



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, I.A.P.**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

**PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y MORBI-MORTALIDAD
ASOCIADA A INFECCIÓN POR E COLI BLEE EN EL CENTRO MÉDICO
ABC**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:
DRA. PAMELA GARCADIEGO FOSSAS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ

PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ



MÉXICO, D.F; FEBRERO 2011.



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.

DEDICO ESTA TESIS A ALFREDO Y A MIS PAPAS,
POR TODO SU APOYO, POR SU PACIENCIA Y POR CREER EN MI.

Dr Francisco Moreno Sánchez
Asesor de Tesis
Centro Médico ABC

Dr Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular de Medicina Interna
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dr José Halabe Cherem
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

INDICE

| | |
|--------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| MARCO TEÓRICO | 5 |
| Definición | 5 |
| Tipos de BLEE | 7 |
| Epidemiología | 9 |
| Factores de riesgo | 10 |
| Métodos para su identificación | 11 |
| Opciones de tratamiento | 15 |
| Pronóstico | 17 |
| Control de epidemias | 17 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 18 |
| JUSTIFICACIÓN | 18 |
| HIPÓTESIS | 18 |
| OBJETIVOS | 19 |
| MATERIAL Y MÉTODO | 19 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 20 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 20 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 21 |
| ASPECTOS ETICOS | 22 |
| RESULTADOS | 22 |
| DISCUSIÓN | 29 |
| CONCLUSIÓN | 34 |
| BIBLIOGRAFÍA | 35 |

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por microorganismos que producen beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) juegan un papel muy importante en los cuidados de la salud, generando mayores tasas de resistencia a antimicrobianos a nivel mundial. La emergencia de resistencia adicional a otras clases de antibióticos en cepas productoras de beta lactamasas de espectro extendido, sobretodo en *Escherichia coli* y *Klasiella pneumoniae* ha complicado cada vez más el manejo de dichas infecciones. Estudios de países desarrollados han reportado factores de riesgo asociados, así como morbimortalidad por infecciones de *E coli* BLEE en adultos. En México, son poco comunes los programas de manejo de antibióticos y las tasas de infecciones por *E coli* resistente han aumentado en la última década.

MARCO TEÓRICO

Las Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que fenotípicamente se caracterizan por conferir resistencia a casi todos los antibióticos beta lactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas, y el monobactámico aztreonam. Las infecciones por organismos que producen beta lactamasas de espectro extendido se han asociado con mayor mortalidad.

DEFINICIÓN

BETA LACTAMASAS

Las beta lactamasas son enzimas que rompen el anillo beta lactámico, inactivando el antibiótico.

La primer enzima beta lactamasa mediada por plásmidos en bacterias Gram negativas fue descubierta en Grecia en 1960, se le llamó TEM posterior al paciente donde se aisló (Temoniera)⁽¹⁾. Subsecuentemente, una segunda enzima fue aislada la cual estaba relacionada fuertemente con la primera por lo que se le llamo TEM 2, ésta difería únicamente de la TEM en un aminoácido con un cambio resultante en el punto isoeléctico de la enzima.⁽²⁾

Estas dos enzimas son las beta lactamasas mediadas por plásmidos más comunes en bacterias Gram negativas, incluyendo enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, y *Neisseria gonorrhoeae*. Tanto la TEM1 como la TEM 2 hidrolizan penicilinas y un estrecho espectro de cefalosporinas, como cefalotina o cefalozina. Sin embargo, no son efectivas contra cefalosporinas de generaciones avanzadas con cadena oximino, como cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o cefepime.⁽²⁾

Otra enzima relacionada a las TEM, pero menos común se le llamó SHV, por su reagente sulfidriilo.

BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDIO (BLEE)

Poco después de que la cefotaxima fue introducida en el mercado europeo para su uso clínico, cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron descubiertas en 1983 en Alemania con resistencia transferible a las cefalosporinas –oximino (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona)⁽³⁾ la enzima responsable fue relacionada con SHV y se le llamó SHV-2.

Las enzimas beta lactamasas de espectro extendido relacionadas con TEM se descubrieron en Francia en 1984 y en Estados Unidos en 1988.

La familia BLEE es heterogénea, los tipos SHV y TEM surgieron por sustitución de aminoácidos lo cual permitió ampliar el espectro enzimático al atacar los nuevos beta lactámicos oximino. Otros miembros de la familia BLEE, como la CTX-M, representan beta lactamasas de espectro extendido adquiridas por plásmidos originalmente determinadas por genes cromosomales.

Las BLEE varían en actividad contra diferentes sustratos beta lactámicos oximino pero no pueden atacar cefamicinas (cefexitina, cefotetan y cefmetazole) ni los carbapenémicos (imipenen, meropenem, y ertapenem), son además generalmente susceptibles a inhibidores de beta lactamasas, como clavulanato, sulbactam y tazobactam.⁽²⁾

Las BLEE se han encontrado exclusivamente en organismos Gram negativos, sobre todo en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxitoca*, y *Escherichia coli*, pero también

en Acinetobacter, Burkholderia, Citrobacter, Enterobacter, Morganella, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Serratia y Shigella sp.

TIPOS DE BLEE

TEM:

La sustitución de aminoácidos responsable del fenotipo de ésta enzima se encuentra en el sitio activo de la misma, y al cambiar su configuración, permiten el acceso al fenotipo beta lactamasa oximino. La sustitución de un único aminoácido en la posición 104, 164, 238, y 240 produce el fenotipo de BLEE. Pero enzimas BLEE con mayor espectro usualmente tienen más de una sustitución de aminoácidos. Basado en los diferentes cambios de combinaciones, actualmente se han descrito 160 tipos de enzimas TEM, la mayoría son BLEE. Las enzimas TEM -10, TEM-12 y TEM- 26 son las más comunes en EUA.⁽²⁾

Beta lactamasas SHV:

Las enzimas BLEE en ésta familia también tienen cambios en aminoácidos alrededor de su sitio activo, más comúnmente en la posición 238 ó 238 y 240. Se conocen más de 100 variedades de SHV. Han sido el tipo de BLEE predominante en EUA y se encuentran a nivel mundial. Las más comunes son SHV-5 y SHV-12.

Beta lactamasas CTX-M

Estas enzimas se nombraron así por su mayor actividad contra cefotaxima que otros sustratos beta lactamicos oximino. (ceftazidima, ceftriaxona, o cefepime). A diferencia de los otras familias mencionadas, éstas enzimas no surgen por mutaciones sino que son adquiridas por plásmidos de genes beta lactamasas normalmente encontrados en el cromosoma de especies Kluyvera, un grupo de organismos comensales patogénicos raros. Se han descrito más de 60 enzimas CTX-M.

A pesar de su nombre, algunas de éstas enzimas son más activas contra ceftazidima que contra cefotaxima. Se han observado en enterobacterias, incluyendo Salmonella y son el tipo más frecuente de enzima BLEE a nivel mundial.⁽⁴⁾

Beta lactamasas OXA

Las enzimas beta lactamasas OXA son menos frecuentes y también están mediados por plásmidos. Estas beta lactamasas hidrolizan oxacilina y penicilinas antiestreptococo. Se encuentran principalmente en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en Turquía y Francia. Se han descrito también beta lactamasas OXA con actividad contra carbapenémicos.

Otras

Otras enzimas BLEE mediadas por plásmidos, como PER-1, VEB-1, GES1/2, se han descrito pero son poco comunes, y sobre todo se han aislado en *P. Aeruginosa* en un número limitado de sitios geográficos⁽⁵⁾. Además de la resistencia conferida de alto nivel contra beta lactámicos antipseudomonas, dichas enzimas degradan monobactámicos. Otras enzimas BLEE raras encontradas en enterobacterias son BES, SFO, y TLA.

