

Artículo original

Aislamiento bacteriano y patrones de sensibilidad en pacientes con pénfigo vulgar con sepsis en el Hospital General de México

Diana Yenire Contreras Rodríguez,* Andrés Tirado Sánchez,* Griselda Montes de Oca Sánchez,*
Denisse Vázquez González,* Rosa María Ponce Olivera*

RESUMEN

Antecedentes: las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes en los sujetos con pénfigo vulgar. La prescripción inadecuada de antibióticos incrementa la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Objetivos: determinar los agentes causales bacterianos más comunes relacionados con sepsis en pacientes hospitalizados con diagnóstico de pénfigo vulgar; especificar los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los mismos y evaluar su asociación con la morbilidad y mortalidad de los pacientes estudiados.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, analítico, descriptivo y observacional en el que se incluyeron pacientes hospitalizados en diferentes servicios del Hospital General de México con diagnóstico de pénfigo vulgar y sepsis (grupo 1), y un grupo control de pacientes sin enfermedad inmunológica con diagnóstico de sepsis y hemocultivos con desarrollo bacteriano (grupo 2). Para la identificación de los agentes bacterianos causales se utilizaron los métodos microbiológicos de rutina.

Resultados: en ambos grupos predominaron las bacterias grampositivas. El primer lugar lo ocupó *Pseudomonas aeruginosa* (38%), que fue sensible a ceftazidima e imipenem (40%), y resistente a ciprofloxacina (67%) y levofloxacina (21%).

Conclusiones: existe un incremento en la frecuencia de infecciones nosocomiales por bacterias grampositivas. Es importante seleccionar adecuadamente el tratamiento antimicrobiano inicial, de acuerdo con los agentes bacterianos que ocasionan las infecciones, así como implantar estrategias epidemiológicas con el fin de disminuir el riesgo de contraer microorganismos causantes de sepsis.

Palabras clave: pénfigo vulgar, sepsis, infecciones bacterianas, pruebas de sensibilidad antibacteriana.

ABSTRACT

Background: Infections are the most common complications in patients with pemphigus vulgaris. The inappropriate use of antibiotics increases the morbidity and mortality of these patients.

Objectives: To determine the most common bacteria associated with sepsis in hospitalized patients with pemphigus vulgaris, their antimicrobial susceptibility patterns and to assess their association with mortality.

Patients and methods: A retrospective, analytical, descriptive and observational study was made. We had two groups, patients with pemphigus vulgaris (group 1) and a control group of patients without autoimmune disease who suffered sepsis (group 2) when were admitted to General Hospital of Mexico. To identify bacterial agents, we used routine microbiological methods.

Results: In both groups, Gram-negative bacteria were the most common isolated. *Pseudomonas aeruginosa* was the most commonly isolated, being sensitive to ceftazidime (40%) and imipenem (40%), and resistant to ciprofloxacin (67%) and levofloxacin (21%).

Conclusions: There is an increased frequency of infections by Gram-negative bacteria. It is important to select appropriate initial antimicrobial therapy according to local pathogens and to perform epidemiological strategies to decrease the risk of acquisition of pathogens responsible of severe sepsis.

Key words: pemphigus vulgaris, sepsis, bacterial infections, bacterial sensitivity test.

* Servicio de Dermatología, Hospital General de México OD, México, DF.

Correspondencia: Dra. Diana Yenire Contreras Rodríguez. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06720, México, DF. Correo electrónico: dianayenire@hotmail.com
Recibido: agosto, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Contreras-Rodríguez DY, Tirado-Sánchez A, Montes de Oca-Sánchez G, Vázquez-González D, Ponce-Olivera RM. Aislamiento bacteriano y patrones de sensibilidad en pacientes con pénfigo vulgar con sepsis en el Hospital General de México. Dermatol Rev Mex 2012;56(6):365-369.

