



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD  
EN BACTERIEMIAS POR *E.coli*, *K. pneumoniae*  
Y *E. cloacae*

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. PATRICIA ALFALEX PALOMO ORTIZ

DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS  
DIRECTOR DE TESIS

D. EN C. NORMA VELÁZQUEZ  
ASESORA



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN  
BACTERIEMIAS POR *E. COLI*, *K. PNEUMONIAE*  
Y *E. CLOACAE*.

Tesis que para obtener el título en

INFECTOLOGÍA

Presenta

DRA. PATRICIA ALFALEX PALOMO ORTIZ

DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS  
DIRECTOR DE TESIS

D. EN C. NORMA VELÁZQUEZ  
ASESORA

México, DF, Agosto 2007



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES .....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
3. JUSTIFICACIÓN .....	8
4. OBJETIVO GENERAL .....	9
5. METODOLOGÍA .....	10
6. RESULTADOS .....	13
7. DISCUSIÓN .....	18
8. CONCLUSIONES .....	19
9. REFERENCIAS .....	20

## ANTECEDENTES

Notablemente hasta 1990, se tenían controladas la gran mayoría de las infecciones bacterianas; sin embargo, a partir del mismo período fueron cada vez más los reportes a nivel mundial de nuevas enfermedades de origen microbiano con bajo control, este fenómeno se originó principalmente debido al desarrollo de mecanismos de resistencia por parte de las bacterias involucradas en distintas patologías graves. La resistencia bacteriana fue reconocida poco tiempo después del descubrimiento de la penicilina y su introducción para uso humano, identificándose el primer caso en la comunidad en 1970 en *N. gonorrhoeae*.y se acrecentó a gran escala a fines del siglo XX y principios del presente siglo.<sup>(22)</sup>

Dicha resistencia no es un problema sólo del medio hospitalario; las comunidades, tanto de países desarrollados como en vías de desarrollo, han sido partícipes de brotes causados por organismos multirresistentes. La diseminación de estas bacterias, ha sido más rápida en los últimos años, debido a la gran movilidad de la población.

Existe una combinación de factores que promueven la diseminación de la resistencia: el incremento de la presión selectiva debida al empleo de antimicrobianos, el aumento de la incidencia de enfermedades infecciosas y una disminución en el desarrollo de nuevos antibióticos. Todo lo anterior ha propiciado que en las infecciones que antes se resolvían, en estos días existan pocas o nulas alternativas de tratamiento.

En la actualidad, son cada vez más los reportes de aislamientos comunitarios de bacterias resistentes a múltiples antibióticos, como *Salmonella sp.* y *Campylobacter sp.*, que de 1991 a 1999 incrementaron su resistencia a ciprofloxacina de un 0% a un 13%.<sup>(20,22)</sup>

Asimismo, en el año 2003 se reportaron cepas de *Haemophilus influenzae* colonizadoras de nasofaringe productoras de Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), considerándose como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias. Los patógenos oportunistas son, con frecuencia bacterias ambientales que infectan a pacientes inmunocomprometidos o con infección previa, que habitualmente se encuentra bajo tratamiento antibiótico. Por su parte, el patógeno oportunista para producir invasión y enfermedad, deberá ser virulento, resistente a los diversos antibióticos y capaz de persistir en el medio ambiente hospitalario.

De este modo, la resistencia bacteriana es el producto directo de la selección mediada por antibióticos, de modo que la frecuencia de microorganismos resistentes es directamente proporcional al grado en el cual los fármacos son empleados en cierta área poblacional y al período de tiempo en el que son empleados. Si el alcance de los antibióticos es reducido, los microorganismos sensibles podrían tener una ventaja sobre ello, y la frecuencia de la resistencia podría disminuir. No obstante, esto no sucede así y el uso indiscriminado de antibióticos persiste.

Se estima que a nivel mundial, existe una venta de antimicrobianos que rebasa los 20 billones de dólares. Las penicilinas y cefalosporinas representan más del 50% del gasto en antimicrobianos; esto es, una de cada dos recetas prescribe esos fármacos. Los aminoglucósidos (2.9%), los macrólidos (11.4%), las quinolonas (14.1%) y las tetracilinas (3.4%) representan el 30% del costo del mercado. Debido a la constante aparición de cepas bacterianas resistentes a los tratamientos habituales, se continúa con la investigación de nuevas fórmulas capaces de erradicar estos microorganismos. <sup>(6)</sup> Sin embargo, la emergencia de resistencia es cada vez más rápida, lo que conlleva problemas de salud importantes. Lo anterior conlleva a la frecuente aparición de falla terapéutica e incluso aumento de las tasas de mortalidad en los pacientes. <sup>(1)</sup>

Los mecanismos de resistencia son múltiples y variados y no son exclusivos de especie, habitualmente se comparten mecanismos e incluso presentan la capacidad de transferir esa resistencia de un género bacteriano a otro. Estos se pueden clasificar en: <sup>(26)</sup>

- a) Limitar la concentración del antibiótico a nivel intracelular.
- b) Desarrollar enzimas neutralizantes del antibiótico.
- c) Impedir la penetración del antibiótico a los sitios blanco.
- d) Creación de nuevas vías metabólicas.
- e) Alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana.