Tabla 1. Diferentes grupos de beta lactamasas de espectro extendido.

| BLEE | BETA LACTAMASA RELACIONADA | PAÍS DE ORIGEN | ESPECIES EN LAS QUE SE DETECTARON INICIALMENTE |
|---------|----------------------------|----------------------|--|
| TEM | TEM 1, TEM 2 | Francia | Enterobacteriaceae |
| SHV | SHV-1/LEN | Alemania | <i>P. aeruginosa</i> |
| CTX-M | KLUA Kluyvera | Alemania/Argentina | <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> spp |
| OXA | OXA 10 | Turquia / Francia | <i>P. aeruginosa</i> |
| PER | | Francia | <i>P. aeruginosa</i> |
| VEB | PER | Vietnam / Tailandia | <i>E. coli</i> |
| TLA | CME-1 | México | <i>E. coli</i> |
| GES/IBC | | Guayana / Sudamérica | <i>K. pneumoniae</i> / <i>P. Aeruginosa</i> |
| BES | Y enterocolítica | Brasil | <i>S. marcescens</i> |
| SFO | AmpA <i>S. fonticola</i> | Japón | <i>E. cloacae</i> . |

EPIDEMIOLOGIA

DISTRIBUCIÓN

Durante las décadas de los 80 y principios de los 90, la inmensa mayoría de las BLEE encontradas eran del tipo TEM o SHV, habiéndose descrito hasta la fecha más de cien variantes distintas derivadas de las beta lactamasas TEM 1 o TEM 2, y más de cincuenta de SHV 1.⁽⁶⁾ En 1989 se describió un nuevo tipo de BLEE, las cefotaximasas o CTX-M, prácticamente de forma simultánea en una cepa de E Coli en Alemania y en una cepa de Salmonella en Argentina, estas enzimas se caracterizan por conferir resistencia de alto nivel a la cefuroxima, cefotaxima y cefepime.

En los últimos años estamos asistiendo una serie de cambios en la epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE. Mientras que en los años 80 y principios de los 90 la mayoría eran del tipo TEM o SHV, actualmente las más frecuentes en la mayoría de los países son las CTX-M. Por otro lado, K pneumoniae, la especie más frecuentemente asociada con la producción de BLEE en las décadas anteriores, actualmente está siendo desplazada de forma paulatina, aunque con menor carácter epidémico, por E. coli.

Es cada vez más frecuente el aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE, especialmente E. coli, fuera del ámbito hospitalario, particularmente como causa de infección de vías urinarias en pacientes de atención primarias.

Cuando la frecuencia de dichas cepas es alta en una institución, es más probable que un sólo tipo de BLEE este involucrado. Las epidemias se han reportado secundarias a una sola cepa productora de BLEE. Comunidades clínicas y asilos también se han identificado como reservorios potenciales de K pneumoniae y E. coli productoras de BLEE.

Se han reportado porcentajes de fenotipo BLEE en más de 12,800 cepas de E coli, America latina (8.5%), Pacífico occidental (7.9%), Europa (5.3%), Canadá (4.2%) y EUA (3.3%).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de colonización o infección de organismos productores de BLEE son: ^(2, 7, 8, 9)

1. Edad avanzada
2. Tiempo de estancia intrahospitalaria
3. Tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos
4. Presencia de catéter venoso central o arterial
5. Cirugía abdominal de emergencia
6. Presencia de gastrostomía o yeyunostomía
7. Colonización intestinal
8. Bajo peso al nacer
9. Administración previa de cualquier antibiótico
10. Residencia previa por largo tiempo en asilos
11. Severidad de la enfermedad
12. Presencia de sonda urinaria
13. Asistencia ventilatoria
14. Realización de hemodiálisis
15. EPOC (probablemente porque reciben antibióticos de forma repetitiva y por hospitalizaciones frecuentes)

Se ha postulado que el tubo digestivo constituye el reservorio principal para enterobacterias productoras de BLEE, lo cual no se ha comprobado.⁽¹⁰⁾

El uso de inhibidores beta lactamasas se comprobó en un estudio ser un factor protector para infección o colonización para cepas *K. pneumoniae* productoras de BLEE.⁽¹¹⁾

Se realizó un estudio prospectivo en Alberta, Canadá sobre la importancia de *E coli* BLEE adquirida en la comunidad, el cual reportó, además de los factores de riesgo

asociados ya mencionados, que las mujeres tenían mayor riesgo de adquirir la infección, así como pacientes residentes de lugares urbanos, o con comorbilidades como DM, enfermedad cardíaca, hemodiálisis, cáncer e incontinencia urinaria. También se encontró relación con la realización de viajes internacionales (siendo los lugares más frecuentemente asociados, en orden de frecuencia, Asia, India, México, Medio Oriente, África y Sudamérica).⁽⁷⁾

MÉTODOS DE LABORATORIO PARA SU IDENTIFICACIÓN

La detección de enzimas BLEE se fundamenta en la resistencia que confieren contra substratos beta lactámicos oximino. (ej. Cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o cefepime) y por la habilidad de un inhibidor beta lactamasa, usualmente clavulanato para bloquear su resistencia.

Existen otras enzimas con diferentes características que pueden confundirse en el laboratorio con las enzimas BLEE. Las beta lactamasas AmpC, las cuales están determinadas por plásmidos así como por genes cromosómicos, pueden proveer resistencia a beta lactámicos oximino, pero son resistentes en la inhibición por clavulanato y usualmente confieren resistencia a cefamicinas (ej cefotaxima, cefotetan y cefmetazole).

Métodos de detección basados en la utilización de inhibidores de β -lactamasas

Son los métodos más sencillos. El más difundido en los laboratorios clínicos es el de aproximación de discos, también denominado de doble difusión con discos. Fue descrito por Jarlier en 1988 y consiste en la disposición de un disco convencional de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 μ g) en el centro de una placa a una distancia de 30 mm de otros discos con ceftazima (30 μ g), cefotaxima (30 μ g), ceftriaxona (30 μ g) y aztreonam (30 μ g). La ampliación de alguno de los halos de inhibición manifiesta la producción de la BLEE. Esta prueba ha sufrido diferentes modificaciones para aumentar su eficiencia entre ellas la reducción de la distancia entre los discos (a 20 mm), la utilización de un inóculo algo más elevado que el habitual en las pruebas de difusión y la utilización de cefalosporinas de cuarta generación, esencialmente la cefepime. Con ello se facilita la detección de cepas con BLEE con poca eficiencia hidrolítica y, por lo

tanto, con halos de inhibición poco afectados, así como de microorganismos productores de β -lactamasa AmpC (*Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*) que podrían enmascarar su presencia.⁽²⁴⁾

En la actualidad existen sistemas comerciales que añaden inhibidores de β -lactamasas, esencialmente ácido clavulánico, a las cefalosporinas de amplio espectro, cefotaxima, ceftazidima y cefepima. Por ejemplo, debe destacarse los discos con ácido clavulánico [ceftazidima-clavulánico (30-1 μ g), cefotaxima-clavulánico (30-1 μ g) y cefepima-clavulánico (30-1 μ g)], y las tiras de E-test, que contienen en una parte de ellas concentraciones decrecientes de la cefalosporina y en la otra la misma cefalosporina con una concentración fija de ácido clavulánico (2 μ g) por cada concentración. En todos los casos es recomendable utilizar simultáneamente los discos o las tiras de ceftazidima y cefotaxima en asociación con el ácido clavulánico ya que no todas las enzimas hidrolizan por igual estos dos sustratos, y con la utilización exclusiva de uno de ellos podría limitarse su detección. Éste sería el caso de los microorganismos productores de BLEE de tipo CTX-M en los que la utilización de ceftazidima como único sustrato impediría una detección correcta. Habitualmente, la hidrólisis de este último antibiótico por estas enzimas es muy pobre, al contrario de lo que acontece con la mayoría de las BLEE de los grupos TEM y SHV. Por el contrario, la hidrólisis de la cefotaxima es muy eficiente con las CTX-M, siendo el mejor marcador para su detección.

