



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**
Facultad de Medicina
División Estudios de Posgrado

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”**

***“Infecciones por bacterias Gram negativas productoras
de beta-lactamasas de espectro extendido:
estudio prospectivo de seguimiento”***

Que para obtener el título de especialista en:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

IRENE TREVIÑO FRENK



DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO
DIRECTOR DE TESIS

MEXICO, D.F., AGOSTO 2010



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO
DIRECTOR DE TESIS

DRA. ALETHSE DE LA TORRE ROSAS
ASESORA DE TESIS

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

	PÁGINA
Portada.....	1
Hoja de Firmas.....	2
Índice.....	3
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Planteamiento del problema y Justificación.....	18
Objetivo.....	19
Material y métodos.....	20
Resultados.....	28
Discusión.....	37
Conclusiones.....	41
Anexos.....	42
Bibliografía.....	58

RESUMEN

Las infecciones por enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) son cada vez más frecuentes tanto en el medio intra- como extrahospitalario. En este estudio se valoraron 71 pacientes con diagnóstico de infecciones por bacilos Gram negativos productores de BLEEs. Se incluyeron pacientes con infección de vías urinarias (IVU) (64.8%), infecciones de heridas, de vías respiratorias (8 casos, 11.3%), abscesos intraabdominales y otros. Las infecciones fueron por *E. coli* (68 casos, 95.8%), *K. pneumoniae* (2 casos, 2.8%) y 1 caso fue por *P. mirabilis* (1.4%). Se realizó un seguimiento a 6 meses de todos los pacientes. Ocurrieron 93 reinfecciones, 51 (54.8%) fueron IVU, 34 (36.56%) fueron infecciones por *E. coli* y 21 (22.5%) por gérmenes productoras de BLEE. Hubo un seguimiento promedio de 155.28 días (5 a 180) y 15 pacientes (21.1%) murieron durante el seguimiento. La presencia de comorbilidades y mayor puntaje en el Índice de Charlson se asociaron a mayor número de visitas a urgencias (OR 1.499 (1.04-2.16) $p=0.030$, OR 1.25 (1.019-1.55) $p=0.03$) y reinfecciones (OR 1.60 (1.11-2.32) $p=0.012$, OR 1.42 (1.12-1.8) $p=0.004$). La presencia de dispositivos invasivos se asoció a mayor riesgo de reshospitalización (OR 3.64 (1.16-11.37), $p=0.026$). Presentaron un mayor riesgo de infección los pacientes que adquirieron la infección por BLEE en el hospital (OR 4.50 (1.32-15.33), $p=0.016$) y con insuficiencia renal (OR 4.50 (1.32-15.33), $p=0.016$). No se observaron diferencias en cuanto al tipo de tratamiento antibiótico administrado en cuanto a los desenlaces estudiados. Las variables que se asociaron a mayor riesgo de muerte fueron un mayor puntaje en la escala de Charlson (HR 1.416, IC 95% 1.116 - 1.797, $p = 0.004$) e infecciones extraurinarias (HR 3.805, IC 95% 1.28 - 11.27, $p = 0.016$).

ABSTRACT

Infections due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria are becoming more prevalent both in the ambulatory and hospital setting. In this study 71 patients who acquired infections due to these bacteria were included. Most of the patients (64.8%) had urinary tract infections (UTI). The rest had pneumonia (11.3%), bacteremia, intraabdominal infections, septic arthritis, peritonitis and other infections. Sixty-eight infections were due to *E. coli* (95.8%), two cases due to *K. pneumoniae* (2.8%) and one case to *P. mirabilis* (1.4%). All patients completed a 6-month follow-up.. This group lived an average of 155.28 (5-180) and during this period 15 patients (21.1%) died. Ninety-three re-infections were diagnosed, 51 (54.8%) were UTIs, 34 (36.56%) were due to *E. coli*, and 21 (22.5%) were due to ESBL-producing bacteria. Patients who were most likely to visit the emergency department had a higher number of comorbid diseases and a higher score in the Charlson Index (OR 1.499 (1.04-2.16) $p=0.030$, OR 1.25 (1.019-1.55) $p=0.03$, respectively), as were patients who became reinfected. The use of invasive devices was associated with a higher risk of being readmitted to the hospital (OR 3.64 (1.16-11.37), $p=0.026$). Patients who had a nosocomia infection had a greater risk of reinfection (OR 4.50 (1.32-15.33), $p=0.016$), as were patients with renal failure (OR 4.50 (1.32-15.33), $p=0.016$). The type of antibiotic that was used to treat these infections had no influence on outcome. Patients with a higher Charlson score and non-UTI infections had a higher mortality index (HR 1.416, IC 95% 1.116 - 1.797, $p = 0.004$, HR 3.805, IC 95% 1.28 - 11.27, $p = 0.016$, respectively).

