromosoma o bien en los plasmidios. También se ha notificado su presencia en fagos defectivos.

La síntesis enzimática mediada por cualquiera de estos genes parece en gran medida constitutiva pero en otros casos es inductiva y bajo el control de genes reguladores, aunque hasta el momento ninguna vía biosintética ha sido completamente represible (45).

Finalmente es de importancia nombrar los nuevos fragmentos de DNA descubiertos recientemente, llamados transposones, capaces de acoplarse a plasmidios, bacteriófagos y cromosomas y transmitir resistencia a un antibiótico gracias al gen que alberga en su secuencia (33, 35).

Son varios los mecanismos de resistencia que actualmente se conocen y varios los que en el futuro se descubrirán; entre aquellos notificados para la *Pseudomonas aeruginosa* encontramos los siguientes: receptor de antibiótico alterado de base genética cromosómica para el caso de penicilinas y rifampicina y mediada por plasmidios para las sulfonamidas.

Cuando la resistencia se debe a disminución de la entrada del antibiótico, la base genética es cromosómica para la fosfomicina y mediada por plasmidios para los aminoglucósidos; para las tetraciclinas son ambas las bases genéticas que intervienen; respecto a los aminoglucósidos lo que realmente ocurre es una alteración de las proteínas canal, mientras que la incapacidad de acumulación es el fenómeno que predomina para el caso de las tetraciclinas. Por último la destrucción o inactivación de las drogas es otro mecanismo mediado por plasmidios para el caso de los aminoglucósidos y las penicilinas, y mediado cromosómicamente para las cefalosporinas de tercera generación; los aminoglucósidos, son, inactivados a través de acetilación, fosforilación y adelinación hecho que obstaculiza su enlace a la fracción ribosomal 30S, mientras que las penicilinas y las cefalosporinas serán destruidas por enzimas betalactamasas de las que, en el presente, se conocen 6 clases, y las cuales una vez se sintetizan quedan suspendidas en el espacio periplasmático y protegen así los receptores para antibióticos. Un mecanismo de alteración de proteínas canal e inducción beta lactamasas ha sido demostrado contra cefalosporinas de tercera generación y penicilinas de cuarta ge-



Lámina No. 3. Imagen de Fluorescencia positiva (coloración verde) lograda con lámpara de Wood en piel de paciente quemado e infectado con *P. aeruginosa*.

Fotografía tomada por el autor en el pabellón de quemados del Hospital Pediátrico Universitario de La Misericordia.

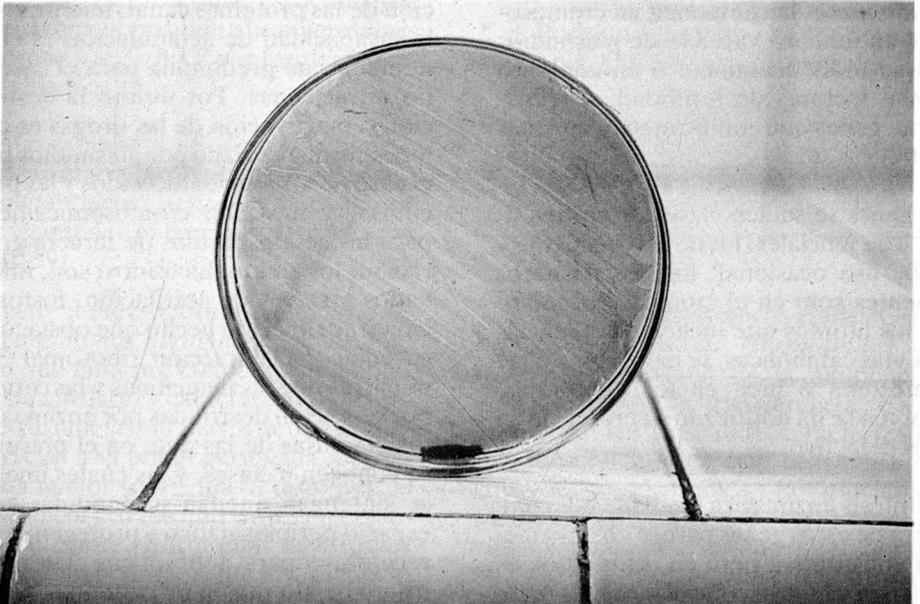


Lámina No. 4. Cultivo puro en medio sólido de *Pseudomonas aeruginosa*. Nótese la producción de pigmento. Cortesía Unidad Microbiología. Departamento Patología. Facultad Medicina Veterinaria y Zootecnia U.N.

neración (acilureido y piperacín penicilinas como: azlocilina, mezlocilina, piperacilina) (19).