El *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) ha elaborado recomendaciones para la detección de *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE. El sistema de cribado establecido por el NCCLS recomienda la confirmación de la producción de BLEE en todas las cepas de *E. coli* o *Klebsiella* en que las que se observe una reducción de los halos de inhibición o aumento de los valores de CMI para diferentes cefalosporinas. Como método de confirmación recomienda la comparación de los halos de inhibición de los discos de cefotaxima o ceftazidima con discos de estos antibióticos a los que se les ha añadido ácido clavulánico (10 μ g). También recomienda como método confirmatorio la determinación de las concentraciones mínimas

inhibitorias (CMI) de éstas dos cefalosporinas con las correspondientes tras la adición de una concentración fija de 4 μg de ácido clavulánico. En el primer caso se requiere un aumento de al menos 5 mm en los halos de inhibición para establecer la presencia de BLEE, mientras que con la CMI debe existir una reducción de al menos tres diluciones para confirmar su producción. Estos criterios han sido validados por diferentes autores, encontrándose una buena sensibilidad y especificidad, superior al 90%, pero que puede variar dependiendo de la colección utilizada para su análisis o de la prevalencia de cepas con BLEE en el caso de evaluarse con aislados consecutivos.

El mejor sistema es aquél que utiliza varias cefalosporinas simultáneamente y emplea criterios habituales en la lectura interpretada del antibiograma. En la actualidad, los sistemas automáticos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos han recogido esta experiencia y tienden a incluir simultáneamente cefotaxima y ceftazidima con ácido clavulánico e iguales recomendaciones deben establecerse con los discos o el E-test con el ácido clavulánico. Su capacidad de detección también ha sido evaluada con colecciones de microorganismos con BLEE obteniéndose en algunos casos una sensibilidad y especificidad superior al 99%.

Métodos bioquímicos

La mayoría de estos métodos se aplican una vez confirmada la presencia de la BLEE en el aislado correspondiente y sirven para caracterizar dicha enzima. Los métodos bioquímicos incluyen el isoelectroenfoco, el análisis del perfil de sustrato, la cinética enzimática y la determinación de los IC_{50} para diferentes inhibidores de β -lactamasas.

El isoelectroenfoco (IEF) permite conocer el punto isoeléctrico (pI) de la proteína y era de gran utilidad cuando existían pocas BLEE descritas. En la actualidad, se utiliza poco debido a la descripción de diferentes BLEE que comparten idéntico pI.

El perfil de sustrato es imprescindible para la caracterización final de las BLEE. Se determina por medio de un espectrofotómetro la tasa de hidrólisis (V_{max}) relativa de diferentes sustratos β -lactámicos, generalmente a una concentración elevada (1 mM), en comparación con un sustrato estándar (bencilpenicilina, cefaloridina o nitrocefín).

Como complemento del perfil de sustrato suele determinarse la concentración de inhibidor (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam en el caso de las BLEE) que reduce la actividad hidrolítica de una β -lactamasa cuando se compara con un control (IC_{50}). En algunos casos es preciso definir el mecanismo de actuación del enzima mediante el estudio cinético de la constante de afinidad (K_m) y la eficiencia relativa de hidrólisis (V_{max}/K_m). La mayoría de estas determinaciones quedan relegadas a laboratorios especializados en los que se realiza una caracterización bioquímica de las β -lactamasas.

Métodos moleculares

Habitualmente se aplican una vez demostrada la presencia de la BLEE por los métodos descritos en el apartado anterior. Entre los métodos moleculares destaca las sondas de DNA, escasamente utilizadas en la actualidad, y las técnicas de amplificación.

Las técnicas de amplificación son las que más éxito han tenido, debido a su fácil realización. Permiten la secuenciación posterior del producto de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), siendo muy útiles para la caracterización de la enzima. El uso de cebadores específicos diseñados para detectar mutaciones puntuales y el desarrollo de la reacción de amplificación en condiciones estrictas permite la caracterización de algunas de las BLEE. Esta técnica, denominada "oligotyping", fue diseñada para las BLEE de tipo TEM y SHV. Está limitada en la actualidad por el alto número de variantes y el aumento del número de mutaciones en las nuevas BLEE que pertenecen a estas familias.

Como alternativa a la secuenciación posterior del producto de PCR se han diseñado diferentes variantes de la técnica de PCR que pueden orientar sobre el tipo de BLEE. Se ha introducido la PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphisms analysis*) o análisis de los perfiles de restricción con diferentes enzimas del producto de PCR (utilizado esencialmente con la familia SHV), la técnica RSI-PCR (*restriction site insertion*) o amplificación con cebadores que crean lugares de restricción próximos al

extremo 3' o la técnica PCR-SSCP (*single-strand conformation polymorphisms*) en la que una vez amplificado el producto de PCR se somete a restricción con endonucleasas, apertura de las hebras de DNA y electroforesis de los fragmentos generados. También se ha propuesto la LCR (*ligase chain reaction*) para la caracterización de las BLEE de tipo SHV. Más recientemente se ha propuesto la utilización de la PCR en tiempo real para la detección y caracterización de las BLEE de tipo SHV. En esta técnica se utilizan sondas marcadas con diferentes fluorocromos según el tipo de mutación. Dada el alto número de mutaciones descritas, ninguna de estas técnicas asegura la caracterización final de la enzima por lo que la secuenciación del fragmento de PCR continúa siendo el método de referencia.⁽¹²⁾

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Las BLEE confieren resistencia a todas las penicilinas, incluyendo las amino-, carboxi- y ureidopenicilinas, así como a todas las cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación, con la excepción de las cefamicinas. Los únicos β -lactámicos que mantienen actividad frente a las enterobacterias productoras de estas enzimas son, además de las cefamicinas, como la cefoxitina, las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas y los carbapenémicos.

La utilidad de las cefamicinas para el tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE es limitada debido al frecuente desarrollo de resistencia por pérdida de expresión de las porinas a través de las cuales entra el antibiótico.

La amoxicilina-clavulánico es una buena opción para el tratamiento de las infecciones urinarias por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, siempre y cuando sean sensibles, ya que no es infrecuente la resistencia a esta combinación por producción simultánea de otras β -lactamasas, alteraciones de permeabilidad o, en menor medida, la hiperproducción de la propia BLEE.

En cuanto al uso de antibióticos no β -lactámicos para el tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, es preciso tener en cuenta la

frecuente coexistencia de otros determinantes genéticos que confieren resistencia a otros antimicrobianos, como los aminoglucósidos o el cotrimoxazol. En muchos casos la resistencia se transfiere conjuntamente con el gen responsable de la BLEE en el mismo transposón, integrón o plásmido.

Por lo que respecta al uso de fluoroquinolonas, se debe resaltar que la frecuencia de resistencia a estos compuestos ha alcanzado ya niveles preocupantes, especialmente en *E. coli*. En general, se observa una asociación significativa entre la producción de BLEE y la resistencia a estos antibióticos, especialmente en cepas de *E. coli* causantes de infección urinaria en la comunidad. Puesto que la resistencia a fluoroquinolonas en enterobacterias depende casi exclusivamente de mutaciones en genes cromosómicos, la asociación no se debe a la transferencia conjunta de ambos mecanismos de resistencia sino, probablemente, a la selección de cepas con ambos mecanismos de resistencia por el frecuente uso de β -lactámicos y fluoroquinolonas en un mismo contexto terapéutico, como en el tratamiento de las infecciones urinarias.

Es por lo tanto frecuente enfrentarse a un patrón de multirresistencia asociado a la producción de BLEE en *Enterobacteriaceae* que facilita la detección de estos microorganismos, pero que limita enormemente las opciones terapéuticas. No obstante, para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por *E. coli* productores de BLEE es posible recurrir al uso de antibióticos, casi ya olvidados, pero que presentan todavía una buena actividad y para los cuales no se encuentran habitualmente resistencias cruzadas en cepas con BLEE como son la fosfomicina y la nitrofurantoína.

La única opción terapéutica probada actualmente para infecciones causadas por organismos productores de enzima BLEE es la familia de carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem)

PRONÓSTICO

Se ha reportado mayor tasa de mortalidad, mayor estancia intrahospitalaria, mayores costos hospitalarios, y menores tasas de respuesta clínica y microbiológica. Se reportó una tasa de mortalidad del 3.7% en pacientes tratados con carbapenémicos, comparada con 64% en pacientes que recibieron antibióticos sin actividad contra estos microorganismos.