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por bacterias Gram negativas, en particular la familia de las enterobacterias, son una causa frecuente de morbilidad secundaria infecciones de vías urinarias, bacteriemias, neumonías adquiridas en la comunidad, neumonías asociadas a los servicios de salud, peritonitis y abscesos intraabdominales. Las beta-lactamasas son el principal mecanismo de defensa de estas bacterias en contra de los antibióticos más frecuentemente usados para su tratamiento: los beta-lactámicos, que incluye a fármacos como las penicilinas y cefalosporinas. En las últimas 4 décadas ha existido una presión selectiva en los microorganismos Gram negativos secundaria al uso excesivo de cefalosporinas.¹ En diversos estudios se ha encontrado una asociación entre las infecciones por BLEEs y un mal pronóstico. Además, la identificación de estas enzimas no se realiza de forma rutinaria en muchos laboratorios de microbiología, por lo cual su prevalencia podría estar subestimada.²

Las beta-lactamasas de espectro extendido

Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) son enzimas inactivan a los antibióticos con anillo beta-lactámico y confieren resistencia a la gran mayoría de estos antibióticos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, por lo cual el tratamiento antimicrobiano de primera elección actualmente recomendado en estas infecciones es con carbapenémicos. Las beta-lactamasas de espectro amplio implican resistencia a las bencilpenicilinas (penicilina G), aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina) y cefalosporinas de espectro reducido (cefazolina, cefalotina, cefamandol y cefuroxima). Las beta-lactamasas de espectro extendido confieren grados variables de resistencia a

las oximino-cefalosporinas (cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima y ceftriaxona), monobactámicos (aztreonam) e inhibidores de beta-lactamasa (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam). Además, en estudios *in vitro* muestran grados variables de actividad en contra de la cefalosporina de cuarta generación como el cefepime y de las combinaciones de beta-lactámico con inhibidor de beta-lactamasa, por ejemplo, amoxicilina-clavulanato o piperacilina-tazobactam.³ Una sola bacteria es capaz de producir más de una BLEE. Además, resulta alarmante que existe una alta proporción de resistencia cruzada a antibióticos no beta-lactámicos, tales como quinolonas, aminoglucósidos y sulfas. Dicha capacidad está codificada en los mismos plásmidos, lo cual facilita su transmisión entre bacterias.^{1,4}

La primera BLEE codificada en un plásmido en bacterias Gram negativas fue descubierta en Grecia en la década de los sesentas. Se le nombró TEM-1 con base en el nombre del primer paciente en el que fue aislada - Temoniera. Posteriormente se fueron descubriendo más enzimas de este grupo a las cuales se nombró TEM-2 y así subsecuentemente. Estas dos enzimas son las BLEEs mediadas por plásmidos más frecuentes en bacterias Gram negativas, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Morganella sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Burkholderia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Salmonella sp.*, *Serratia sp.*, *Shigella sp.* y *Neisseria gonorrhoeae*. Las BLEEs de la familia TEM hidrolizan a las cefalosporinas de espectro restringido, tales como cefalotina o cefazolina. Sin embargo, no son capaces de inactivar cefalosporinas de tercera y cuarta generación, tales como cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y cefepime. Las BLEEs de la familia SHV (con grupos sulfhidrilo) tienen una actividad similar. Poco tiempo después de que inició el uso de la cefotaxima en Europa, en Alemania se aislaron cepas de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. La

enzima pertenecía a la familia SHV y se nombró SHV-2. También fueron aisladas en Francia en 1984 y Estados Unidos en 1988.

La familia de las BLEEs es heterogénea y éstas se clasifican según su espectro y estructura. Las diferencias entre aquellas pertenecientes al grupo de las SHV y TEM se deben a sustitución de aminoácidos. La familia CTX-M se origina de la adquisición de plásmidos con información para producir BLEEs originalmente codificadas en cromosomas. Existen más de 200 variedades de BLEEs reportadas, siendo el grupo de las TEM el más abundante con más de 140 subtipos descritos, seguido del SHV con más de 60 variedades y el CTX-M con más de 40 reportadas. Los descubrimientos de nuevas BLEEs se publican en internet de forma rutinaria para vigilancia.⁵

La actividad de las BLEEs en contra de los oximino-beta lactámicos es variable, sin embargo no incluye a las cefamicinas (cefóxitin, cefotetan y cefmetazol) ni a los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem). Generalmente son susceptibles a los inhibidores de beta-lactamasas, tales como clavulanato, sulbactam y tazobactam. En el laboratorio de microbiología es de crucial importancia identificar oportunamente estas enzimas con el fin de guiar el tratamiento adecuado de forma oportuna. Se recomienda utilizar como punto de corte para escrutinio en busca de BLEEs una concentración mínima inhibitoria (MIC) mayor a 2 mg/mL para los siguientes antibióticos: cefpodoxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima o aztreonam. Posteriormente se deberá hacer una prueba confirmatoria en la cual se documente mayor susceptibilidad a la cefotaxima o ceftazidima en la presencia de ácido clavulánico (prueba del doble disco o E-Test).⁶

Variedades de beta-lactamasas de espectro extendido ^{3,6}

Beta-lactamasas TEM

Las beta-lactamasas tipo TEM se producen cuando ocurren sustituciones de aminoácidos cerca del sitio activo de la enzima, lo cual cambia su configuración y permite el acceso de los oximino-betalactámicos. Las sustituciones en las posiciones 104, 164, 239 y 240 ocasionan el fenotipo BLEE. Las BLEEs con el mayor espectro generalmente tienen más cambios. Se han descrito más de 160 BLEEs tipo TEM. Algunas de éstas inclusive son resistentes a los beta-lactámicos con inhibidores.