Esta fácil adaptación al uso de estos mecanismos y la capacidad que tiene de combinarlos para su beneficio hace a la *Pseudomonas aeruginosa* superior a cualquier otra bacteria y la convierte en un germen incapaz de erradicarse solo con antimicrobianos.

Estudios recientes afirman que cepas resistentes a la gentamicina son menos invasivas que las sensibles al parecer por mayor adhesividad y menor motilidad en las primeras, mientras que las cepas susceptibles por poseer mayor actividad de lipasa atravesarían más fácilmente las membranas celulares (4). Respecto al huésped, la resistencia bacteriana por la gentamicina se favorece notablemente si los pacientes han sido tratados con esta droga o con otro tipo o tipos de antibióticos (43) pues la relación de factores de resistencia (plasmidios) se incrementa en la flora saprófita, con posibilidad de transferirse por conjugación a la *P. aeruginosa*.

Patogénesis y Patología

Consideramos importante aclarar en este punto que la enfermedad de base en un paciente con infección por *P. aeruginosa* juega un papel decisivo en la patogénesis de la infección; sin embargo a continuación, una vez hecha esta aclaración, nos limitaremos a referir los factores patogénicos implicados en cuanto a la bacteria se refiere. (ver cuadro No. 2).

Los productos extracelulares son con seguridad los agentes más importantes como causa de daño directo a las células del huésped infectado, entre ellos la colagenasa es el factor implicado en el desarrollo de úlceras de córnea, la lipasa facilita la entrada del germen a través de las membranas celulares, fenómeno para el cual colabora la motilidad flagelar; dos hemolisinas han sido demostradas, una de ellas un glicolípido y otra con actividad de fosfolipasa, siendo esta última un posible factor contribuyente a la necrosis y atelectasia pulmonares por degradación de surfactante; la elastasa por su parte daña las paredes de vasos sanguí-

CUADRO No. 2

FACTORES DE VIRULENCIA DE LA P. AERUGINOSA

LOCALIZACION	DENOMINACION	EFECTO	
Productos extracelulares	Colagenasa	Hidrólisis enzimática	
	Elastasa	" "	
	Lipasa	" "	
	Fosfolipasa	" " y hemólisis	
	Glicolípido	Hemólisis	
	Exotoxina A	Inhibición de síntesis proteica	
	Pyocomponentes	Antimicrobianos contra flora competitiva	
	Acido pyolípico	" " " "	
	Acidos Pseudomónicos	" " " "	
	Fenazinas	" " " "	
Pirrolnitras	" " " "		
Factores locales			
	- Cápsula (limo)	Glicoproteínas	Protección bacteriana contra anticuerpos
- Pared celular	Lipopolisacárido	Inhibición de la actividad de macrófagos	
			Endotoxina

neós pequeños contribuyendo a la vasculitis necrosante observada en pacientes bacterémicos. Tres exotoxinas A, B y C, han sido identificadas pero solo la primera caracterizada; en los micos y los perros induce shock hipotensivo, mientras que en las ratas es letal (51); estudios bioquímicos han revelado su poder de inhibir la síntesis protéica en forma análoga a como lo hace la toxina diftérica, es decir, rompiendo la nicotinamida adenin dinucleótido (NAD) en nicotinamida y adenosina difosforribosa (ADPR), y uniendo covalentemente este último compuesto al factor de iniciación 2 (FI 2), hecho que imposibilita la formación del complejo FI 2-RNA^t-GTP y la consecuente transferencia de nuevos aminoácidos a la cadena polipeptídica (44); la entrada de la exotoxina a la circulación y su diseminación a los órganos depende del grado de invasividad logrado por el germen, fenómeno que se facilita con las quemaduras.

Parte de la patogenicidad la podemos relacionar también con el déficit inmunológico que causa en el huésped: la elastasa, por ejemplo, actúa como proteasa para la inmunoglobina G y algunos componentes del complemento (23), la glicolipoproteína capsular (slime limo) induce leucopenia e inhibe la fagocitosis, el lipo-polisacárido podría liberarse a la circulación general e inhibir la actividad de los macrófagos (28). Otros autores consideran, en cambio, que la incapacidad de opsonización y fagocitosis de cepas mucoides es debida esencialmente al bloqueo de los inmunodeterminantes específicos de pared celular cuya unión a los anticuerpos no tiene lugar como se concluyó después de estudios realizados con sueros de pacientes con fibrosis quística (2).