Estudios de cohorte han demostrado que cuando el hospedero es tratado con antibióticos dos veces al año, la frecuencia de resistencia es cercana al 2%. Cuando el tratamiento se duplica, la frecuencia de resistencia incrementa hasta un 60%.

Según un estudio realizado por Harald J. van Loon et al <sup>(8)</sup>, las fallas en el control de las infecciones y el uso diseminado de antibióticos de amplio espectro generan una presión selectiva continua.

De acuerdo a una clasificación de 1995, las BLEE se definen como beta lactamasas que hidrolizan las oximino-cefalosporinas y que son inhibidas por el ácido clavulánico. La mayoría de las BLEE derivan de las enzimas de resistencia a las penicilinas primitivas (TEM y SHV), caracterizadas por algunas mutaciones puntuales en determinados *loci*. Se ha informado su presencia cada vez con mayor frecuencia en varios géneros de la familia enterobacterias como son: *Salmonella sp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Capnocytophaga ochracea*. De los tipos principales de beta lactamasas, TEM y SHV, la primera es la que presenta mayor cantidad de subtipos.

El primer informe de la existencia de BLEE fue en Alemania hace casi 20 años, y no tardaron mucho tiempo en expandirse a todo el mundo. En los EE.UU, la tasa de resistencia de *K. pneumoniae* a ceftazidima aumentó de 4% en 1990 a 14% en 1993, esto debido a la presencia de BLEE. Un estudio de prevalencia realizado en Europa en 1994 mostró una alta incidencia de BLEE en cepas de *Klebsiella sp.* en países como Bélgica, Francia, Italia, Países Bajos, Portugal y Turquía. Un estudio más reciente, realizado en Europa del sur principalmente, mostró 39% de prevalencia de estas cepas bacterianas. En cuanto a las cepas de *E. coli* productoras de BLEE, este mismo estudio encontró un 9%.

Actualmente, dentro de las infecciones nosocomiales, se encuentran aquellos patógenos de mas difícil tratamiento debido a su elevada resistencia única o múltiple. <sup>(21,22)</sup> *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus sp* y *Pseudomonas aeruginosa* se les consideran importantes patógenos causantes de brotes en unidades de cuidados intensivos pediátricas principalmente <sup>(3, 14, 27)</sup>. Las infecciones nosocomiales causadas por estos microorganismos incluyen: infecciones del tracto urinario, neumonía, sepsis, infección de heridas y sepsis neonatal. <sup>(12)</sup>

En Estados Unidos, cada año se informa que, de 40 millones de hospitalizaciones, el 5% adquiere una infección nosocomial; el 50-60% de las cuales incluyen bacterias multirresistentes. En las unidades de cuidados intensivos, el riesgo de adquirir una infección nosocomial alcanza el 75%, la mayoría por bacterias resistentes. Se estima que cerca de 70,000 pacientes fallecen como consecuencia de una infección nosocomial.

En México la epidemiología de los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales es semejante a lo reportando en otras regiones: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus sp*, *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* principalmente. <sup>(9,24)</sup>



Respecto de las características epidemiológicas de los brotes de cepas productoras de BLEE, los factores de riesgo asociados a la adquisición de estas infecciones son múltiples. Entre ellos se encuentran las infecciones nosocomiales, la administración previa de ceftazidima, aztreonam o cualquier otro antibiótico, la asistencia respiratoria, pacientes con catéteres urinarios, arteriales o venosos centrales y el tiempo de estadía en el hospital o en terapia intensiva. <sup>(7)</sup>

En un estudio realizado en el 2004 mostró que el uso previo de antibióticos fue el único factor de riesgo independiente para la adquisición de infección por cepas de *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE. <sup>(15)</sup> Las infecciones causadas por estas bacterias se asociaron con una mayor estadía en el hospital y más gastos.

La relación entre la administración de cefalosporinas de tercera generación y la colonización o infección por bacilos gram negativos multirresistentes pareciera ser muy clara. Varios estudios de casos y controles han demostrado una asociación entre el tratamiento previo con cefalosporinas de tercera generación y la subsiguiente colonización o infección por microorganismos productores de BLEE. <sup>(2,15)</sup>

Quale y Landman han publicado varios trabajos que evalúan brotes por bacilos gram negativos multirresistentes. <sup>(19,23)</sup> Relacionaron el consumo total de determinada clase de antibióticos con la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se encontró que la administración de cefalosporina de tercera generación y aztreonam en forma concomitante se correlacionó directamente con la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE y *A. baumannii* multirresistente, pero no de *P. aeruginosa*.