Beta-lactamasas SHV

Las BLEEs de esta familia también tienen sustituciones de aminoácidos alrededor del sitio activo de la enzima. Las más comunes ocurren en las posiciones 238 y 240. Se han descrito más de 100 variedades de SHV. Estas enzimas se distribuyen de forma mundial y son las que predominan en Estados Unidos. Las más comunes son SHV-5 y SHV-12.

Beta-lactamasas CTX-M

Estas enzimas se nombraron así debido a su mayor actividad en contra de la cefotaxima, en comparación con otros sustratos oximino-beta lactámicos. Se adquieren a través de adquisición de información genética proveniente de los cromosomas de la especie *Kluyvera*. La información se transfiere a plásmidos y así las bacterias que los adquieren son capaces de producir estas beta-lactamasas. Se han descrito más de 60

tipos de beta-lactamasas CTX-M. Posteriormente se han descubierto algunas con mayor actividad contra ceftazidima. Se encuentran en enterobacterias, son las BLEEs más frecuentes en todo el mundo y su prevalencia va en aumento.

Beta-lactamasas OXA

Estas enzimas se encuentran codificadas en plásmidos y son capaces de hidrolizar la oxacilina y otras penicilinas con actividad anti-estafilococo. Se han encontrado principalmente en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. También se han descrito beta-lactamasas OXA capaces de inactivar a los carbapenémicos, lo cual resulta alarmante debido a que estos fármacos son el tratamiento de elección para las bacterias productoras de BLEE.

Otras beta-lactamasas

Se han descrito muchas otras familias de BLEEs, las cuales son menos frecuentes y se distribuyen en sitios geográficos limitados. Algunas de éstas son PER-1, VEB-1, GES-1 y 2. Predominan en *Pseudomonas aeruginosa* y confieren resistencia a los beta-lactámicos con actividad anti-pseudomonas y a los monobactámicos. Otras BLEEs poco frecuentes que se han encontrado en enterobacterias son BES, SFO y TLA.

Epidemiología

El surgimiento de resistencia antimicrobiana es un problema de importancia creciente que requiere de atención inmediata.^{7,8} Desde su primera descripción, la aparición de estas infecciones se fue diseminando por todo el mundo. En los setentas se describieron las BLEEs en Grecia, en 1983 se documentaron los primeros casos en Alemania, en 1989 en Estados Unidos⁹ y en 1990 se detectó el primer caso de infección por enterobacterias BLEE en México¹⁰. En 1998 se realizó un estudio en el cual se demostró una alta prevalencia de producción de BLEEs en cultivos positivos para enterobacterias: 15.3% para *Escherichia coli* y 28.8% para *Klebsiella pneumoniae*.¹¹

El aumento en la incidencia de estas infecciones ha cobrado gran importancia en Latinoamérica. En un estudio parte del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY que valoró 4600 cultivos positivos para *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE de 1997 a 1999, la mayor proporción de cepas BLEE se encontró en esta región (45%), siendo menor en el Pacífico Occidental (25%), Europa (23%) y Estados Unidos (7.6%). En cultivos para *Escherichia coli* se observó nuevamente una mayor proporción de cepas BLEE en Latinoamérica en comparación con otras regiones (8.5% vs. 7.9%, 5.3% y 3.3%, respectivamente).^{1,12}

Se han reportado cepas de enterobacterias productoras de BLEEs tanto en aislamientos de pacientes hospitalizados como en ambulatorios. En un estudio prospectivo multicéntrico realizado entre 1996 y 1997 que evaluó a 455 casos de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*, 19% de las infecciones fueron por organismos productores de BLEE. La proporción fue mayor en las infecciones nosocomiales (31%), particularmente aquellas ocurridas en la unidad de terapia intensiva (43%). La incidencia de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas en las unidades de terapia intensiva de Estados Unidos aumentó un 47% de 1998 al 2002.⁶ Las infecciones

intrahospitalarias tienen a ocurrir en forma de brotes. Éstos ocurren de forma endémica o epidémica y se pueden ser mono o policlonales en relación a la transmisión de un plásmido que codifica una BLEE.⁸