Una vez la *Pseudomonas* se ha establecido en un tejido, tiende a proliferar en vasos sanguíneos y linfáticos vecinos desde donde se disemina y produce focos de infección metastásica en hígado, pulmón y

tejido subcutáneo principalmente. Al microscopio de luz la lesión se caracteriza por la presencia del microorganismo, regiones hemorrágicas, respuesta inflamatoria exagerada, intensa densidad de gérmenes entre la capa de células sanas y la capa de células muertas, proliferación bacteriana perineural, perilinfática y perivascular con vasculitis indicativa de diseminación hematogena, (41), con poca tendencia a la formación de extensas colecciones purulentas lo cual puede tener relación con su metabolismo aeróbico estricto.

Factores Inmunológicos del Huésped:

En la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, sin duda alguna, todos los elementos del sistema inmune aportan mecanismos de control. Los obstáculos físicos como la piel son eficaces, excepto en aquellas áreas sometidas a trauma severo; también las mucosas desempeñan un papel importante como obstáculo antibacteriano gracias a factores secretados (lisozima y lactoferrina) y de anticuerpos, (inmunoglobina A secretoria), a través de los cuales impide la adherencia bacteriana a su superficie, a menos que la mucosa sea lesionada por elementos extraños contaminados, como es el caso de los pacientes intubados.

Si la bacteria a pesar de lo anterior logra penetrar a través de piel y mucosas, el elemento esencial en el control de la infección, como lo demuestra múltiples estudios, lo constituye la inmunidad humoral específica e inespecífica.

Respecto a los granulocitos se ha demostrado, con base en estudios in vitro, que el número de bacterias fagocitadas por polimorfonuclear aumenta de 3 a 23 si se aumenta la relación en el medio de bacteria versus polimorfonuclear desde 3:1 hasta 100:1, sin embargo la capacidad bactericida disminuye de un 93% a un 3% bajo estas condiciones (20). Se logró definir además que el uso de fuentes op-

sónicas alteradas a partir de suero humano disminuía en grado variable la fagocitosis y la capacidad bactericida de los granulocitos; experimentalmente se ha impedido selectivamente la activación del complemento a través de su vía alterna o ambas, concluyéndose que la primera es la de mayor importancia en la activación del complemento.

Aunque estadísticamente se sabe que la infección por *Pseudomonas aeruginosa* no es frecuente en pacientes agamaglobulinémicos, lo que hace suponer que las opsoninas del complemento en unión con los leucocitos son los encargados de la protección, es claro que normalmente la fagocitosis se logra gracias a anticuerpos contra antígenos de pared celular; la inmunoglobulina M opsonizante tiene requerimiento obligatorio por complemento mientras que la inmunoglobulina G (Ig G1 e Ig G3), puede opsonizar, aunque en menor proporción sin complemento. Mientras que la inmunoglobulina M y G actúan como opsoninas, no se puede concluir si una u otra se asocia directamente con la protección (50); la deficiencia de la inmunoglobulina M sin embargo es usual en infecciones pulmonares severas mientras que la infección en quemaduras graves cursa con deficiencia de inmunoglobulina G.

Ya que los componentes del complemento sólo aparecen en trazas en las secreciones bronquiales, anticuerpos locales presumiblemente actuarían como opsoninas; para definir este fenómeno se vacunaron conejos con *Pseudomonas aeruginosa*, demostrándose que la inmunoglobulina A y la G eran aglutinantes, sin embargo la inmunoglobulina G parecía cumplir la función de opsonina mientras que la inmunoglobulina A, impediría la adherencia bacteriana. (42). Estudios acerca de la capacidad bactericida de sueros humanos demostraron que no había correlación entre la actividad bactericida sérica y la susceptibilidad antibiótica, la pyocinotipia, la mortalidad de

los pacientes o la enfermedad de base (10); se logró determinar que las bacterias son mucho más sensibles a los antimicrobianos en la fase logarítmica de crecimiento y que es posible aislar cepas altamente sensibles y altamente resistentes por cualquier método de cuantificación aunque teniendo en cuenta que las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en el suero tienen una sobrevivencia altamente dependiente de las condiciones in vitro; todavía no podemos llegar a conclusiones definitivas acerca de la capacidad bactericida sérica como mecanismos de defensa en el huésped.

Con respecto a la inmunidad celular específica es poco lo que se conoce, aunque probablemente juegue un papel importante teniendo en cuenta que la cápsula bacteriana tiene actividad mitogénica sobre los linfocitos humanos, al parecer a causa de la glicoproteína que posee (38).

II. ASPECTOS CLÍNICOS

Manifestaciones Clínicas:

La *Pseudomonas aeruginosa* se aísla normalmente de piel, cavidad oral, heces, etc, sin que esto signifique patología infecciosa o riesgo de adquirirla; sin embargo, si tales aislamientos se logran de pacientes susceptibles, muy seguramente nos encontraremos ante una enfermedad infecciosa que por afectar a tal tipo de pacientes la llamamos oportunista (16). Al paciente susceptible lo podemos clasificar de acuerdo a su patología primaria en:

1. *Paciente Inmunosuprimido:*

Aquellos quienes presentan entidades neoplásicas de localización hematológica o no hematológica en cuyo tratamiento están incluidos los corticoesteroides, los agentes antimetabólicos y/o radiaciones ionizantes.