El pénfigo vulgar es una enfermedad mucocutánea autoinmunitaria que se distingue por la aparición de ampollas suprabasales.^{1,2} Antes del advenimiento de los corticoesteroides sistémicos y de los fármacos inmunosupresores, la mortalidad era cercana a 50%, y las infecciones eran la principal causa de muerte en estos pacientes.^{3,4} La morbilidad y mortalidad por pénfigo vulgar asociado con infecciones se han incrementado, principalmente por la resistencia bacteriana a los diferentes antibióticos.^{5,6} La mayor parte de los fallecimientos por pénfigo vulgar se

deben a sepsis severa (disfunción orgánica aguda severa secundaria a infección) y choque séptico (sepsis severa más hipotensión resistente a la administración de líquidos, aminas vasoactivas, o ambos).^{7,8} El manejo de la sepsis en el pénfigo vulgar es complejo; requiere el suministro de líquidos, terapia de sostén y administración adecuada y racional de antibióticos, esto último es la piedra angular en el tratamiento de pacientes críticamente enfermos.⁹ La selección de la terapia antimicrobiana se realiza, en muchas ocasiones, de forma empírica, porque no se cuenta con el aislamiento de la o las bacterias responsables de la sepsis severa y el choque séptico,^{10,11} por ello es importante conocer la frecuencia de los agentes causales, para evitar la prescripción inadecuada de antibióticos, disminuir la resistencia bacteriana y, finalmente, reducir las cifras de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.¹² No existen reportes previos de sujetos con pénfigo vulgar y sepsis que relacionen los agentes bacterianos causantes de la sepsis con la morbilidad y mortalidad que induce la enfermedad, por lo que decidió realizarse este estudio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio retrospectivo, analítico, descriptivo y observacional en el que se incluyeron pacientes con pénfigo vulgar que cumplieron, para su diagnóstico, con los criterios clínicos, histopatológicos e inmunológicos (grupo 1); y un grupo control de sujetos sin enfermedad inmunológica y con sepsis, cuyos hemocultivos mostraron desarrollo bacteriano (grupo 2). El estudio se llevó a cabo en el Hospital General de México, OD, de enero de 2005 a enero de 2011. Se excluyeron pacientes con otras enfermedades inmunológicas diferentes al pénfigo vulgar, y aquéllos con expediente o registros de laboratorio incompletos. Todos los agentes patógenos se identificaron con los métodos microbiológicos de rutina. Se analizó el reporte de los hemocultivos de ambos grupos, con técnica de Gram, así como el aislamiento bacteriano, la sensibilidad y la relación con la muerte. Los grupos fueron pareados por edad y género. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución sin necesidad del consentimiento informado, ya que fue retrospectivo.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis comparativo de

variables cuantitativas se realizó con la prueba de Mann-Whitney, mientras que el análisis de variables cualitativas se llevó a cabo con una prueba de χ^2 . Se utilizó el paquete estadístico SPSS 17, versión para Windows, Chicago, Ill.

RESULTADOS

El grupo 1 estaba formado por 43 pacientes (28 mujeres, 65%) y el grupo 2 por 181 pacientes (104 mujeres, 57%). El intervalo de edad era de 19 a 63 años (38.37 ± 10.2 años). Los datos demográficos y clínicos de la muestra se enlistan en el Cuadro 1.

En el grupo 1, 65% de los aislamientos correspondió a bacterias gramnegativas (28 muestras) y 35% a grampositivas (15 muestras); en tanto que en el grupo 2, 60% mostró bacterias gramnegativas (109 muestras) y 40% bacterias grampositivas (72 muestras, $p \geq 0.05$).

Del 224 hemocultivos, el orden de las bacterias reportadas fue: *Pseudomonas aeruginosa*, 85 aislamientos (38%); *Staphylococcus aureus*, 76 aislamientos (34%); en menor porcentaje *Klebsiella pneumoniae*, 38 aislamientos (17%); *Escherichia coli*, 14 aislamientos (6%) y *Streptococcus* sp, 11 aislamientos (5%).