De todas las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* que ocurren en la UTI, en el 3.6% de los casos se trataba de organismos BLEE en 1989. En 1993 esta cifra aumentó al 14.4%. En hospitales de enseñanza de tercer nivel la proporción se reportaba de hasta el 21.8% en 1996. Inclusive, se piensa que su prevalencia podría estar subestimada debido a que no todas las unidades cuentan con vigilancia microbiológica por medio de cultivos.³ En estudios realizados para escrutinio en las UTI se ha reportado un porcentaje de hasta 40% de *Klebsiella sp.* BLEE en las UTI. Esta proporción es mayor en América Latina (45.4%).¹ Otras enterobacterias BLEE se han reportado con mayor frecuencia en cultivos realizados en hospitales de Latinoamérica. La proporción de microorganismos BLEE se reportó en el año 2001 en 22.4% para *Proteus mirabilis*, 8.5% en *Escherichia coli* y 2.4% en *Salmonella spp.* Estas proporciones son mayores a las reportadas 4 años antes, ya que en *Klebsiella pneumoniae* se registró un aumento del 30 al 44% y en *Escherichia coli* del 4 al 8.5%. En el caso de abscesos intraabdominales hasta el 11.3% de los casos son por microorganismos BLEE.¹³ En el caso de bacteriemias el porcentaje de cepas productoras de BLEE dentro de Latinoamérica fue entre en 4.5% identificado en Uruguay, 12% en Chile y México para *Escherichia coli*. En el caso de *Klebsiella pneumoniae* el porcentaje en México fue del 31% y 56.6% en Brazil. En estudios que han buscado identificar las BLEE se ha visto que las familias más frecuentemente encontradas en Latinoamérica son SHV y CTX-M. En las tablas 1 a 4 se resumen estos resultados.

En el estudio SENTRY también se observaron altas tasas de resistencia antimicrobiana cruzada a otros antibióticos de uso común, tales como aminoglucósidos, trimetropim-sulfametoxazol y quinolonas. En el Pacífico Occidental y en Latinoamérica se observaron las mayores tasas de resistencia tanto para *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P.*

mirabilis y *Salmonella spp.* Estos resultados se resumen en la siguiente tabla (Ver Tabla 5).

También resulta alarmante que existe un aumento gradual en la incidencia de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en el medio extra-hospitalario.^{7,14,15,16} Cada vez es más frecuente el aislamiento de *Escherichia coli* BLEE en urocultivos de pacientes ambulatorios.^{15,17,18} También se ha reportado esta tendencia en el caso de infecciones gastrointestinales por *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *Vibrio cholerae*. En estudios realizados en población pediátrica se ha visto un aumento en el número de casos de sepsis neonatal por organismos productores de BLEE adquiridos en la comunidad.¹⁹ El aumento de estos casos tiene implicaciones económicas importantes, debido al incremento que implican en gastos para su diagnóstico y tratamiento.^{14,16}

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ) en el año 2004 se estudiaron a 254 casos y se reportó que el 12.9% de los aislamientos de enterobacterias fueron por microorganismos productores de BLEE²⁰, con las siguientes frecuencias: *Acinetobacter sp.* 22%, *Citrobacter freundii* 20.8%, *Klebsiella pneumoniae* 10.7%, *Enterobacter sp.* 9.9%. En este estudio no se incluyeron infecciones por *Escherichia coli*. Los sitios de aislamiento fueron: respiratorio 16%, hemocultivos 15.2% y abscesos intraabdominales 6.6%. En el 2005 se analizaron los resultados de hemocultivos positivos para microorganismos Gram negativos.²¹ De los 58 casos, 41.6% se trataba de bacterias resistentes a cefalosporinas y 30% productoras de BLEE. En el caso de 27 bacteriemias por *Escherichia coli* el 48% eran bacterias BLEE, 11.1% resistentes a piperacilina/tazobactam y 55% resistentes a quinolonas. Se han reportado una tasa de resistencia cruzada a quinolonas de hasta el 93.4% en enterobacterias BLEE. En el caso de bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* un análisis de 121 casos diagnosticados entre 1993 y el 2002 reportó que el 14% era por bacterias productoras de

BLEE. En este hospital se encontró que la tasa de bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* resultó menor a lo reportado en la literatura.

Factores de riesgo para la adquisición de infecciones por beta-lactamasas de espectro extendido

Los factores de riesgo más frecuentemente identificados para colonización e infección por organismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido son: tiempo de estancia intrahospitalaria, estancia en la unidad de terapia intensiva, estancia en asilos, presencia de catéteres intravasculares o urinarios, presencia de sondas de alimentación vía gastrostomía o yeyunostomía, uso de ventilación mecánica, hemodiálisis, uso previo de antibióticos, inmunosupresión, severidad de la enfermedad y comorbilidades.^{9,22,23,24} La colonización del equipo médico (gel de ultrasonido, termómetros, broncoscopios, jabón, etc.) y del tubo digestivo de los pacientes hospitalizados es uno de los mecanismos principales que favorece la transmisión intrahospitalaria.²⁵ El uso de antibióticos del grupo de las quinolonas o los oximino beta-lactámicos favorece el desarrollo de infecciones por organismos productores de BLEE. En algunos estudios se ha observado que el uso de beta-lactámicos combinados con inhibidores de beta-lactamasas podría prevenir su desarrollo.^{8,26,27}