2. Recién Nacidos:

Entre ellos los prematuros y los que presentan síndromes de bajo peso al nacer, anomalías e inmunodeficiencias congénitas.

3. Enfermedades Crónicas Debilitantes:

Como fibrosis quística y diabetes mellitus.

4. Pacientes de Alto Riesgo por Patología Aguda:

Incluidas aquellas quemaduras que comprometen más del 20% del área cutánea, todos los pacientes en unidades de cuidado intensivo, aquellos sometidos a cirugías extensas, intubados o tratados con uno o más antimicrobianos (36) y/o corticoides.

El cuadro clínico de la infección resulta muy variado, pues depende de su localización y el estado del paciente en el momento de la contaminación. Cuando el compromiso es de piel y anexos, es muy probable que se trate de quemaduras, heridas quirúrgicas o úlceras de origen vascular o por decúbito; las áreas comprometidas a la inspección muestran zonas de color oscuro, desvitalizadas, con o sin visos verdeazules que con luz ultravioleta son fluorescentes, (ver lámina No. 3) edema, equimosis, formación de abscesos y ectima gangrenosa (absceso por diseminación hematógena). La infección del oído es de carácter casi exclusivo del paciente diabético y su compromiso se limita la mayoría de veces al oído externo, sin embargo es capaz de avanzar a mastoiditis, otitis media y supuración intracranial. En el ojo puede producirse conjuntivitis, y ulceración de córnea, con rápida evolución a destrucción ocular. La infección de vías urinarias en la mayoría de casos se asocia al uso de sondas vesicales y su clínica semeja a cualquier otra infección bacteriana, excepto porque en algunos casos la orina

adopta una coloración verde azulosa propia de la *Pseudomonas aeruginosa*. En aparato gastrointestinal los niños se ven afectados con relativa frecuencia por diarrea epidémica acompañada o no de mialgias y fiebre (46). El aparato respiratorio es tal vez el más afectado y en especial, frecuente en los pacientes con fibrosis quística, pacientes bajo intubación nasotraqueal o respiración artificial, en ellos es posible observar bronquitis, bronquiolitis, bronquiectasia y atelectasia y recientemente se ha documentado la posibilidad de epiglotitis (37). La meningitis, aunque no es frecuente, es casi en un ciento por ciento iatrogénica y sobreviene tras punción lumbar con material contaminado o por técnicas deficientes (49). La bacteremia cuya frecuencia ha venido en aumento desde 1961, se manifiesta comúnmente con diarrea, vómito, ileo, ectima gangrenosa, fiebre o hipotermia e intolerancia a la glucosa; los focos de entrada más usuales son el tracto respiratorio, el tracto urinario, la piel y los canales intravasculares (15).

En cuanto a exámenes paraclínicos, las cifras de leucocitos son mayores en los pacientes que sobreviven a la bacteremia que los que mueren (14), las cifras de nitrógeno uréico aumentan mientras que la creatinemia se mantiene dentro de rangos normales. Finalmente hay varios exámenes que se alteran indicándonos la severidad del cuadro: anemia, trombocitopenia, hipoproteinemia, hiperbilirrubinemia; frecuentemente asociados a shock y coagulación intravascular diseminada.

Diagnóstico:

Es relativamente fácil hacer diagnóstico de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, si vemos que la infección es patrimonio de las deficientes condiciones inmunológicas de los pacientes susceptibles; más aún si encontramos signología y sintomatología compatible y fluorescencia positiva a la luz ultravioleta en orina o

piel, (ver lámina No. 3), en tales casos sólo basta hacer un cultivo a partir del sitio sospechoso o a partir de una biopsia para su identificación, esta última tiene además el propósito de observar el grado de invasión del germen y permite determinar la posible diseminación hematogena.

Sin embargo considerando que es más importante anticiparnos a la enfermedad, identificar la *Pseudomonas* en el ambiente, será más provechoso para nuestros pacientes: para tal fin sería conveniente que unidades de cuidados intensivos, salas de quemados, salas de prematuros realizaran periódicamente cultivo de sus equipos (ventiladores, humidificadores, aparatos de succión, equipos de monitoreo, soluciones detergentes, utensilios de higiene, comidas) y de las manos del personal médico y paramédico.