Cuadro 1. Características demográficas y bacteriológicas de los grupos

Características	Pénfigo vulgar n = 43 (%)	Otras enfermedades n = 181 (%)	Valor p
Edad (años)	38.8	38.3	NS
Género			
Femenino	28 (65%)	104 (57%)	NS
Masculino	15 (35%)	77 (43%)	NS
DEIH	10	-	-
Días de estancia en UTI	8	-	-
Número de hemocultivos	2	1	-
Hemocultivos			
Grampositivos	15 (35%)	72 (40%)	NS
Gramnegativos	28 (65%)	109 (60%)	NS
Bacterias aisladas			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (33%)	71 (39%)	NS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (23%)	28 (15%)	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (26%)	65 (36%)	NS
<i>Streptococcus</i> sp	4 (9%)	7 (4%)	NS
<i>Escherichia coli</i>	4 (9%)	10 (6%)	NS
Fallecimiento en pénfigo vulgar	15 (35%)	-	-

DEIH: días de estancia intrahospitalaria; UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

En los 43 hemocultivos del grupo 1, se aislaron las siguientes bacterias: *Pseudomonas aeruginosa*, 14 aislamientos (33%); *Staphylococcus aureus*, 11 aislamientos (26%); *Klebsiella pneumoniae*, 10 aislamientos (23%); *Streptococcus* sp y *Escherichia coli*, cuatro aislamientos (9%) cada una.

En los 181 hemocultivos del grupo 2, se aislaron las siguientes bacterias: *Pseudomonas aeruginosa*, 71 aislamientos (39%); *Staphylococcus aureus*, 65 aislamientos (36%); *Klebsiella pneumoniae*, 28 aislamientos (15%); *Escherichia coli*, 10 aislamientos (6%) y *Streptococcus* sp, siete aislamientos (4%) [Figura 1].

De los 43 pacientes del grupo 1, fallecieron 15 (35%); 11 de ellos tenían bacterias gramnegativas (73%) y cuatro tenían bacterias grampositivas (27%). Las bacterias aisladas en los hemocultivos de los pacientes que fallecieron fueron: *Pseudomonas aeruginosa* en seis casos (40%), *Klebsiella pneumoniae* en tres (20%), *Escherichia coli* en dos (13.3%), *Staphylococcus aureus* en dos (13.3%) y *Streptococcus* sp en dos (13.3%).

Los hemocultivos bacterianos de los 28 pacientes con pénfigo vulgar que sobrevivieron (65%) fueron: 61% gramnegativos (17 aislamientos) y 39% grampositivos (11 aislamientos). Las bacterias gramnegativas aisladas fueron: *Staphylococcus aureus*, 32% (9 aislamientos); *Pseudomonas aeruginosa*, 29% (ocho aislamientos); *Klebsiella*

pneumoniae, 25% (siete aislamientos); *Escherichia coli*, al igual que *Streptococcus* sp, 7% (dos aislamientos cada uno) [Cuadro 2 y Figura 2].

Con respecto a la sensibilidad bacteriana, *Pseudomonas aeruginosa* fue más sensible a ceftazidima (40%), imipenem (40%), amikacina (5%), gentamicina (5%) y ciprofloxacina (5%), y menos sensible a ciprofloxacina (67%), levofloxacina (21%), cefalotina (4%), gentamicina (4%) y cefuroxima (4%). *Klebsiella pneumoniae* tuvo mayor sensibilidad a ceftazidima (33%), amikacina (25%), gentamicina (17%) y cefepime (17%), y menor sensibilidad a ciprofloxacina (76%) y levofloxacina (24%). Por último, *Staphylococcus aureus* tuvo mayor sensibilidad a vancomicina (45%), tetraciclina (33%) y ciprofloxacina (22%), y menor sensibilidad a penicilina (37%), eritromicina (25%), rifampicina (13%), tetraciclina (13%) y gentamicina (12%).