El aumento en el número de casos de infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs en el medio extrahospitalario se ha asociado a una alta tasa de colonización gastrointestinal en la comunidad, abuso de antibióticos disponibles sin prescripción médica y uso de antibióticos en el ganado. Se ven de forma más frecuente en pacientes mayores de 60 años, sexo masculino, pacientes con diabetes u otras enfermedades crónico-degenerativas, hospitalizaciones en los últimos 3 meses, uso de antibióticos en los últimos 3 meses (cefalosporinas o quinolonas) o infecciones previas por *Klebsiella*

pneumoniae. ^{28,29,30} En la tabla 6 se resumen los factores de riesgo más frecuentemente reportados en la literatura para la adquisición de enterobacterias productoras de BLEE.

Índices de comorbilidad

La presencia de comorbilidades es uno de los factores de riesgo que contribuyen a la colonización e infección por bacterias multidrogoresistentes. ²² En estudios que buscan investigar el impacto de las infecciones en el pronóstico de los pacientes es crucial cuantificar la comorbilidad, ya que puede ser un factor confusor cuya omisión podría tener como consecuencia que se atribuyera un mayor impacto a la mortalidad a las infecciones por bacterias multirresistentes. Se han diseñado diversos índices de comorbilidad que buscan clasificar y estratificar a los pacientes según la coexistencia de patologías y la gravedad de éstas. Existen diversos índices que han sido validados en varias poblaciones. Algunos de los más usados son el índice de Charlson y el índice de enfermedades crónicas. El índice de Charlson ³¹ (ver Tabla 7) se diseñó como un indicador de riesgo de mortalidad a 1 año en pacientes hospitalizados. En un estudio realizado en el 2005 ³² se validó este índice en pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus sp.* resistentes a vancomicina) demostrando que su aplicación es útil en la evaluación de estos pacientes.

Desenlaces clínicos de las infecciones por beta-lactamasas de espectro extendido

Diversos estudios que han estudiado los desenlaces clínicos de pacientes que adquieren infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs han demostrado una tendencia hacia una mayor mortalidad, mayor estancia intrahospitalaria, mayores costos y menores tasas de respuesta clínica y microbiológica.^{26,33} Los factores de riesgo que se han asociado a mayor mortalidad son: mayor estancia intrahospitalaria, malignidad, presencia de dispositivos invasivos, mayor puntaje en la escala de APACHE, infecciones no urinarias, tratamiento empírico inadecuado y retraso en el inicio de tratamiento antibiótico adecuado. Se ha observado mayor riesgo de mortalidad por no recibir tratamiento antibiótico empírico adecuado en los pacientes con infecciones no urinarias (neumonías, bacteriemias, peritonitis, etc), siendo el aumento de mortalidad hasta 10 veces mayor si el antibiótico apropiado no se inicia en las primeras 48 horas.^{23,34} También se ha encontrado una mortalidad en estas infecciones de hasta el 64% en pacientes que no reciben tratamiento antimicrobiano definitivo adecuado, en comparación con 3.7% de los que reciben carbapenémicos. Los pacientes con estas infecciones que reciben tratamiento con cefalosporinas o beta-lactámicos combinados con inhibidor de beta-lactamasa tales como piperacilina-tazobactam tienen una mortalidad de hasta el 44%.

En el 2005 se publicó un estudio que valoró una cohorte de pacientes con infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs entre 1997 y 2002. El 17% de los pacientes fallecieron durante la estancia intrahospitalaria al momento del diagnóstico de la infección. Los pacientes que tuvieron un retraso en el inicio de un antibiótico apropiado tuvieron mayor mortalidad intrahospitalaria.²³ Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias entre los grupos que reciben tratamientos empíricos apropiados vs. otros antibióticos.^{35,36,37} Entre los años 1994 y 1996 se estudió a pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae*. Se observó que aquellos pacientes con una