Se han reportado dos estudio (España en el 2008, Inglaterra 2007), donde se comparó la mortalidad en pacientes infectados por E coli BLEE y los infectados por E coli no BLEE, y se observó que pacientes con infecciones no de vías urinarias presentaban mayor mortalidad si no recibieron de inicio antibiótico efectivo.^(4, 5)

CONTROL DE EPIDEMIAS

Se han reportado 2 estrategias para disminuir la bacteremia secundaria a bacterias BLEE, los cuales son: restricción de beta lactámicos oximino y barreras de protección contra colonización en pacientes infectados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tasa de infección por E coli BLEE ha aumentado en los últimos años, sobre todo a nivel intrahospitalario, aumentando los días de estancia intrahospitalaria, mayor morbilidad así como mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

El uso de antibióticos en la actualidad de forma indiscriminada, ha provocado un aumento en la tasa de resistencia en varias bacterias. La utilidad de realizar el presente estudio es determinar la incidencia de infección por E coli BLEE y los factores de riesgo asociados en el Centro Médico ABC, para así en un futuro poder modificar la evolución y pronóstico de nuestros pacientes en base a éstos datos.

HIPÓTESIS

La infección por E coli BLEE en el Centro Médico ABC tiene una prevalencia elevada como en otras partes del mundo (3% al 10%), asociada a factores de riesgo como los reportados en estudios internacionales, tales como uso de antibióticos de forma indiscriminada, métodos invasivos (uso de sonda Foley, colocación de catéter central, intubación orotraqueal), lo cual provoca mayor número de estancia intrahospitalaria, mayor mortalidad y mayor tasa de reingresos.

OBJETIVOS

1. Establecer la prevalencia de E coli BLEE en el Centro Médico ABC, en los últimos 3 años y medio.
2. Establecer la presencia de corresponsencia a otros antibióticos en las cepas de E coli BLEE detectadas en el período de los últimos 3 años y medio en el Centro Médico ABC.
3. Establecer los factores de riesgo asociados al aumento en la prevalencia de infecciones por E coli BLEE en los pacientes en el Centro Médico ABC.
4. Establecer la tasa de morbi-mortalidad asociada a infecciones con E coli BLEE en el Centro Médico ABC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, de casos y controles.

Se recolectaron los cultivos positivos para E coli en el laboratorio de microbiología en el Centro Médico ABC, dentro del período del primero de enero del 2007 al 10 de junio del 2010, y se estableció una relación entre el número de cultivos positivos con E coli sensible y con E coli BLEE para determinar la prevalencia de ésta última.

Se revisaron expedientes del archivo clínico del Centro Médico ABC de pacientes hospitalizados entre 2008 y 2009. Se consideraron como casos los pacientes con cultivo positivo para E coli con resistencia a cefalosporinas del grupo oximino. Se establecieron como controles pacientes que estuvieron hospitalizados en fecha similar al caso con E coli sensible. Se buscó la relación de factores de riesgo descritos en literatura previa para el desarrollo de infecciones con E coli BLEE en esta institución (sexo, edad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia cardiaca, neoplasia, infección de vías urinarias de repetición, hiperplasia prostática benigna, inmunosupresión, insuficiencia renal, obesidad, enfermedad diverticular, presencia de

catéter central, presencia de sonda urinaria, intubación, estancia en terapia intensiva, uso de antibiótico previo, cirugía abdominal de urgencia y hemodiálisis). Se comparó la tasa de reingreso, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad, en pacientes con E coli sensible y con E coli BLEE.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes mayores de 18 años
- b) Cultivos positivos en cualquier espécimen con E Coli BLEE durante el lapso de 2008-2009.
- c) Enfermedad de la comunidad: cualquier proceso infeccioso por E Coli BLEE que inicia en la comunidad o dentro de las primeras 48 hrs de haber ingresado al hospital.
- d) Enfermedad asociada a cuidados de la salud: proceso infeccioso por E Coli BLEE que se presenta en las 48 horas posteriores al ingreso intrahospitalario, hospitalización previa en los últimos 90 días, infusión intravenosa de cualquier medicamento en casa, hemodiálisis en los últimos 30 días.⁽³²⁾

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Aquellos pacientes que no cuentan con expediente completo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La prevalencia se expresa en porcentaje.

Para la determinación de factores de riesgo se determinó la razón de momios (OR), con intervalo de confianza 95%, se utilizó la prueba de McNemar para determinar el valor de p, que se considera estadísticamente significativo cuando es menor de 0.05.

Variables:

Independientes

- a) Sexo
- b) Edad

Dependientes

- a) Comorbilidades asociadas
 - Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
 - Diabetes Mellitus
 - Cáncer
 - Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)
 - Hiperplasia prostática benigna (HPB)
 - Infección de vías urinarias de repetición (IVU)
 - Inmunosupresión
 - Obesidad
 - Diverticulosis
- b) Uso previo de antibióticos
- c) Hospitalización previa
- d) Procedimientos invasivos
 - Cirugía abdominal
 - Sonda urinaria
 - Ventilación mecánica invasiva
 - Presencia de catéter central
 - Hemodiálisis

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio cumple con los lineamientos mencionados en :

- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación en Salud titulo Segundo, Capítulo 1.
- Art. 16 en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice
- Art 17. Donde considera este tipo de estudios como Investigación sin riesgo, por lo anterior, no requiere la obtención de consentimientos informados de acuerdo con lo establecido en el Art. 23

RESULTADOS

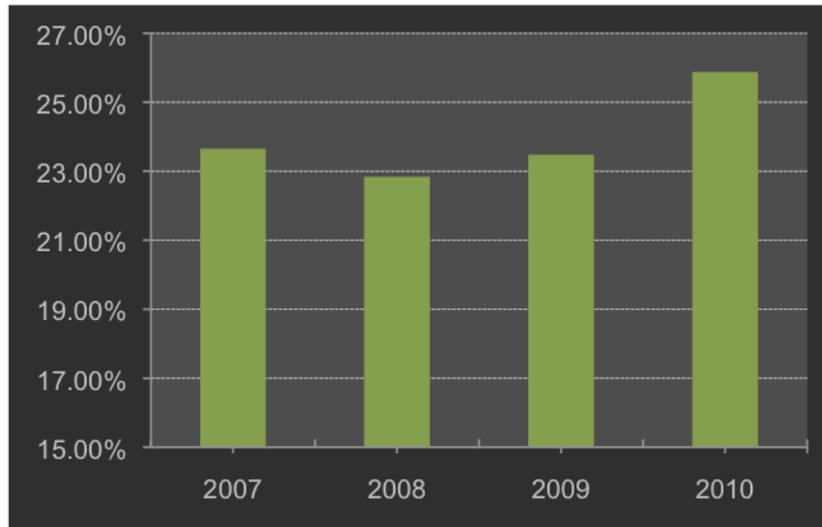
Prevalencia

Se estudiaron los cultivos positivos para E. coli en el período del 1° de enero del 2007 al 10 de junio del 2010, y se reportaron 1302, 1309, 1397 y 657 casos de cultivos positivos para E coli, respectivamente en los años 2007, 2008, 2009 y 2010. Con una prevalencia de E coli BLEE en el 2007 de 23.66%, en el 2008 de 22.84%, en el 2009 de 23.48% y de 25.88%. de enero a Junio del 2010. La resistencia combinada a quinolonas fue del 91.16 % al 93.53%. (ver Tabla I)