Los medios de cultivo para aislamiento primario utilizados con más frecuencia incluyen: agar-sangre, agar-peptona con o sin infusión, medios selectivo-diferenciales poco inhibitorios como deoxicolato de Leifson, MacConkey o eosina-azul de metileno (Levine). Con menos frecuencia se utilizan los medios selectivo-diferenciales más inhibitorios como: deoxicolato-citrato de Leifson, agar-cetrimida, agar-Pseusel, agar de aislamiento de *Pseudomonas*, éstos dos últimos con cetrimida o irgasán para aislamiento selectivo de *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de *Pseudomonas*.

Los medios para identificación presuntiva que buscan confirmar el carácter no fermentador de glucosa son el medio de Kligler y el medio agar hierro triple azúcar.

Finalmente para la identificación de especies se usan; medio de movilidad, medios oxidativo-fermentativo de glucosa, maltosa, lactosa, fructosa, xilosa, manitol; agar urea de Chistesen, arginina

dihidrolasa, lisina y ornitina decarboxilasa, medio de prueba de desoxirribonucleasa, agar de hidrólisis de esculina, gelatina nutritiva y caldo de triptona.

De suma importancia es también la tipificación de las cepas mediante serotipificación, inmunotipificación (13), tipificación por fagos o preferiblemente la pycnotipia, debido a la facilidad de manejo y a la sencillez del procedimiento (21), esto con el propósito de definir el tipo o tipos de cepas predominantes, la identificación del foco infeccioso, la patogenicidad de la cepa y la determinación de si la cepa causante de la infección en determinado paciente fue endógena o exógena (nosocomial).

Tratamiento:

Ya que conocemos el hábitat de la *Pseudomonas* y su afinidad por el huésped susceptible, antes que pensar en el tratamiento específico, debemos pensar en función de prevención y profilaxis.

Respecto a la prevención están en primera instancia las medidas de asepsia y antisepsia para los pacientes, las salas, el equipo hospitalario y el personal médico, llevada a cabo en forma periódica y frecuente con el uso de antisépticos usuales. (e.j. ácido acético); será conveniente además controlar la entrada a los servicios, de aquellos alimentos que con más frecuencia se hallan contaminados con *Pseudomonas aeruginosa*, como por ejemplo los tomates y el queso.

Como medidas profilácticas actualmente es bastante lo que se sabe. En el presente se indica la vacunación profiláctica a pacientes quemados, pacientes de traumatología, de cirugía cardio vascular y de trasplante renal, también resulta útil como tratamiento en pacientes con infecciones crónicas tales como otitis externa, heridas supurativas, osteomielitis, conjuntivitis, neumonía e infecciones del tracto urinario. El desarrollo de va-

cunas se basa en los mecanismos de patogenicidad, inmunogenicidad y factores de virulencia del agente. En el presente dos grandes grupos de vacunas se están utilizando: la vacuna de células completas y la vacuna libre de células (26). La vacuna de células completas usa la bacteria intacta posterior a su muerte con calor o formaldehído; autores rumanos han usado este sistema para la producción de vacunas polivalentes con resultados satisfactorios tanto *in vitro* como *in vivo*; la mayoría de científicos sin embargo desvirtúan la eficacia de estas vacunas, ya que la participación en la estimulación de inmunidad específica e inespecífica, es principalmente debida a sus estructuras de superficie y no a las estructuras internas; además la cantidad de lipopolisacáridos y componentes inactivos pueden incrementar las reacciones indeseables de la vacuna.

Con relación a las vacunas libres de células, muchos han sido los preparados logrados, sin embargo solo unos pocos gozan de aceptación, esto si tenemos en cuenta los mecanismos de infección antes mencionados, así pues, en el primer estadio de la infección el agente invade el tejido gracias al importante papel que juega el componente extracelular bacteriano; en un estadio más tardío, cuando la célula bacteriana comienza a desintegrarse, se inicia en el huésped un cuadro de intoxicación severo debido a la descarga de endotoxinas de la pared celular; en estas condiciones la vacuna más eficaz sería aquella que contuviera componente extracelular, de superficie y pared celular, componentes que en la práctica investigativa han sido aislados independientemente y de diversas formas. El componente extracelular de superficie, por ejemplo, se obtiene por ultracentrifugación, fraccionamiento con sales, cromatografía y electroforesis preparativa (47) y se le clasifica en 4 formas de acuerdo a su peso molecular; las experiencias en vacunación a ratas han dado buenos resultados. La pared celular se ha obte-