infección por *Klebsiella* productora de BLEEs tenían un aumento de mortalidad del 26 al 32%.³⁸ Sin embargo, al ajustar la tasa de mortalidad al tiempo de estancia intrahospitalaria y la comorbilidad medida por el índice SAPS, no se encontraron diferencias significativas. En el año 2001 se realizó un estudio de casos y controles incluyendo a infecciones por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.⁹ Se observó una tasa de respuesta completa a la infección del 48.5% en infecciones por *E. coli* vs. 74.2% en *Klebsiella sp*, con porcentajes de mortalidad de 15.2 y 9.1% respectivamente y con diferencias significativas al comparar con el grupo de pacientes con infecciones por gérmenes no productores de BLEEs. La mortalidad a 14 días aumenta en aquellos pacientes que no reciben tratamiento con carbapenémicos, en pacientes con inmunosupresión o en los que los que presentan con choque séptico.³⁹ De ahí la importancia de identificar oportunamente el sitio de infección e iniciar el tratamiento antibiótico empírico adecuado, ya que no hacerlo eleva el riesgo de mortalidad.^{34,37} En un estudio realizado en el 2005³⁵ se estudiaron casos de bacteriemia por *Escherichia coli* productora de BLEEs. Se encontró una tasa de mortalidad a 30 días del 26.4%. Sin embargo, no se han estudiado a mayor plazo estos pacientes. En un estudio publicado en el 2006 como parte de los resultados del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY se estudiaron 175 casos de aislamientos para enterobacterias, de los cuales 77% eran gérmenes productores de BLEEs. No se observaron diferencias significativas en la tasa de falla al tratamiento (83 vs 80%) ni en el riesgo de mortalidad.²² Existen resultados distintos en cuanto a si la infección por gérmenes productores de BLEEs confieren mayor riesgo de falla al tratamiento o muerte. En un estudio publicado por Kang y cols. en el 2004 se observaron menores tasas de respuesta microbiológica completa y mayor proporción de falla al tratamiento en el grupo infectado por bacterias BLEEs en el medio intrahospitalario. Nuevamente, no se observó un aumento en la mortalidad a 30 días (30 vs. 28.3%³⁶, al igual a lo observado en un estudio de bacteriemias intrahospitalarias por

Klebsiella pneumoniae publicado en el 2001.⁴⁰ En el 2007 se publicó un estudio que comparó la tasa de mortalidad de los pacientes con bacteriemias por *E. coli*. Aquellos que tenían bacteriemia por *E. coli* productora de BLEEs en comparación con *E. coli* no productora de BLEEs tuvieron una mayor mortalidad con porcentajes de 60.8 y 23.7%, respectivamente (OR 3.57).⁴¹ En un estudio realizado en población pediátrica en pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatales no se encontraron diferencias significativas en mortalidad entre pacientes que adquirieron infecciones por gérmenes productores de BLEEs o en pacientes que recibieron o no tratamiento con carbapenémicos.³⁶ En resumen, aún se desconoce si en realidad las infecciones por bacterias productoras de BLEE tiene desenlace clínico evidente o los aumentos en costos y mortalidad previamente encontrados son efecto de factores confusores.^{8,42}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por gérmenes Gram negativos productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) son un problema creciente de salud en el medio intra- y extrahospitalario. Es fundamental conocer los desenlaces clínicos así como el pronóstico y evolución a mediano plazo que resultan de la infecciones por estos microorganismos, sin embargo existe poca información al respecto en la literatura internacional y local. Se deben de identificar los factores de riesgo para presentar desenlaces adversos, tales como hospitalizaciones, visitas a urgencias, infecciones y muerte.

OBJETIVOS

- Evaluar la evolución a 6 meses de seguimiento posterior al diagnóstico de una infección por una bacteria productora de BLEE
- Conocer los factores de riesgo asociados a morbilidad, visitas a urgencias, hospitalizaciones y mortalidad de los pacientes que adquieren infecciones por bacterias productoras de BLEE

METODOLOGÍA:

Diseño del estudio:

- Estudio longitudinal con seguimiento a seis meses

Criterios de inclusión:

- Pacientes con expediente el Instituto con diagnóstico de infecciones por bacterias BLEE
- Cultivo (urocultivo, aspirado endotraqueal, lavado bronquioalveolar, cultivo de líquido articular, ascitis, líquido cefalorraquídeo, absceso) realizado en el INCMNSZ
- Diagnóstico entre el 1º de enero y el 15 de abril del 2008

Criterios de exclusión:

- Cultivo realizado fuera del Instituto o cuyo reporte no estuviera disponible de forma completa
- Pacientes sin expediente o que no contaran con información suficiente para llevar a cabo el cuestionario de captura de datos

Criterios de eliminación:

- Pacientes en los que no se pudiera establecer algún tipo de seguimiento completo de seis meses (expediente o telefónico)

Definición de variables

VARIABLES DEPENDIENTES:

- **Muerte:**
 - o El estado vital se valoró tras el diagnóstico de la infección (valoración basal) y mensualmente durante un periodo de 6 meses.
 - o variable categórica
- **Re-infecciones:**
 - o Se cuantificó el número de nuevas infecciones durante el periodo de seguimiento (vías urinarias, infecciones de vías respiratorias bajas, bacteriemias, peritonitis u), de forma mensual, y después se sumaron para obtener un número total de re-infecciones durante el seguimiento.
 - o variable cuantitativa discreta
- **Re-hospitalizaciones:**
 - o Se consideraron las nuevas hospitalizaciones durante el periodo de seguimiento. Los días de hospitalización fueron cuantificados, de forma mensual y, posteriormente, se estimó el número total de días durante los 6 meses (“días de hospitalización acumulados”).
 - o variable cuantitativa discreta