Estudios que han implementado educación para prescribir, como medida para disminuir la terapia con cefalosporinas, se ha observado reducción de la tasa de producción de BLEE por microorganismos gram negativos. <sup>(17,21)</sup>

Chow et al<sup>(4)</sup>, identificaron especies multirresistentes de *Enterobacter* en el 69% de las personas con bacteriemia por organismos de esta familia, habiendo recibido una cefalosporina de tercera generación en las 2 semanas previas al inicio de la bacteriemia.

Por otra parte Cheol-In et al<sup>(11)</sup>, establecieron una relación entre una mayor mortalidad e infecciones por cepas de *Enterobacter* seleccionadas para resistencia a múltiples agentes.

Paterson et al<sup>(15)</sup>, realizó un estudio prospectivo internacional de 455 infecciones por *Klebsiella pneumoniae* en 440 pacientes hospitalizados en 12 centros de siete países. Se encontró que los microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido causaron el 30.8% de las infecciones intrahospitalarias, observándose que los antibióticos que contenían el grupo oximino, habían ejercido presión selectiva para el desarrollo de cepas productoras de BLEE.

En el estudio de Paterson et al<sup>(15)</sup>, sobre infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, la ausencia de tratamiento con un antibiótico activo contra microorganismos productores de BLEE se asoció con mayor mortalidad.<sup>(16)</sup>

Por otra parte, los estudios de sensibilidad para los diferentes antibióticos, que tienen utilidad en la clínica no se basan en los mecanismos de resistencia, sino en la capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano a diferentes concentraciones. El método más frecuentemente utilizado por su facilidad y economía es el estudio *in Vitro*, descrito por Kirby y Bauer o de difusión por disco.<sup>(5,13)</sup> Esta técnica tiene varias ventajas, pero su desventaja más importante es la precisión de sus resultados, que sólo se reportan como sensibles, intermedios o resistentes.<sup>(18)</sup> Es importante señalar que las BLEE no siempre incrementan la CIM a niveles caracterizados como resistentes. Las pruebas utilizadas para su detección son las siguientes: la prueba de aproximación de doble disco que utiliza amoxicilina-

clavulánico, el *Etest* de BLEE que utiliza ceftazidima solo o ceftazidima con clavulánico, pruebas comercializadas con discos que contienen clavulánico con ceftazidima o cefotaxima, la prueba en 3 dimensiones y la prueba de susceptibilidad automatizada que utiliza ceftazidima o cefotaxima solas o en combinación con ácido clavulánico.<sup>(10)</sup>

Para identificar las BLEE específicas aisladas en cada cepa se han utilizado los siguientes métodos moleculares de detección: sondas de ADN específicas, oligotipificación, análisis de polimorfismo, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando iniciadores específicos para BLEE.

Dado que los pacientes que presentan infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE se encuentran en riesgo de falla terapéutica, es muy importante que los laboratorios de microbiología identifiquen las cepas con CIM aumentada a las oximino cefalosporinas. Toda cepa de *Klebsiella* sp. o *E. coli* en la que se confirme la producción de BLEE deben informarse como resistentes a todas las cefalosporinas, las penicilinas y el aztreonam, independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Con el presente estudio pretendemos identificar los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad, entre éstos; la presencia de betalactamasas, en bacilos entéricos gram negativos que se han visto implicados en infecciones nosocomiales graves. Lo cual consideramos será de utilidad para emprender medidas para el control de aquellos que sean modificables y de esta manera disminuir la morbimortalidad

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores de riesgo para mortalidad en bacteriemias nosocomiales producidas por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, en el Hospital infantil de México, Federico Gómez (HIMFG)?

## **JUSTIFICACIÓN**

La resistencia a los diferentes antimicrobianos de uso frecuente para el tratamiento de infecciones nosocomiales representan, a nivel mundial, un problema de salud pública. El HIMFG no es una excepción y al ser una Institución de Tercer Nivel atiende a pacientes que ameritan estancia hospitalaria que pudiera ser prolongada de acuerdo a la enfermedad de que se trate y que habitualmente compromete su sistema inmune, presentando de este modo mayor vulnerabilidad frente a las infecciones intrahospitalarias.

Recientemente se ha notificado un incremento en la frecuencia de infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes, destacando aquellas causadas por bacilos entéricos gram negativos, en los cuales dicha resistencia se ha visto favorecida por el uso indiscriminado de antibióticos que al ejercer una presión selectiva, favorecen su desarrollo.

La necesidad de tener criterios uniformes en el manejo de pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes hace indispensable contar con información actualizada y confiable sobre la epidemiología de dichas infecciones y la presencia de mecanismos de resistencia en los microorganismos implicados, que pudieran contribuir a falla en el tratamiento y condicionar mayores tasas de mortalidad.