Tabla 2. Prevalencia de E. Coli BLEE en el Centro Medico ABC

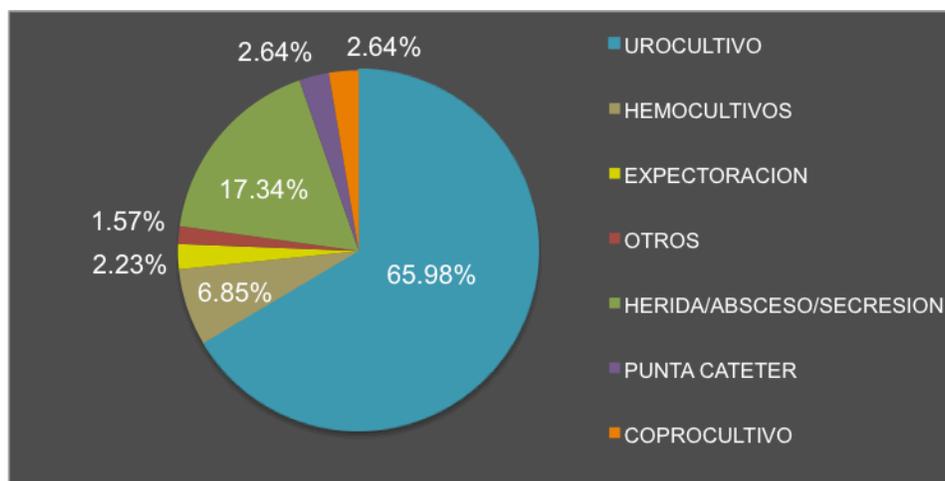
| AÑO | E COLI | BLEE | PORCENTAJE | BLEE + R. QUINOL | PORCENTAJE |
|------------|---------------|-------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| 2007 | 1302 | 308 | 23.66% | 287 | 93.18% |
| 2008 | 1309 | 299 | 22.84% | 275 | 91.97% |
| 2009 | 1397 | 328 | 23.48% | 299 | 91.16% |
| 2010 | 657 | 170 | 25.88% | 159 | 93.53% |

Gráfico 1. Prevalencia E.coli BLEE



Del total de cultivos positivos para E.coli BLEE en el período de estudio se obtuvieron los siguientes resultados: 65.98% (729/1,105) fueron urocultivos, 17.34% (192/1,105) fueron de herida/absceso/secreción, 6.85% (76/1,105) fueron de hemocultivos, 2.64% (29/1,105) fueron de coprocultivo, 2.64% (29/1,105) fueron de punta de catéter y 2.23% (25/1,105) fueron de expectoración. El resto de cultivos 2.31% (26/1,105) se concentraron en el lavado bronquial, genitales, líquido cefalorraquídeo y orgánico, y cultivo nasofaríngeo.

Gráfico 2. Origen de Infección por E.coli BLEE



Estudio de casos y controles

Durante el período comprendido entre 1° de enero del 2008 al 1° de junio del 2009 se recolectaron 189 pacientes con cultivos positivos para E coli BLEE y 188 pacientes con cultivos positivos con E coli sensible, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente.

La edad promedio en los pacientes con E coli BLEE fue de 64 años y en los pacientes con E coli no BLEE fue de 61 años, 119 (62.96%) en el grupo de E coli BLEE fueron mujeres y 117 (62.23%) en el grupo de E coli no BLEE.

Factores de riesgo.

Se buscaron factores de riesgo para desarrollar E coli BLEE descritos en literatura previa como edad, sexo, EPOC, diabetes, neoplasia, insuficiencia cardíaca, hiperplasia prostática benigna, infección de vías urinarias de repetición, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión, obesidad, hospitalización previa, tratamiento antibiótico previo, estancia en cuidados intensivos, presencia de catéter central, cirugía abdominal de urgencia, presencia de enfermedad diverticular, sonda Foley, ventilación mecánica asistida, hemodiálisis.

Los factores de riesgo para desarrollo de E Coli BLEE que se encontraron en nuestra población fueron: hospitalización previa (OR 3.57 [IC 95%, 2.31-5.52]), infección asociada a cuidados de la salud (OR 5.94 [IC 95%, 3.75-9.39]), uso de antibióticos previos (OR 7.75 [IC 95% 4.79-12.53]), además los antecedentes de: cáncer, hiperplasia prostática benigna, insuficiencia renal crónica, catéter central, sonda Foley y ventilación mecánica también fueron encontrados como factores riesgo (ver Tabla 3).

Tabla 3. Factores de Riesgo para E Coli BLEE.

| FACTOR DE RIESGO | E COLI BLEE (n= 189) | E COLI NO BLEE (n= 188) | OR (95% IC) | P |
|--------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|--------|
| Sexo femenino | 119 (62.96%) | 117 (62.23%) | 1.03 (0.68-1.56) | 0.001 |
| edad >65 años | 111 (58.73%) | 95 (50.53%) | 1.39 (0.92-2.09) | NA |
| EPOC | 15 (7.94%) | 10 (5.32%) | 1.53 (0.67-3.50) | NA |
| DM | 40 (21.16%) | 28 (14.89%) | 1.53 (0.90- 2.61) | NA |
| CÁNCER | 64 (33.86%) | 35 (18.62%) | 2.24 (1.39-3.60) | <0.001 |
| ICC | 33 (17.46%) | 31 (16.49%) | 1.07 (0.62-1.83) | <0.001 |
| HPB | 14 (7.41%) | 5 (2.66%) | 2.93 (1.04-8.35) | <0.001 |
| IVU de repetición | 22 (11.64%) | 11 (5.85%) | 2.12 (0.99- 4.50) | <0.001 |
| IRC | 24 (12.70%) | 10 (5.32%) | 2.59 (1.20-5.58) | <0.001 |
| INMUNOSUPRESIÓN | 28 (14.81%) | 17 (9.04%) | 1.75 (0.92- 3.32) | NA |
| OBESIDAD | 25 (13.23%) | 18 (5.85%) | 1.44 (0.75- 2.73) | NA |
| HOSP. PREVIA | 104 (55.03%) | 48 (25.53%) | 3.57 (2.31- 5.52) | 0.003 |
| ASOC. SALUD | 115 (60.85%) | 39 (20.74%) | 5.94 (3.75- 9.39) | |
| TX PREVIO | 116 (61.38%) | 32 (17.02%) | 7.75 (4.79- 12.52) | <0.001 |
| UTI | 57 (30.16%) | 47 (25%) | 1.30 (0.82- 2.04) | NA |
| CATETER | 82 (43.39%) | 53 (28.19%) | 1.95 (1.27 - 2.99) | <0.001 |
| CIRUGÍA | 37 (19.58%) | 21 (11.17%) | 1.94 (1.08- 3.45) | <0.001 |
| DIVERTICULOSIS | 25 (13.23%) | 13 (6.91%) | 2.05 (1.01- 4.14) | <0.001 |
| SONDA FOLEY | 48 (25.4%) | 24 (12.77%) | 2.33 (1.35-3.99) | <0.001 |
| VENTILACIÓN MECÁNICA | 27 (14.29%) | 13 (6.91%) | 2.24 (1.12 - 4.5) | <0.001 |
| HEMODIÁLISIS | 18 (9.52%) | 8 (4.26%) | 2.37 (1.00- 5.59) | NA |
| MORTALIDAD A 6 MESES | 28 (14.81%) | 11 (5.85%) | 2.80 (1.35- 5.80) | <0.001 |
| REINGRESO | 65 (34.39%) | 17 (9.04%) | 5.27 (2.95- 9.43) | <0.001 |
| ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA >15 | 41 (21.69%) | 24 (12.77%) | 1.89 (1.09-3.28) | <0.001 |

DM:Diabetes Mellitus, EPOC:Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ICC:Insuficiencia Cardíaca Congestiva, HPB:Hiperplasia Prostática Benigna, IVU:Infección de Vías Urinarias, IRC:Insuficiencia Renal Crónica, UTI:Unidad de Terapia Intensiva.

De los pacientes con E coli BLEE, 74 (39.15%) adquirieron la infección en la comunidad, en ellos se buscó una relación con el número de factores de riesgo positivos tales como cáncer, hiperplasia prostática benigna, insuficiencia renal crónica, tratamiento previo y hospitalización previa. Se obtuvieron 9 (12.16%) pacientes sin ningún factor de riesgo, 49 (66.21%) con 1 o 2 factores de riesgo (entre los cuales el más común fue antibiótico previo) y 16 pacientes (21.62%) con 3 o 4 factores de riesgo, ninguno presentó los 5 factores de riesgo (ver tabla 4).