Variables independientes:

- **Edad:**
 - número de años cumplidos al momento de ingreso al estudio
 - variable cuantitativa discreta
- **Género:**
 - Pertenencia al sexo masculino o femenino
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Comorbilidades:**
 - **Diabetes mellitus:**
 - presencia de glucosa sérica en ayuno mayor a 126 mg/dL, glucosa sérica mayor a 200 mg/dL en cualquier momento asociada a síntomas característicos de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia) o glucosa sérica mayor a 200 mg/dL a la segunda hora después de una carga oral de glucosa de 75 g.
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
 - **Enfermedad cardiovascular:**
 - presencia de diagnóstico de hipertensión arterial (manifestada como tensión arterial mayor a 140/90 mmHg en 2 ocasiones), cardiopatía isquémica (diagnóstico previo de angina crónica estable, angina inestable o infarto miocárdico) y enfermedad vascular cerebral (diagnóstico previo de ataque isquémico transitorio, infarto cerebral o hemorragia intracerebral).
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”

- **Insuficiencia renal crónica:**
 - elevación de la cifra de creatinina mayor a 1.2 mg/dL por más de 3 meses.
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Neumopatía crónica:**
 - diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis pulmonar.
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Hepatopatía crónica:**
 - diagnóstico previo de cirrosis hepática
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Malignidad:**
 - diagnóstico de tumor sólido maligno
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Enfermedad hematológica:**
 - diagnóstico de neoplasia maligna linfoproliferativa (linfoma o leucemia)
 - variable cualitativa dicotómica con escala de medición “presente” o “ausente”

- **Inmunosupresión por enfermedad:**
 - diagnóstico previo de enfermedades asociadas a inmunosupresión, como son diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal, enfermedades reumatológicas y enfermedades malignas.
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Inmunosupresión por tratamiento:**
 - pacientes que se encontraban recibiendo fármacos inmunosupresores, tales como esteroides, azatioprina, mofetil-micofenolato, metotrexate, quimioterapia y leflunomida.
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Dispositivos invasivos:**
 - se evaluó la presencia de sondas, catéteres o drenajes al momento del diagnóstico de la infección.
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”
- **Discapacidad:**
 - presencia de incapacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria y el autocuidado de forma autónoma
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”

- **Índice de Charlson:**
 - escala que evalúa la presencia de comorbilidades y el peso de cada una de éstas
 - variable cuantitativa discreta
 - Ver Tabla 7
- **Sitio de adquisición de la infección:**
 - lugar donde se encontraba el paciente al momento de la toma del cultivo que resultó positivo para bacteria productora de BLEE
 - extra-hospitalario, urgencias, hospitalización, UTI, otro hospital
- **Sitio de la infección:**
 - sitio anatómico en donde se tomó la muestra cuyo cultivo resultó positivo para bacteria productora de BLEE. Se incluyeron urocultivos, cultivos de expectoración, aspirados endotraqueales, lavados bronquioalveolares, hemocultivos, cultivos de ascitis, cultivos de abscesos, artrocentesis.
 - variable cualitativa
- **Tipo de bacteria:**
 - bacteria identificada en el cultivo que se tomó en cuenta para el ingreso al estudio. Se incluyeron casos positivos para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*.
- **Resistencia anti-microbiana:**
 - presencia de resistencia a antibióticos (aminoglucósidos, quinolonas, nitrofurantoína, TMP/SMX, cefalosporinas, beta-lactámicos + inhibidor) según el reporte de la susceptibilidad antimicrobiana de cada cultivo
 - variable categórica

- **Gravedad de la infección:**
 - grado de respuesta inflamatoria como respuesta a la infección, manifestado como sepsis, sepsis grave, choque séptico, necesidad de traslado a terapia intensiva, muerte o curación.
 - variable categórica
- **Tratamiento antibiótico inicial:**
 - fármaco antibiótico iniciado de forma empírica al momento del diagnóstico de la infección
 - variable categórica
- **Tratamiento antibiótico final:**
 - fármaco antibiótico seleccionado como tratamiento definitivo al momento del reporte del cultivo con antibiograma
 - variable categórica
- **Tratamiento adecuado:**
 - presencia de antibiótico definitivo adecuado según los patrones de sensibilidad del antibiograma de cada cultivo. Se consideró adecuado aquel antibiótico para el cual la bacteria causante de la infección era sensible.
 - variable cualitativa discreta con escala de medición “presente” o “ausente”

Consideraciones éticas:

Según lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de “Investigación para la Salud”, este protocolo para tesis de especialidad recae en el Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, “investigación sin riesgo” por lo que no requiere de un nuevo consentimiento informado. De esta forma, debido al anonimato de la información clínica y la ausencia de alguna intervención experimental, este estudio tampoco requiere de la consideración del comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Además, cumple con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 (Principios éticos aplicables a las investigaciones médicas en sujetos humanos) y su revisión en 2004.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas fueron expresadas por medio de porcentajes y las variables continuas se describieron usando la media, mediana y desviación estándar, según su distribución. Se realizó la prueba de chi-cuadrada para comparar variables cualitativas. para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según estaba indicado. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney-Wilcoxon para comparar variables cuantitativas. El análisis de sobrevida se realizó por medio del método de Kaplan-Meier. Las diferencias en la sobrevida se evaluaron usando la prueba de log-rank. Se utilizó una p menor a 0.05 como límite de significancia estadística. Para la realización de la base de datos y el análisis estadístico se utilizó el software PASW (SPSS) versión 18.0.