El identificar los factores de riesgo implicados en mayor morbimortalidad en estas infecciones, nos permitirá tomar las medidas necesarias a fin de modificar aquellos que sean susceptibles de hacerlo e implementar guías de tratamiento basadas en la epidemiología bacteriana predominante del hospital, lo cual disminuiría el riesgo de falla terapéutica. Estos datos a su vez, podrían ser el preámbulo para la toma de decisiones de otras instituciones que no cuentan con los recursos necesarios para llevar a cabo tales estudios.

#### **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar los factores de riesgo para mortalidad en pacientes con procesos infecciosos nosocomiales causados por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*, de Enero a Diciembre de 2006, en el Hospital infantil de México Federico Gómez.

## **METODOLOGÍA**

### Diseño del estudio

Retrospectivo, observacional y descriptivo.

### Muestra de estudio

Cepas aisladas de pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero-Diciembre 2006, con evidencia clínica de infección nosocomial por *K. pneumoniae*, *E. coli* o *E. cloacae*

### Criterios de Inclusión

Pacientes con aislamiento bacteriano y con expediente clínico completo.

### Criterios de Eliminación

Contaminación del vial (seudo-bacteriemias) y con expediente incompleto

### Identificación de casos y definición de variables

Se identificaron hemocultivos positivos para *K. pneumoniae*, *E. coli* o *E. cloacae* del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período de enero a diciembre de 2006, y se identificó la presencia o no de betalactamasas para cada aislamiento.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con aislamiento bacteriano para obtención de datos demográficos e identificación de factores de riesgo.

### *Definición operativa de las variables.*

- Edad: Se consideró edad en años.
- Sexo: Masculino o Femenino
- Enfermedad de base: Patología que presenta el paciente previo al evento.  
Se clasificó como: Tumor sólido, Leucemias y Otras

- Aislamiento bacteriano: Recuperación de una bacteria de crecimiento rápido en hemocultivo.
- Infección nosocomial: Datos clínicos de bacteriemia o sepsis con cultivo positivo obtenido después de las 72 hrs. de hospitalización.
- Choque séptico: Hipotensión inducida por sepsis severa con hipoperfusión que no responde a reanimación adecuada con líquidos requiriendo uso de drogas vasopresoras.
- *Factores de riesgo:* Se consideraron
  - Exposición previa a antibióticos: Se consideró el antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro en un período de 30 días o menos, previo al evento.
  - Terapia inmunosupresora : Se consideró el antecedente de exposición a la misma en 30 días o menos previos a la bacteriemia
  - Estancia en UTIP: Se consideró en un período de 30 días o menos previos a la bacteriemia.
  - Asistencia mecánica ventilatoria: En un período de 30 días o menos previos a la bacteriemia
  - Presencia de betalactamasas

### Análisis estadístico

Posterior a la captura de la información, se realizó una base de datos utilizando el programa SPSS versión 12.0 para Windows.

Se realizó análisis univariado con la finalidad de caracterizar a la población, obteniéndose frecuencias simples y proporciones de grupos de edad, sexo y el aislamiento bacteriano. Se realizó análisis bivariado relacionando los factores de riesgo con mortalidad.

Para determinar la significancia estadística se utilizó  $\chi^2$  y en los casos en que el valor esperado de alguna celda fue menor de 5 fue utilizada la Prueba exacta de Fisher.

#### Aspectos éticos

Dado que se trata de una investigación microbiológica sobre cepas bacterianas, y que no se realizarán intervenciones clínicas, se considera que el estudio está dentro de las normas establecidas por la Asamblea Médica Mundial, en la declaración de Helsinki de 1964 y sus diferentes revisiones en 1975, 1983, 1989, 1996 y Octubre de 2000 en Edimburgo, Escocia; así como las Normas de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, consignadas en el Título V en materia de investigación y en las Normas de la Secretaría de Salud para el mismo fin.

La información será manejada en forma confidencial. Por corresponder a un estudio sin riesgo no requiere carta de consentimiento informado.