DISCUSIÓN

En la bibliografía se asienta que las bacterias grampositivas son causa de sepsis severa en pacientes hospitalizados;

Cuadro 2. Comparación de pacientes con pénfigo vulgar que sobrevivieron y los que fallecieron

Características	Supervivientes n = 15 (%)	Muertos n = 28 (%)	Valor p
Edad (años)	38.1	40.2	NS
Género			
Femenino	19 (68%)	10 (67%)	NS
Masculino	9 (32%)	5 (33%)	NS
DEIH	10.6	11.7	NS
Días de estancia en UTI	8.8	7	NS
Hemocultivos			
Grampositivos	11 (39%)	4 (27%)	0.047
Gramnegativos	17 (61%)	11 (73%)	0.045
Bacterias aisladas			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (29%)	6 (40%)	0.036
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (25%)	3 (20%)	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (32%)	2 (13.3%)	0.023
<i>Streptococcus</i> sp.	2 (7%)	2 (13.3%)	NS
<i>Escherichia coli</i>	2 (7%)	2 (13.3%)	NS

DEIH: días de estancia intrahospitalaria; UTI: Unidad de Terapia Intensiva.

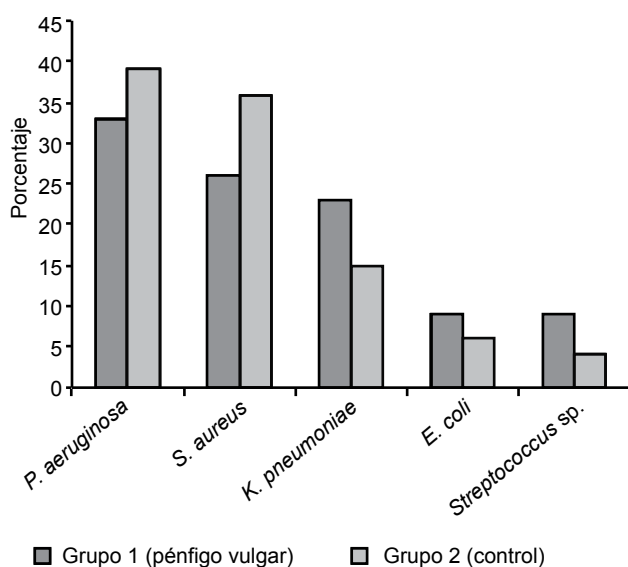


Figura 1. Distribución de los aislamientos bacterianos en los grupos estudiados.

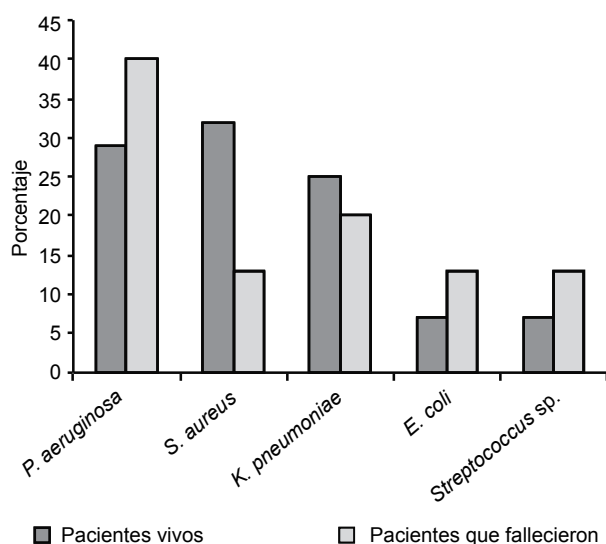


Figura 2. Distribución de los aislamientos bacterianos en los pacientes con pénfigo vulgar fallecidos y supervivientes.

sin embargo, en las últimas décadas se ha observado un incremento en el número de casos originados por bacterias gramnegativas, las más frecuentes son *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*;¹³⁻¹⁹ esto concuerda con los datos obtenidos en este estudio, donde también prevalecieron las bacterias gramnegativas.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con pénfigo vulgar que supervivieron y los que fallecieron ($p \geq 0.05$), ya que se aislaron las mismas bacterias y el porcentaje fue muy similar en ambos grupos. Entre los sujetos con pénfigo vulgar que fallecieron, *Pseudomonas aeruginosa* se aisló con mayor frecuencia (40%), mientras que en los que supervivieron predominó *Staphylococcus aureus* (32%).