nido para la producción de vacunas: acelular monocomponente (a partir de una cepa), acelular tricocomponente (tres cepas), acelular multicomponente (tres cepas y proteínas de membrana celular), la mayoría de las cuales han dado resultados inmunológicos y serológicos positivos y baja toxicidad. También han sido utilizadas proteínas A y B logradas por fraccionamiento con sales, ultracentrifugación y cromatografía; pyoinmunógeno constituido por polisacáridos y péptidos solubles; o vacuna heptavalente (inmnotipos de Fisher) compuesta por proteínas y lipolisacáridos capaz de reducir notablemente la sepsis y la letalidad en pacientes quemados, al parecer eleva las inmunoglobulinas M y G pero principalmente esta última; sin embargo, en muchos casos es altamente tóxica por su elevado contenido en lipopolisacáridos (1); existen, a pesar de esto, vacunas a partir de lipopolisacáridos que carecen de toxicidad y pirogenicidad capaces de inducir una buena respuesta inmune efectiva en la opsoninofagocitosis de la bacteria (40). En la actualidad otros tipos de vacunas se están experimentando con resultados variables, entre ellas el antígeno flagelar cuyo mecanismo de acción sería la inmovilización bacteriana (22).

En pacientes donde la infección ya se ha establecido y el riesgo de sepsis, shock y muerte es evidente, se ha utilizado tratamiento con inmunidad pasiva; los sueros hiperinmunes se pueden preparar con inmunización de voluntarios sanos hasta lograr títulos de anticuerpos aglutinantes mayores de 1:512 para ser administrados a los pacientes por plasmaféresis; los resultados de estos estudios han demostrado disminución en la mortalidad (12). Una globulina inmune polivalente es al parecer altamente efectiva en el control de infecciones letales inducidas en animales de experimentación, siendo esta preparación cincuenta y siete veces más eficaz que el suero hiperinmune. El plasma de convalecientes, por tener alto

título de anticuerpos, ha sido usado para tratar la infección por *Pseudomonas aeruginosa* acompañada de fiebre y celulitis, en niños de 5 años con anemia aplásica, con respuesta clínica favorable. Experimentalmente se ha utilizado inmunoglobulina G de conejo específica, antitoxina, antielastasa y antilipopolisacárido en ratones quemados e infectados por *Pseudomonas* de diversas cepas proporcionándose protección completa con el uso de inmunoglobulina G antilipopolisacárido serogrupo específico, mientras que las inmunoglobulinas G antitoxina y antielastasa no ofrecieron protección significativa (8); la administración de la inmunoglobulina G antilipopolisacárido fue efectiva siempre y cuando se realizara 24 horas antes o hasta 4 horas después de inoculada la infección, pues el tiempo de vida media de los anticuerpos era sólo de 55 horas y los inóculos bacterianos eran 10 o más veces la dosis letal. Otro estudio mostró además que con el uso de inmunoglobulina G enriquecida con anticuerpos antilipopolisacáridos la actividad aumenta de 2 a 4 veces que usando solamente inmunoglobulina humana sobre ratones quemados (7) y con infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Finalmente el tratamiento con productos antimicrobianos se proporciona utilizando penicilinas semisintéticas y aminoglucósidos principalmente, en la mayoría de los casos administrando mezclas sinérgicas; el inconveniente de este tratamiento es la capacidad de la bacteria para hacer resistencia a estas drogas tal como ha ocurrido con la gentamicina y aun con la carbenicilina, drogas que son del uso casi exclusivo en la mayoría de centros hospitalarios para el control de esta infección. En el grupo de penicilinas además de la carbenicilina, se usa la ticarcilina, ureidopenicilinas tales como mezlocilina y azlocilina, piperacilina y monolactams. Entre los aminoglucósidos, aparte de la gentamicina, se utiliza, tobramicina, sisomicina, amikacina y netilmicina. Al-

gunos antibióticos se están utilizando como segunda o tercera elección entre ellos la polimixina y las cefalosporinas de tercera generación (27), mientras otros se encuentran aun en fase investigativa como antibióticos betalactámicos (ceftazidina y N-formimidoil tienamicina) y derivados quinoleínicos (ciprofloxacina y norfloxacina). (11).

Es muy probable que en el futuro se emprenda a gran escala el uso de tratamiento antibiótico en combinación con inmunoglobulina G no sólo porque se potencia en esta forma la actividad antimicrobiana sino además porque la inmunoglobulina G disminuye en mayor proporción que los antibióticos la mortalidad de ratas quemadas e infectadas (6). Partiendo de los adelantos logrados en la producción de anticuerpos monoclonales y los nuevos descubrimientos en materia de antibióticos consideramos que este enfoque de tratamiento constituirá una arma eficaz, en la lucha contra el desafío constante de este microorganismo.

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Fernando Palomino Quintana por las valiosas observaciones y sugerencias durante la dirección de este trabajo de investigación teórica así como por las fotografías de ilustración logradas para el trabajo.

Al Doctor Cristobal Sastoque Melano, Jefe del Servicio de Quemados del Hospital de la Misericordia, por permitir mi entrada a su servicio con el fin de tomar fotografías de ilustración de casos clínicos.