## RESULTADOS

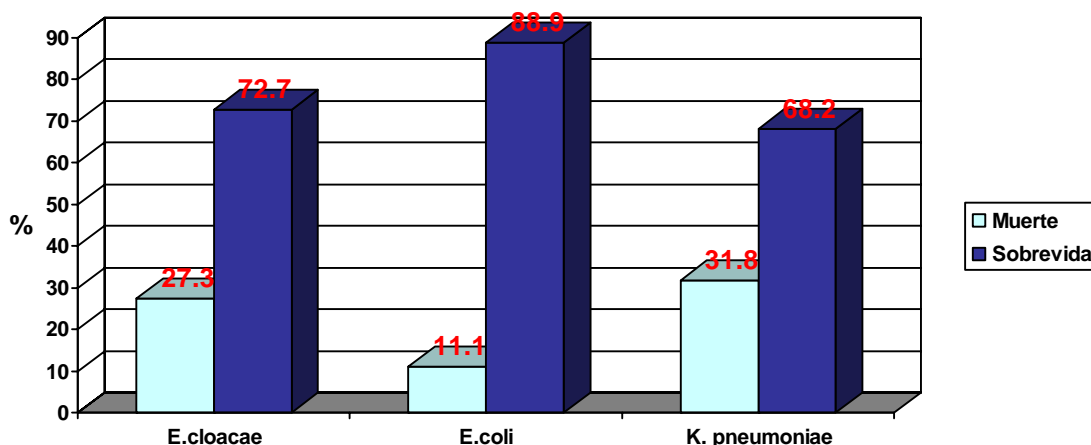
Durante el periodo comprendido de Enero a Diciembre de 2006 se registraron 42 eventos de bacteriemias nosocomiales producidas por bacilos entéricos gramnegativos, distribuyéndose de la siguiente manera: *Klebsiella pneumoniae* 22 (52.4 %). *Enterobacter cloacae* 11 (26.2%), y *Escherichia coli* 9 (21.4%). Las características generales de los pacientes fueron sexo masculino 26 (61.9%) y 16 (38.1%) del sexo femenino. En cuanto a los grupos de edad, 16 (38.1%) pacientes fueron menores de 1 año, 10 (23.8%) de ellos se encontraron con edad comprendida entre 1 y 4 años, 7 pacientes (16.7%) tenían entre 5 y 9 años y 9 (21.4%) fueron mayores de 10 años. (Tabla1)

**Tabla 1. Características generales de pacientes del HIMFG con bacteriemias nosocomiales por E. coli, K. pneumoniae y E. cloacae, de enero-diciembre 2006.**

<b>Edad en años</b>	<b>n = 42</b>	<b>%</b>
< 1	16	38.1
1 a 4	10	23.8
5 a 9	7	16.7
10 y mas	9	21.4
<b>Sexo</b>		
Masculino	26	61.9
Femenino	16	38.1
<b>Aislamiento</b>		
<i>E. cloacae</i>	11	26.2
<i>E. coli</i>	9	21.4
<i>K. pneumoniae</i>	22	52.4

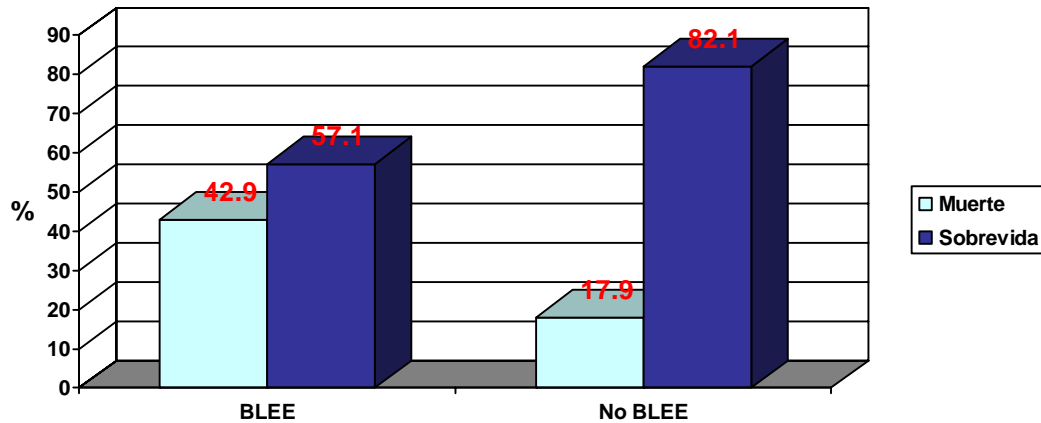
En cuanto a la enfermedad de base se encontró que 14 (33.3%) pacientes tenían enfermedad oncológica subyacente, encontrándose en 8 (19.04%) tumor sólido y 6 (14.28%) de ellos presentaban leucemia. Los otros 28 (66.6%) pacientes tenían otras enfermedades, entre las que se incluyeron cardiopatías, malformaciones gastrointestinales, enfermedad del tracto biliar y enfermedades renales.

Se presentó mortalidad en 7 (31.8%) de los 22 infectados por *Klebsiella pneumoniae*, en 1 (11.1%) del grupo de *E. coli* y en 3 (27.3%) de los que tenían infección por *E. cloacae*, obteniéndose mediante Prueba exacta de Fisher, valor de p de 0.49. (Gráfico 1)