Tabla 4. Pacientes con E coli BLEE adquirida en la comunidad, factores de riesgo asociados (cáncer, HPB, IRC, tratamiento previo, hospitalización previa).

| No. De factores | E coli BLEE adquirida en la comunidad (n = 74) |
|-----------------|--|
| 0 | 9 (12.16%) |
| 1-2 | 49 (66.21%) |
| 3-4 | 16 (21.62%) |

Se realizó una tabla comparativa entre los pacientes con E coli BLEE adquirida en la comunidad y los que se asoció a cuidados de la salud. Se encontró mayores tasas de uso de antibiótico previo en pacientes que adquirieron la infección en la comunidad 72.94% VS53.04%), mayor frecuencia de infecciones de vías urinarias de repetición (18.91% VS 6.95%).

Tabla 5. Comparación de factores de riesgo en pacientes con E coli BLEE adquirida en la comunidad y asociada a la salud

| Factor de riesgo | E coli BLEE adquirida en la comunidad (n= 74) | E coli BLEE asoc a la salud (n= 115) |
|------------------------------|---|---------------------------------------|
| Sexo femenino | 46 (62.16%) | 73 (63.47%) |
| Edad >65 años | 43 (58.10%) | 68 (59.13) |
| Uso de antibiótico previo | 54 (72.94%) | 61 (53.04%) |
| DM | 14 (18.91%) | 26(22.60%) |
| EPOC | 8 (10.81%) | 7 (6.08%) |
| Neoplasia | 20 (27.02%) | 44 (38.26%) |
| ICC | 14 (18.91%) | 19 (16.52%) |
| HPB | 6 (8.10%) | 8 (6.95%) |
| IVU de repetición | 14 (18.91%) | 8 (6.95%) |
| IRC | 10 (13.51%) | 14 (12.17%) |
| Presencia de sonda Foley | 5 (6.75%) | 26 (22.60%) |
| Obesidad | 9 (12.16%) | 16 ((13.91%) |
| Inmunosupresión | 11 (14.86%) | 17 (14.78%) |
| Presencia de divertículos | 9 (12.16%) | 16 (13.91%) |
| Hospitalización previa | 34 (45.94%) | 70 (60.86%) |
| Hemodiálisis | 3 (4.05%) | 9 (7.82%) |
| Cultivo | | |
| - Urocultivo | 44 (59.45%) | 61 (53.04%) |
| - Hemocultivo | 4 (5.40%) | 11 (9.56%) |
| - Secreción | 20 (27.02%) | 33 (28.69%) |
| - Coprocultivo | 0 | 4 (3.47%) |
| - Varios sitios de infección | 6 (8.10%) | 7 (6.08%) |

DM:Diabetes Mellitus, EPOC:Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ICC:Insuficiencia Cardíaca Congestiva, HPB:Hiperplasia Prostática Benigna, IVU:Infección de Vías Urinarias, IRC:Insuficiencia Renal Crónica

Curso clínico y pronóstico.

Se evaluaron las tasas de mortalidad a 6 meses, de reingreso y el número de días de estancia intrahospitalaria.

Se documentó una mayor mortalidad en pacientes con E Coli BLEE comparada con E coli sensible, reportándose de un 14.81% VS 5.85%. (p 0.004). También presentaron mayor tasa de reingreso los pacientes con cultivos positivos para E coli

BLEE comparados con los pacientes con E coli sensible (34.39% VS 9.04%, p <0.001), así como mayor tiempo de estancia intrahospitalaria (12.44±19 días VS 8.2 ±8.7 días VS p 0.003).

De los pacientes con E coli BLEE que murieron (28), 19 de ellos fueron del sexo femenino (67.85%), 19 con edad mayor a 65 años (67.85%), de los cuales 12 eran mujeres (63.15%) y 7 hombres (36.84%). Todos estos pacientes presentaban comorbilidades tales como EPOC, DM, neoplasia, ICC, hiperplasia prostática benigna, inmunosupresión. 10 de ellos presentaron infección adquirida en la comunidad(52.63%), 15 pacientes (53.57%) recibieron tratamiento antimicrobiano previo, y solo 10 de los pacientes (35.71%) recibieron un tratamiento adecuado y oportuno, el cual se definió como oportuno si se recibía en las primeras 24 horas y con un antibiótico al cual fuera sensible la E coli. En cuanto al sitio de cultivo, el más común fue urocultivo. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Factores asociados a mortalidad en pacientes con E coli BLEE en el Centro Médico ABC del período 2007 a 2010

| Factores de riesgo | E coli BLEE mortalidad (N 28) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Femenino | 19 (67.85%) |
| > 65 años | 19 (67.85%) |
| Presencia de comorbilidad | 28 (100%) |
| Infección adquirida en la comunidad | 10 (52.63%) |
| Sitio de infección | |
| - urocultivo | 14 (50%) |
| - hemocultivo | 4 (14.28%) |
| - secreción | 4 (14.28%) |
| - más de un sitio | 6(21.42%) |
| Tx antimicrobiano previo | 15 (53.57%) |
| Tx adecuado y oportuno | 10 (35.71%) |

Tx: Tratamiento

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que las infecciones por E coli BLEE en el Centro Médico ABC tienen una gran prevalencia, la cual se ubica dentro de un rango del 23.66% al 25.88%. La prevalencia en la mayoría de los estudios previos ha sido reportada entre un 3% y un 10%; en un estudio retrospectivo publicado en el 2009, realizado por Khanfar HS, en una provincia de Arabia Saudita entre enero del 2004 y diciembre del 2005, se detectó una prevalencia del 6% (409/6750) de bacilos gram negativos con presencia de BLEE, de los cuales el 83% fueron por E. Coli.⁽³⁷⁾ Shu JC, reportó en el presente año un estudio realizado en Taiwán un incremento significativo en los últimos 7 años en la prevalencia de infección por E coli BLEE, del 4.8% al 10%.⁽³⁸⁾ Sin embargo, un estudio realizado en Teherán Irán por Mehrgran H., reportó una prevalencia de E coli BLEE en hospitales de tercer nivel del 67.2% entre julio del 2005 hasta noviembre del 2006.⁽³⁹⁾

En el período en el cual se revisaron los cultivos de E coli BLEE del presente estudio, enero del 2007 a junio del 2010, se observó un aumento en la prevalencia, principalmente en los últimos dos años. Este aumento en la tasa de infecciones por E. coli BLEE sugiere un inadecuado control epidemiológico intrahospitalario, así como un manejo incorrecto y abuso en la terapia antimicrobiana por los profesionales de la salud, esto último acrecentado por el poco control que existe en México para el uso de antibióticos y el fácil acceso a ellos por la población general.

Es relevante la resistencia cruzada a quinolonas que existe en las cepas de E. coli BLEE obtenidas en este estudio (91 al 93%), lo cual comparado con estudios reportados previamente es ligeramente más alta. En un estudio realizado por Trecarichi et al, en Roma Italia, publicado en 2009 donde se estudiaron infecciones por E coli BLEE en pacientes con neoplasia hematológica, se reportó una resistencia de cepas de E. coli BLEE cruzada a quinolonas del 62.9%.⁽⁴⁰⁾ Rodríguez-Baño et al, realizó un estudio publicado en este año, en el cual se estudiaron pacientes con E coli BLEE adquirida en la comunidad donde se documentó solamente una resistencia cruzada a

quinolonas del 14%.⁽⁴¹⁾ En un tercer estudio realizado por Melzer & Petersen, del 2007 en Londres se reportó una co-resistencia a quinolonas del 91.3% en hemocultivos por E coli BLEE.⁽¹⁵⁾

En cuanto a la co-resistencia a trimetoprim sulfametoxazol en el presente estudio se documentó una resistencia promedio que la reportada a nivel mundial (61 a 70%). Melzer & Petersen documentaron una resistencia a dicho antibiótico de 84.8% y Rodríguez Baño et al del 14%.⁽⁴¹⁾ Dichas resistencias generan un problema de salud ya que provocan menores opciones terapéuticas en las infecciones por E. coli BLEE, mayor probabilidad de falla a la terapia inicial, así como inconveniencia por el uso del único tratamiento aprobado actualmente, el cual es con carbapenémicos, de los que solamente existe administración parenteral.