A la Señora Ruth Peralta, bacterióloga del laboratorio de Inmunología del Hospital de la Misericordia, y a las señoritas Fady Cardozo y Yumay Ayala por su dedicación en la corrección y transcripción del escrito.

SUMMARY

Considering the frequency of infection by *Pseudomonas aeruginosa* the relative inefficiency of control measures and the high capacity of resistance against new antibiotics, we would like to summarize in this article, the knowledge accumula-

ted in the last years, dedicated to this microorganism in order to understand, as best as possible, the mechanism related to its adaptative capacity to its habitat, its invasion of the compromised host, the clinical and paraclinical characteristics of the infection and the new focuses on its control and treatment.

BIBLIOGRAFIA

- Alexander J., Fischer M., MacMillan B.: Immunologic control of *Pseudomonas* infection in burn patient: A. Clinical evaluation. Arch. Surg. 102: 31-35, 1971.
- Baltimore R., Mitchell M.: Immunologic investigations of mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Comparisons of susceptibility to opsonic antibody in mucoid and nonmucoid strains. J. Infect. Dis. 141: 238-247, 1980.
- Barker L. F.: The clinical symptoms bacteriologic findings and postmortem appearances in cases of infection of humans beings with bacillus pyocyaneus. JAMA; 29: 213, 1897.
- Bryan G.: Phenotypic factors correlated with the absence of virulence among gentamicin resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. J. Clin. Microbiol. 20: 235-239, 1984.
- Burrows M.: Microbiología 20a. ed. Buenos Aires. Nueva Editorial Interamericana; 1974; 750-755.
- Collins M., Dorsey J.: Comparative anti *Pseudomonas aeruginosa* activity of chemically modified and native immunoglobulin G-(human), and potentiation of antibiotic protection against *Pseudomonas aeruginosa* and group B *B. Streptococcus* in vivo. Am J. Med. 30: 155-160, 1984.
- Collins M., Roby R.: Protective activity of an intravenous immunoglobulin (human) enriched in antibody against lipopolisaccharide antigens of *Pseudomonas aeruginosa*. Am. J. Med. 30: 168-174, 1984.
- Criz S., Furer E., Germanier R. Protections against *Pseudomonas aeruginosa* infection in a murine burn wound sepsis model by passive transfer of antitoxin A, antielastase and anti-lipopolisaccharide. Infect. Immun. 39: 1072-1079, 1983.
- Davis B., et al.: Tratado de Microbiología, 2a. ed. Barcelona 1978; 808-810.
- Demmateo C., et al.: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to serum bactericidal activity: A comparison of three methods with clinical correlations. J. Lab. Clin. Med. 511-518, 1981.
- Enciso M., Jiménez G., Gutiérrez A.: Estudio in vitro de la actividad inhibitoria y bactericida de nueve antibióticos betalactámidos tres aminogluósidos, nor floxacina y ciprofloxacina frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Enf. Infect. Microbiol. Clin. 3: 99-104, 1985.
- Feller I., Pierson C., Arbor A.: *Pseudomonas* vaccine and hyperimmune plasma for burned patients. Arch. Surg. 97: 225-229, 1968.
- Fisher M., Devlin H., Gnabasiak F.: New immunotype schema for *Pseudomonas aeruginosa* based on protective antigens. J. Bact. 68: 835-836, 1969.
- Fishman L., Armstrong D.: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with neoplastic diseases. Cancer. 30: 764-773, 1972.
- Flick M., Cluff L. *Pseudomonas* bacteremia. Am. J. Med. 60: 501-508, 1976.
- González G., Flores J., Arroyabe M.: Infección intrahospitalaria: prevención y control. Comité de Infecciones del Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín - Colombia. 1984: 285-286.
- Griego M.: Infection in the abnormal host. New York; Yorke Medical Books. 1980; 278.
- Guillers R., Govan J.: Typing of *Pseudomonas pyocyanea* by pyocine production, J. Path. Bact. 91: 399-345, 1966.