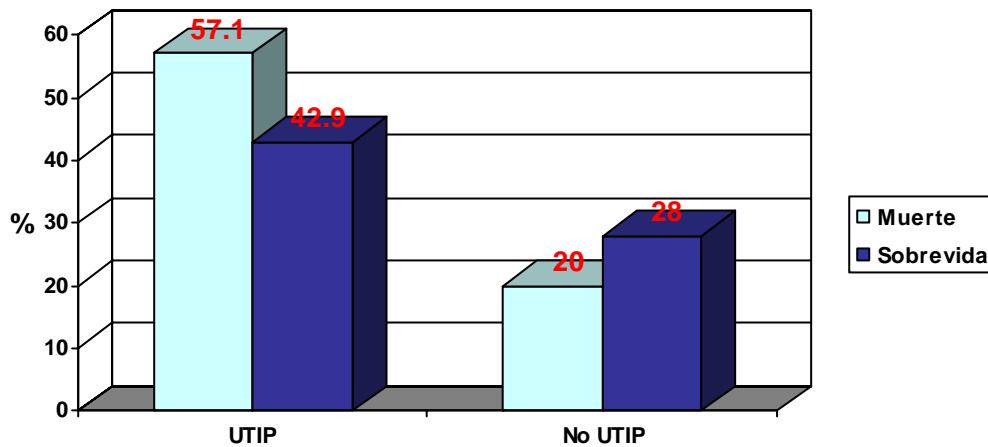
**Gráfico 1. Distribución de mortalidad por microorganismo aislado en pacientes pediátricos del HIMFG de enero-diciembre 2006.**

De los 11 pacientes (26.2%) fallecidos, se identificó en 6 aislamientos (42.9%) la presencia de betalactamasas y en los otros 5 (17.9%) los microorganismos fueron multisensibles. También se identificó presencia de betalactamasas en 8 aislamientos (57.1%) del grupo de pacientes sobrevivientes, no encontrándose en los 23 restantes (82.1%). Al relacionar la variable mortalidad con la presencia de betalactamasas, mediante prueba exacta de Fisher, se obtuvo un valor de p de 0.056. (Gráfico 2).

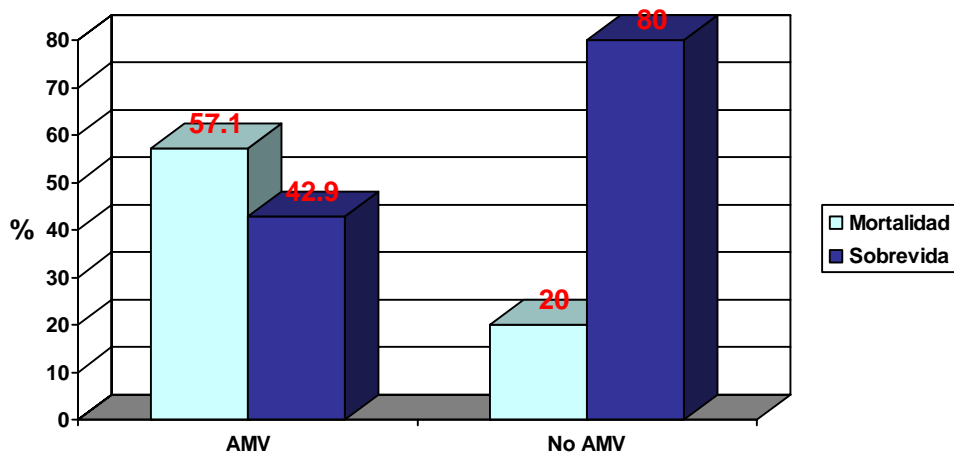


**Gráfico 2. Distribución de mortalidad con respecto a la presencia de BLEE en aislamientos de pacientes del HIMFG.**

De los 42 pacientes analizados, 7 de ellos recibieron atención en unidad de cuidados intensivos y asistencia mecánica ventilatoria falleciendo 4 (57.1%) y de los 35 que no tuvieron estancia en UTIP se reportó fallecimiento en 7 (20%). La relación entre las variables mortalidad con estancia en UTIP y ventilación mecánica se determinó mediante prueba exacta de Fisher, obteniéndose valor de  $p$  0.04 para ambas. (Gráficos 3 y 4)