En las últimas décadas, la mortalidad por pénfigo vulgar ha disminuido a menos de 10%,²⁰ esto debido a la administración de esteroides sistémicos e inmunosupresores.^{21,22} En este estudio ocurrió lo contrario, pues la mortalidad fue de 35%, pero hay que considerar que se incluyeron pacientes con pénfigo vulgar complicados con sepsis y choque séptico.

En años recientes se ha observado un surgimiento de bacterias gramnegativas resistentes a diversos antimicrobianos, que constituyen una amenaza para los pacientes en estado crítico. La resistencia antimicrobiana de estas bacterias se debe a la complejidad de su membrana ce-

lular que no permite la penetración de los fármacos,^{23,24} esto explica por qué mueren más pacientes por bacterias gramnegativas que por grampositivas. Para contrarrestar la resistencia bacteriana, se recomienda la administración de antibióticos combinados.²⁵⁻²⁸

Aproximadamente a 30% de los pacientes se les prescriben antibióticos de forma empírica.^{29,30} Existe amplia evidencia de que la falla en la terapia inicial se correlaciona con incremento en el porcentaje de morbilidad y mortalidad.^{31,32} Consideramos que el médico debe tener un margen pequeño de error al elegir la terapia antimicrobiana inicial para cubrir a los agentes causales de sepsis.^{33,34}

Para finalizar, es importante dictaminar estrategias epidemiológicas en cada hospital para dar a conocer los agentes causales de sepsis, así como su sensibilidad y resistencia antimicrobiana con el fin de disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad del pénfigo vulgar.

REFERENCIAS

1. Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. Arch Dermatol Res 2003;295:17-23.
2. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus: diseases of anti-desmosomal autoimmunity. JAMA 1999;282:572-576.
3. Stanley JR. Therapy of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:76-78.
4. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 1996;34:645-652.
5. Herbst A, Bystryń JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000;42:422-427.
6. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462-474.
7. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008;36:1330-1349.
8. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:461-468.
9. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med 1999;340:207-214.
10. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-155.
11. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2005;365:63-78.
12. Whipple JK, Ausman RK, Franson T, et al. Effect of individualized pharmacokinetic dosing on patient outcome. Crit Care Med 1991;19:1480-1485.

13. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
14. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: The role of gram-negative bacteremia. *Ann Rev Pathol* 2006;1:467-496.
15. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-244.
16. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, et al. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:327-332.
17. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et al. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S495-512.
18. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:17-32.
19. Belgnaoui FZ, Senouci K, Chraïbi H, et al. Predisposition to infection in patients with pemphigus. Retrospective study of 141 cases. *Presse Med* 2007;36:1563-1569.
20. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-937.
21. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976;112:962-970.
22. Solanki RB, Shah YB, Shah AN, et al. Bacterial culture and sensitivity in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1997;63:89-90.
23. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:848-854.
24. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, et al. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcomes: Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:143-160.
25. Hancock RE, Speert DP. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and impact on treatment. *Drug Resist Updat* 2000;3:247-255.
26. Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-546.
27. Abad CL, Kumar A, Safdar N. Antimicrobial therapy of sepsis and septic shock-when are two drugs better than one? *Crit Care Clin* 2011;27:1-27.
28. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-527.
29. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001;29:114-120.
30. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis* 2007;44:87-93.
31. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-2751.
32. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-1596.
33. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1306-1311.
34. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529-535.