19. Guzmán M., Forero P.: Piocinotipia de *Pseudomonas aeruginosa*. Estudio en un universo hospitalario. Acta Med. Col. 4: 159-166, 1979.
20. Hammer M., et al.: *Pseudomonas aeruginosa*: quantitation of maximum phagocytic and bactericidal capabilities of normal human granulocytes. J. Lab. Clin. Med. 98: 938-948, 1981.
21. Heckman M., Babcock J., Rose H.: Pyocine typing of *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical and epidemiologic aspects. Am. J. Clin. Path. 57: 35-42, 1972.
22. Holder I., Wheeler R., Montie T. Flagellar preparations from *Pseudomonas aeruginosa*: Animal protection studies. Infect. Immun. 35: 276-280, 1982.
23. Holder I., Naglich J.: Experimental studies of the pathogenesis of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. Treatment with intravenous immunoglobuline. Am. J. Med. 30: 161-167, 1984.
24. Hoth F. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 8th edition Baltimore. The Williams and Wilkins Company; 1974; 217.
25. Jawetz E., Melnick S.L., Adelberg E. A.: Manual de Microbiología Médica ia. ed. México: Editorial Manual Moderno; 1979: 7-16.
26. Joo I., Atanislakii E.: Vaccines against *Pseudomonas aeruginosa* results and perspectives of investigations. J. Hyg. Epidemiol. Microb. Immunol. 4: 417-427, 1982.
27. Katzung B.: Farmacología Básica y Clínica, México; Manual Moderno; 1984; 562.
28. Koepf L., Orr T., Bartell P.: Polysaccharide of the slime glycolipoprotein of *Pseudomonas aeruginosa*. Infect. Immun. 33: 788-794, 1981.
29. Leisinger T., Margraff R.: Secondary metabolites of the fluorescent-pseudomonas. Microbiol. Rev. 43: 422-442, 1979.
30. Lennette E.: Manual of Clinical Microbiology. 3er. ed. Washington; American Society for Microbiology; 1980, 288-294.
31. Levy J., Campbell J., Blackburn H.: Introductory Microbiology. New York, Wilk International edition; 1973; 75.
32. Montie T., Craven R., Holder I.: Flagellar preparations from *Pseudomonas aeruginosa*: Isolation and characterization. Infect. Immun. 35: 281-288, 1982.
33. Moore R., Krishnapillai V.: Tn 7 and Tn 501 insertions into *Pseudomonas aeruginosa* Plasmid R91-5: Mapping of two transfer regions. J. Bacteriol. 149: 276-283, 1982.
34. Nagasawa K., Norishita Y.: *Pseudomonas aeruginosa* and its serologic and pyocine types in commercial perishable foods. Japan J. Sci. Biol; 36: 59-66, 1982.
35. Neu H.: Changing mechanisms of bacterial resistance. Am. J. Med. 31: 11-23, 1984.
36. Noone M., et al.: *Pseudomonas* colonization in an intensive therapy unit: role of cross infection and host factors. Brit. Med. J. 286: 341-344, 1983.
37. Olivera J., et al.: Epiglottitis aguda por *Pseudomonas aeruginosa*. Enf. Infec. Microbiol. Clin. 2: 178-179, 1984.
38. Papamichail M., et al.: A human lymphocyte mitogen extracted from the extracellular slime layer of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Infect. Dis. 141: 686-688, 1980.
39. Pickett M.: Genus *Pseudomonas*. In: BRAUDE A. Microbiology. Philadelphia; W.B. Saunders Co.; 1980: 365-374.
40. Pier G.: Safety and immunogenicity of high molecular weight polysaccharide vaccine from immunotype *Pseudomonas aeruginosa*. J. Clin. Invest. 69: 303-308, 1982.
41. Pruitt B. Colonel, McManus A.: Opportunistic infections in severely burned patients. Am. J. Med. 30: 146-154, 1984.
42. Reynolds H., Thompson R.: Pulmonary host defenses. I. Analysis of protein and lipids in bronchial secretions and antibody responses after vaccination with *Pseudomonas aeruginosa*. J. Immunol. 111: 358-368, 1973.
43. Rubén F., Norden C., Hruka E.: Factors associated with acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to gentamicine. Am. J. Med. Sci. 275: 173-179, 1978.
44. Saelinger C., Snell K., Holder I.: Experimental studies on the pathogenesis of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*: Directidence for toxin production during *Pseudomonas* infection of burned skin tissues. J. Infect. Dis 136: 555-561, 1977.
45. Sinclair M., Holloway B.A.: Chromosomally located transposon in *Pseudomonas aeruginosa* J. Bacteriol. 149: 569-579, 1982.

46. Thorn G., et al.: *Medicina Interna Harrison*. Tomo I 8a. ed. México, La Prensa Médica Mexicana; 1979; 979-981.

47. Weir D. *Handbook of Experimental Immunology*. 3th edition, Oxford; 1973; 2-3.

48. Wheelims: *The genetic of dissimilarity pathways in Pseudomonas*. *Adv. Appl. Microbiol.* 19: 505-524, 1975.

49. Wyngaader J., Smith L.: *Cecil Text Book of Medicine*. 16th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1982; 1516.

50. Young L.: *Role of antibody in infections due to Pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Dis.* 130: 111-118 (supplement), 1974.

51. Zinsser H.: *Microbiology* 17th ed. New York; Appleton Century Crofts; 1980; 606.