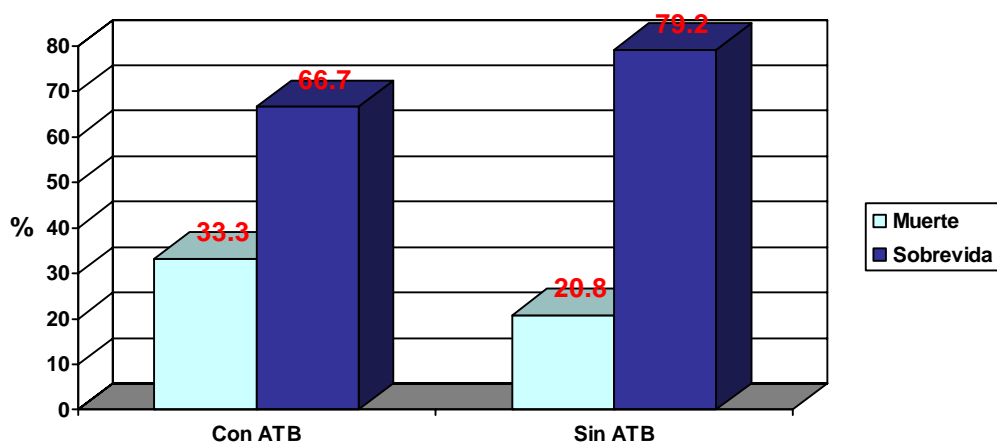


**Gráfico 3. Distribución de mortalidad con respecto a la estancia en UTIP en pacientes del HIMFG.**



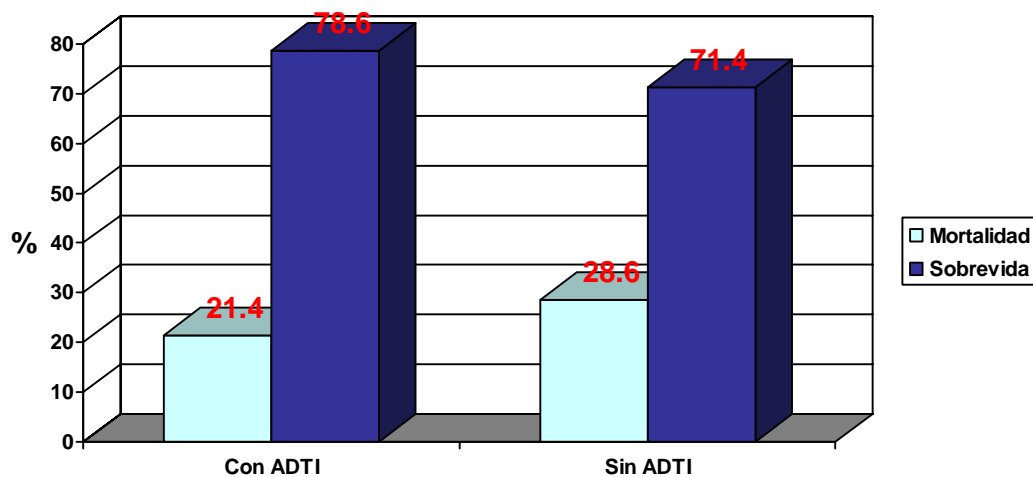
**Gráfico 4. Distribución de mortalidad con respecto al uso de asistencia mecánica ventilatoria (AMV) pacientes del HIMFG.**

Del total de 42 pacientes, 18 tenían antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro y 24 no. Dentro del grupo de pacientes que fallecieron, en 6 (33.3%) existió éste antecedente y no se encontró en 5 (20.8%). En el grupo de pacientes sobrevivientes, se usó antibióticos en forma previa a la bacteriemia en 12 de ellos (66.7%) y en 19 (79.2%) no se usaron. La relación mediante prueba exacta de Fisher entre las variables mortalidad y uso previo de antibiótico, registró valor de p de 0.36



**Gráfico 5. Distribución de mortalidad con relación al uso previo de antibióticos (ATB) en pacientes del HIMFG**

En 14 de los pacientes se registró antecedente de haber recibido tratamiento inmunosupresor. Dentro del grupo de pacientes que fallecieron, únicamente 3 (21.4%) tenían este antecedente y los 8 restantes no. En los sobrevivientes, este antecedente se tuvo en 11 (78.6%) y los otros 20 (71.4%) no. El valor de p obtenido fue de 0.62 al realizar la relación entre estas dos variables mediante prueba exacta de Fisher. (Gráfico 6)



**Gráfico 6. Distribución de mortalidad con relación al antecedente de tratamiento inmunosupresor (ADTI).**

## DISCUSIÓN

El presente estudio enfatiza la importancia de las infecciones nosocomiales producidas por bacilos entéricos gram negativos en pacientes con inmunocompromiso, mismos que sabemos, son responsables cada vez con mayor frecuencia de un incremento en la mortalidad de los mismos.

Al analizar los resultados obtenidos en nuestro grupo de estudio, encontramos al igual que lo reportado previamente, por Rice y Saurina <sup>(21,23)</sup> la presencia de betalactamasas en los tres tipos de aislamientos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* y si bien se relacionó la presencia de éstas con un mayor número de fallecimientos, a diferencia de ellos, nosotros no obtuvimos significancia estadística, sin embargo, el valor de p 0.056, estuvo muy cercano al valor considerado como significativo. Consideramos que este resultado pudo verse modificado debido al tamaño de nuestra muestra, la cual fue elegida por conveniencia.

En cuanto al análisis de la demás factores de riesgo implicados en incremento de la mortalidad, en nuestros pacientes, al igual que lo reportado por Giamarellou<sup>(7)</sup> el hecho de haber ameritado estancia en unidad de cuidados intensivos y el uso de ventilación mecánica se asoció con mayor mortalidad, encontrándose estos dos factores de riesgo estadísticamente significativos, con valor de p en 0.04 para ambos.

Asimismo el antecedente de uso de antibióticos y la exposición a terapia inmunosupresora no fueron factores de riesgo que pudieran considerarse estadísticamente significativos para un incremento en la mortalidad, sin embargo, podemos observar mayor numero de pacientes fallecidos (33%) en el grupo de los que habían sido expuestos a antibióticos de amplio espectro en comparación con los que no los recibieron (20%), este resultado no concordó con lo reportado por Paterson <sup>(15)</sup>.