No sólo se documentaron resistencias cruzadas, sino también es importante mencionar el aumento de las mismas a lo largo de éstos cuatro años de estudio, lo cual es otro punto alarmante que debe llamar la atención a profesionales de la salud ya que evidencia el poco control antimicrobiano que se ha gestado, a efecto de una probable epidemia de infección por E. coli BLEE difícil de tratar.

Los factores de riesgo con mayor asociación para adquirir infección por E. coli BLEE son: hospitalización previa y tratamiento previo. Los cuales probablemente son los que generan impacto en otros de los factores de riesgo estudiados y asociados. Tal es el caso de los pacientes con cáncer, probablemente debido a que están expuestos constantemente a cuidados de la salud, con hospitalizaciones frecuentes, presencia de catéter central y uso de antibióticos de forma profiláctica en aquellos que reciben quimioterapia. Otro factor asociado es la hiperplasia prostática benigna, por ser un factor predisponente para desarrollar prostatitis, la cual requiere de terapia antimicrobiana por un largo período de tiempo. Se demostró también que tanto la presencia de catéter central como la intubación mecánica invasiva y la intervención quirúrgica se relaciona con mayores tasas de infección, ligadas a infecciones intrahospitalarias o a cuidados de la salud. Éstos datos, comparados con estudios previos resultan en general muy parecidos. Rodríguez Baño et al. reportan que los factores más importantes para el desarrollo de este tipo de infección son los asociados

a cuidados de la salud, uso reciente de antibiótico y presencia de sonda Foley.⁽⁴¹⁾ Melzer & Petersen documentaron una mayor relación en pacientes con infecciones adquiridas a nivel intrahospitalario.⁽¹⁵⁾ , McMullan en su estudio publicado en 2006 en el Reino Unido, detalla los hallazgos clínico-epidemiológicos de infecciones causadas por E. coli BLEE tipo CTM-X en pacientes hospitalizados, menciona que la mayoría de ellos recibieron antibiótico en los 30 días previos a adquirir la infección.⁽⁴²⁾

La insuficiencia renal crónica también arrojó resultados positivos como factor de riesgo, lo cual es poco explicable ya que los pacientes en tratamiento de hemodiálisis no demostraron tener mayor riesgo de infección por E. coli BLEE. La presencia de sonda Foley como se había comprobado ya en estudios previos, es un factor de gran impacto para la adquisición de infección por E. coli resistente, esto causado seguramente por un daño endotelial, sitio de entrada de infección directo, así como un reservorio para microorganismos.

Las infecciones de vías urinarias previas son, como era de esperarse por lo ya comentado, un factor de riesgo, ya que son pacientes que reciben antibiótico en forma frecuente. También se reportó como un factor de riesgo para el desarrollo de infección por E coli BLEE.

Es importante mencionar que la presencia de divertículos en intestino grueso se relacionó con mayores tasas de infección por E coli BLEE. Se ha postulado que el tubo digestivo constituye el reservorio principal para enterobacterias productoras de BLEE, lo cual no se ha comprobado.⁽¹⁰⁾

En los pacientes con E. coli BLEE se documentó un 39.15% de infecciones adquiridas en la comunidad, de los cuales la mayoría presentaron uno o dos factores de riesgo asociados, y de éstos el más frecuente fue el tratamiento antimicrobiano previo, 12.16% de los pacientes no presentaron ningún factor de riesgo. Khanfar, en Arabia Saudita, reportó un porcentaje del 4.5% de pacientes con infección adquirida en la comunidad⁽³⁷⁾ , Rodríguez- Baño reportó en España un 7.3% de bacteremias adquiridas en la comunidad secundarias a E coli BLEE.⁽⁴¹⁾ , así mismo documenta como factores de riesgo con mayor relevancia para infecciones de este tipo (adquirida en la comunidad),

la exposición a antibiótico previo, asociado a cuidados de la salud y al uso de sonda urinaria. Éste mismo autor en otro estudio reportó que el 47% de los pacientes tenían alguna comorbilidad asociada y que el 17% no presentaban ninguna comorbilidad.

La prevalencia asociada a infección adquirida en la comunidad en la población estudiada en el Centro Médico ABC es elevada, así como el porcentaje de pacientes donde no se documentó ningún factor de riesgo asociado. Esto último es relevante ya que puede ser secundario a transmisión de resistencia por plásmidos que pueden generar infecciones de forma endémica. Todo lo cual pudiera provocar un inconveniente en el tratamiento de éstos pacientes, ya que como se ha mencionado en el marco teórico el único tratamiento comprobado es con carbapenémicos, los cuales solo es posible administrarlos de forma parenteral.

La morbilidad relacionada con E. coli BLEE corroboró una mayor tasa de estancia intrahospitalaria en comparación con E. coli sensible (21.69% vs 12.77%), así como mayor tasa de reingreso hospitalario antes de 6 meses (34.39% vs 9.04%) y por lo tanto, mayores gastos económicos al paciente.

El estudio demuestra una mayor tasa de mortalidad asociada a los pacientes con infección por E. coli BLEE (14.81%), interpretándose de dos maneras principales; la primera debido a un manejo terapéutico inicial inadecuado y a un retraso en el tratamiento requerido, el cual ocurrió en el 64.29% de éstos pacientes. La segunda explicación, dada por una mayor virulencia de la cepa, siendo éste un dato importante para proponer que la presencia de un microorganismo resistente no implica una menor virulencia del mismo como se ha postulado previamente. C. Peña et al, reportó en el 2008, posterior a un estudio realizado en España, en el cual valoró los factores que influían en la mortalidad de los pacientes con infecciones secundarias a E. coli BLEE, que el tratamiento antimicrobiano previo así como la misma cepa de E. coli BLEE eran los responsables de mayor mortalidad en la población estudiada.⁽¹⁴⁾ Por otro lado Guidiol et al, en su estudio sobre pacientes con cáncer, y su relación con la epidemiología y morbimortalidad por infecciones por E. coli BLEE, reportado en este año, encontraron que el hecho de tener un tumor sólido, uso de esteroides y admisión a terapia intensiva eran factores asociados a mayor mortalidad en dichos pacientes⁽⁴³⁾

.Melzer & Petersen reportan mayor mortalidad asociada predominantemente con retraso en el inicio del tratamiento oportuno.⁽¹⁵⁾

Los resultados obtenidos reflejan la necesidad e importancia en la detección de infecciones resistentes, proveerles valor a los antibiogramas, y de prevenir dichas infecciones resistentes con medidas tales como el aislamiento inverso, el lavado constante de manos y la esterilización adecuada de los utensilios quirúrgicos.

Este estudio presenta algunas limitaciones importantes de mencionar. En primer lugar, por ser un estudio retrospectivo no fue posible corroborarse la resistencia de las cepas de E. coli con la prueba de doble difusión con discos y únicamente se utilizó el reporte de resistencias dado por la máquina que se usa en el laboratorio del Centro Médico ABC. En segundo lugar no se pudo reclutar más controles por número de casos, ya que era necesario contar con el expediente completo del paciente y a pesar de que hay muchas más infecciones por E coli sensible, la mayoría se manejan de forma extrahospitalaria.

CONCLUSIÓN

La infección por E. coli BLEE es un problema de salud a nivel mundial. En el presente estudio se comprueba que dentro de la Institución Centro Médico ABC no solamente existe una prevalencia elevada, sino que ha ido en aumento en los últimos años y se ha acompañado de una mayor tasa de coresistencia a otros antibióticos, como es el caso de las quinolonas, que dificulta su manejo.