## CONCLUSIONES

La estancia en unidad de cuidados intensivos y el uso de ventilación mecánica, son factores de riesgo significativos asociados a mayor mortalidad en pacientes con bacteriemias nosocomiales por *K. pneumoniae*, *E. coli*, y *E. cloacae*.

La presencia de betalactamasas, el antecedente de uso de antibióticos y la exposición a terapia inmunosupresora no resultaron factores de riesgo asociados a incremento de la mortalidad en bacteriemias por *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloacae* presentadas en pacientes del HIMFG en el año 2006.

## REFERENCIAS

- 1) Amábile-Cuevas CF. New Antibiotics and New Resistance: In many ways, the fight against antibiotic resistance is already lost; preventing bacterial disease requires thoughtful new approaches. *American Scientist*. 2003; 91:203
- 2) Asensio A, Oliver A, Gonzalez Diego P. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 55-60
- 3) Calderon-Jaimes E, Arredondo-Garcia JL, Aguilar-Ituarte F, Garcia-Roca P. *In vitro* antimicrobial susceptibility in clinical isolates of *Enterococcus* species. *Salud Pública Mex*. 2003; 45:96-101
- 4) Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP et. al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115(8):585-590.
- 5) Cona ET. Condiciones para un buen estudio de susceptibilidad mediante test de difusión en agar. *Rev Chil Infect*. 2002; 19 (Supl. 2): S 77-81
- 6) Fernandez PB. Pharmaceutical perspective on the development of drugs to treated infectious diseases. *ASM News* 1996; 62:21-4
- 7) Giamarellou H. Multidrug Resistance in Gram-Negative Bacteria that Produce Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11(4):1-16
- 8) Harald J van Loon, Menno R Vriens, Ad C. Fluit, Annet Troelstra, Christian van der Werken, Jan Verhoef. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 480-7.



- 9) Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez –Martínez L. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in spanish. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21:77-8
- 10) Isenberg HD. Essential procedures for clinical microbiology: antimicrobial susceptibility testing. Washington D.C. ASM Press; 1998. p. 205-254
- 11) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, et.al. Bloodstream infections caused by *Enterobacter* species: predictors of 30-day mortality rate and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (6):812-817.
- 12) Martínez G, Alpuche C, Alcantar D, Gayosso C, Danza C, Mijares C, Tinoco J, Santos JI. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a Newborn Intensive Care Unit by multiresistant extended-spectrum  $\beta$ -lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae*: High impact on mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22:725-728
- 13) Obregón GB, Zavaleta AM. Control de calidad de discos de sensibilidad antibiótica comercializados en el mercado peruano (1998-1999). *Rev Med Exp* 2000; 17:1-4
- 14) Palazzo ICV, Araujo MLC, Darini ALC. First Report of Vancomycin-Resistant *Staphylococci* Isolated from Healthy Carriers in Brazil. *J .Clin. Microbiol*. 2005; 43:179–185
- 15) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et. al. International prospective study of *Klebsiella penumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140 (1): 26-32.

- 16) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, et.al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumonia* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamas4es. Clin Infect Dis 2004; 39 (1): 31-37.
- 17) Paterson JE, Hardin TC Kelly CA, García RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumonia*. Infec Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 455-8.
- 18) Performance Standards for antimicrobial Susceptibility Testing, Ninth Information Supplement. Jan 2005 Vol. 25 No. 1 Ortho-McNeil. NCCLS
- 19) Quale JM, Landman D, Bradford PA, et.al. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumonia* infection. Clin Infect Dis 2002; 31: 101-6.
- 20) Reyes, H, Navarro P, Reyes H. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Antib Inf.1998; 2: 12-19.
- 21) Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumonia* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infec Dis 1996; 23: 118-24.
- 22) Satcher D. Emerging infections: Getting ahead to the curve. Emerging Infect Dis 1995; 1:1-6
- 23) Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemoter 2000; 45: 895-8.

24) Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza U, Velázquez M, Miranda G, Solórzano F, Echaniz G. Outbreak of infection with extended spectrum- lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. Clin Microbiol. 2001; 39:3193-3196

25) Simonsen GS, Småbrekke L, Monnet DL, Sørensen TL, Møller JK, Kristinsson KG. Prevalence of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals. J Antimicrobiol Chem. 2003; 51: 323–331

26) Steven R, Derrick E, Gordon L, Archer, Mongodin EF, Robert T. Insights on Evolution of Virulence and Resistance from the Complete Genome Analysis of an Early Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strain and a Biofilm-Producing Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Strain. J Bacteriol. 2005; 187: 2426-2438

27) Weinstein MP. Comparative Evaluation of Penicillin, Ampicillin, and Imipenem MICs and Susceptibility Breakpoints for Vancomycin-Susceptible and Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. 2001; J Clin Microbiol: 39; 2729–2731