Los factores de riesgo asociados a esta infección más relevantes, son la exposición reciente a antibióticos, hospitalización previa y manejo asociado a cuidados de la salud. Por esto es importante el control en la administración de agentes antimicrobianos y evitar el uso indiscriminado de los mismos.

La infección por E. coli BLEE es una infección emergente adquirida en la comunidad en años recientes, la cual supone un reto terapéutico por su alta resistencia antimicrobiana gestada en los últimos años, siendo el único tratamiento los antibióticos tipo carbapenémicos administrados de forma parenteral.

La morbilidad asociada a infecciones por E. coli BLEE implica largas estancias intrahospitalarias, mayores tasas de reingreso y altos costos al paciente. La mortalidad es elevada, es fundamental atacar el problema en dos direcciones principales: la prevención de la infección y advertir la resistencia existente en E. coli BLEE, a efecto de iniciar un tratamiento de forma apropiada y oportuna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bradford, PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st Century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistant threat. *Clin Microbiol Rev* 2001, 14:933.
2. Munoz-Priecce. Extended spectrum beta lactamases. Uptodate, sept 20, 2009.
3. Kleibe, C, Niles, BA, Meyer, JF, et al. Evolution of plasmid coded resistance to broad spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 302.
4. Canton, R, Coque, TM. The CTX-M Beta- lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9:466
5. Endimiani, A, Luzzaro, F, Pini, B, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expresión of the PER-1 extended- spectrum beta- lactamase. *BMC Infect Dis* 2006; 6:52
6. www.lahey.org/studies/webt.htm
7. Kevin B laupland et al, Community onset extended spectrum B lactamase producing *Escherichia coli*: importance of international travel. Elsevier, British infection society. Sept 2008, 57, 441-448.
8. Moor CT, et al. Extended spectrum B lactamase producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zeland. *Journal of Hospital Infection* (2008) 68, 355-362
9. Cordery, Robert, Cooper, et al. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended- spectrum b- lactamase- producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic Management and clinical outcome. *Journal of Hospital Infection* (2008), 68, 108-115
10. Lucet, JC, Reginier, B Enterobacteria producing extended spectrum beta lactamases. *Pathol Biol (Paris)* 1998; 46: 235

11. Piroth, L , Aube, H, Doise, JM, Vincent-Martin, M. Spread of extended spectrum beta lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*: are beta lactamase inhibitors of therapeutic value?. *Clin Infect Dis* 1998; 28:76
12. Chanawong A, M'zali FH, Heritage J, Lulitanond A, Hawkey PM. Characterisation of extended-spectrum β -lactamases of the SHV family using a combination of PCR-single strand conformational polymorphism (PCR-SSCP) and PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). *FEMS Microbiol Lett* 2000; 184:85-89.
13. Niederhauser C, Kaempf L, Heinzer I. Use of the ligase detection reaction-polymerase chain reaction to identify point mutations in extended-spectrum β -lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:477-480
14. Peña C, et al . Infections due to *Escherichia coli* producing extended spectrum β lactamase among hospitalised patients: factors influencing mortality. *Journal of Hospital Infection*, Elsevier. (2008)68, 116-122
15. Melzer, M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta lactamase producing *E coli* compared to non ESBL producing *E Coli*. *Journal of Infection*, Elsevier (2007), 55, 254-259
16. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1-14.
17. Bou G, Cartelle M, Tomás M *et al*. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 β -lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Micr*
18. Stevenson, KB, Samore, M, Barbera, J, et al. Detection of antimicrobial resistance by small rural hospital microbiology laboratories: comparison of survey responses with current NCCLS laboratory standards. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:303-306. *obiol* 2002; 40:4030-4036.

19. Woodford, N, Ward, ME, Kaufmann, ME, et al. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum beta-lactamases in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:735.
20. Ho, PL, Poon, WW, Loke, SL, et al. Community emergence of CTX-M type extended-spectrum beta-lactamases among urinary *Escherichia coli* from women. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:140.
21. Jacoby, GA, Munoz-Price, LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380.
22. Hyle, EP, Lipworth, AD, Zaoutis, TE, et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1317.
23. Paterson, DL, Ko, WC, Von Gottberg, A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement. M100-S16 Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved Standard. Vol 26. No 3. CLSI, Wayne, Pennsylvania, USA, 2006.
25. Kotapati, S, Kuti, JL, Nightingale, CH, Nicolau, DP. Clinical implications of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Klebsiella* species and *Escherichia coli* on cefepime effectiveness. *J Infect* 2005; 51:211.
26. Pitout JD, Laupland KB. Extended- spectrum beta- lactamase- producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern. *Lancet Infect Dis* 2008 (3): 159-66
27. Velasco C, Romero L, Martinez JK, Rodriguez- Bano J, Pascual A . Analysis of plasmids encoding extended spectrum beta lactamases from *Escherichia coli* isolated from non-hospitalised patients in Seville. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29 (1):89-92

28. Woodford N, Kaufmann ME, Karisik E, Hartley JW. Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections in Cornwall, England. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59(1): 106-9
29. Pena C , Gudiol C, Turbau F, Saballs M, Pujol M, Dominguez MA, et al. Risk factors for acquisition of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(3): 279-84
30. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended spectrum beta lactamase producing bacteria in non-hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:163-167.
31. Brigante G, Luzzaro F, Perilli M, et al . Evolution of CTX-M-type B lactamases in isolates of *Escherichia coli* infecting hospital and community patients. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 157-162.
32. Anton G. Peleg, M.B. et al. Hospital- Acquired Infections Due to Gram- Negative Bacteria. *N ENGL J MED* 362;19. May 13, 2010.
33. Ebbing L and Ron E. P. Resistant gram- negative bacilli. A neglected healthcare crisis?. *Am J Health Syst Pharm.* 64. Dic 1, 2007. Suppl 14.
34. Anucha A. MD et al . Clinical and Molecular Epidemiology of Healthcare- Associated Infections Due to Extended- Spectrum B Lactamase (ESBL) Producing Strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* That Harbly Multiple ESBL genes. *Infection control and hospital epidemiology*, Nov 2008, vol 29. No 11.
35. Rodriguez- Baño J. MD et al. Community Infections Caused by Extended Spectrum B Lactamase Producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med/ Vol 168 (No 17). Sep 22, 2008.*
36. Anucha, MD. Clinical and molecular epidemiology of community onset, extended spectrum B lactamase producing *Escherichia coli* infections in Thailand. A case-case-control study. *AJIC, Vol. 35 No 9. Nov 2007.*

37. Khanfar HS. Et al., Extended spectrum beta- lactamases (ESBL) in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: trends in the hospital and community settings. J Infect Dev Cties 01 Ene 2009; 3(4): 295-9.
38. Shu JC. Et al. A 7 year surveillance for ESBL- producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae at a university hospital in Taiwan: the increase of CTX-M 15 in the ICU. Epidemiol Infect. 01 feb 2010; 138 (2): 253-63.
39. Mehrgan H, Prevalence of extended- spectrum beta- lactamase- producing Escherichia coli in tertiary care hospital in Tehran, Iran. Int J Antimicrob Agents, 01 feb 2008: 31 (2): 147- 51.
40. Enrico, M. Et al. Incidence and clinical impact of extended- spectrum B lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by Escherichia coli in patients with hematological malignancies. J of Infection (2009), 58. 299-307.
41. Rodriguez-Baño, et al. Community Honest bacteremia due to Extended spectrum B lactamase producing Escherichia coli risk factors and prognosis. CID, 2010 ene:50; 40-48.
42. McMullan R. Et al, Clinico-Epidemiological features of infections caused by CTX-M typo extended spectrum beta lactamase-producing Escherichia coli in hospitalised patients. J. of infection (2007) 54; 46-52
43. Gudiol, C. Et al. Bacteraemia due to extended- spectrum B – lactamase- producing Escherichia coli (ESBL_EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. J Antimicrob Chemother 2010: 65: 333-341.