RESULTADOS

Se estudió a un total de 71 pacientes entre enero y abril del 2008, siendo 44 de ellos mujeres (62%) y 27 hombres (38%). La mediana de edad fue de 58 años (19 a 84). La mayoría de los pacientes adquirió la infección en su domicilio (n = 41, 71.8%), 3 infecciones se diagnosticaron en la UTI (4.2%), 14 infecciones ocurrieron en pacientes hospitalizados en los pisos de medicina interna (19.7%) y 3 pacientes provenían de otro hospital (4.2%).

Las comorbilidades que presentaron los pacientes fueron las siguientes: enfermedad cardiovascular (hipertensión, enfermedad vascular cerebral o cardiopatía) en 39 pacientes (54.9%), diabetes mellitus en 34 pacientes (47.9%), insuficiencia renal en 20 pacientes (28.2%), enfermedad maligna en 17 pacientes (23.9%), cirugía en 17 pacientes (23.9%), hepatopatía crónica en 14 pacientes (19.7%), neumopatía crónica en 8 pacientes (11.3%), urolitiasis en 11 pacientes (15.5%), enfermedad hematológica en 5 pacientes (7%). Se valoró la presencia de discapacidad, encontrándola en 13 pacientes (18.3%). Un total de 48 pacientes (67.6%) padecían alguna enfermedad considerada como factor de riesgo para inmunosupresión, tales como diabetes mellitus, cirrosis hepática, cáncer, insuficiencia renal, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. Además, 19 pacientes se encontraban recibiendo algún tipo de tratamiento inmunosupresor (26.8%). Estos resultados se muestran en la gráfica 1. En promedio, los pacientes de este grupo tuvieron 3.45 comorbilidades. Posteriormente se calculó el índice de Charlson para cada paciente. El rango de puntos obtenidos en esta escala fue de 0 a 9 con un promedio de 3.4 puntos.

En cuanto a los dispositivos invasivos éstos se usaron en 28 pacientes (39.4%), siendo los más frecuentes sondas urinarias (27 casos, 38.7%), catéteres venosos centrales (16 casos, 22.5%), drenajes (11 casos, 15.5%), tubo endotraqueal (6 casos,

8.5%), nefrostomías (5 casos, 7%), traqueostomía (2 casos, 2.8%) y catéter doble J (1 caso, 1.4%).

La mayoría de las infecciones fueron por *Escherichia coli* (68 casos, 95.8%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (2 casos, 2.8%) y sólo un caso fue por *Proteus mirabilis* (1.4%). Gran parte de las infecciones fueron infecciones de vías urinarias (IVU) con 46 casos que representan 64.8%, seguido de aislamientos en vías respiratorias bajas con ocho casos (11.3%), infecciones de heridas (3 casos, 4.2%), abscesos intraabdominales (1 caso, 1.4%) y aislamientos en otros sitios (líquido articular, ascitis) en 7 casos (9.9%). En cuanto a la gravedad de la presentación de la infección, cinco pacientes tuvieron sepsis grave (7%), nueve tuvieron choque séptico (12.7%) y dos fallecieron en el episodio inicial (2.8%). Dentro del primer mes de internamiento o visita al hospital en el que se documentó la infección 56 pacientes (78.9%) fueron dados de alta, seis adquirieron nuevas infecciones (8.5%), tres fueron trasladados a la unidad de terapia intensiva (4.2%) y cinco fallecieron (7%).

Uso de antibióticos

Se estudió el tipo de antibiótico usado de forma tanto inicial (empírica) como definitiva (después de recabar el resultado del cultivo y perfil de susceptibilidad antimicrobiana). Una importante proporción de pacientes recibió tratamiento inicial con base en cefalosporinas (33 casos, 46.5%). Sólo cinco pacientes (7%) recibieron de manera inicial un carbapenemo y el resto recibieron tratamiento con quinolonas (4 pacientes, 5.6%), beta-lactámico con inhibidor de beta-lactamasa (8 pacientes, 11.3%), nitrofurantoína (2 pacientes, 2.8%) y trimetropim con sulfametoxazol (3 pacientes, 4.2%). En dieciséis casos (22.5%) no se encontró información sobre el tratamiento antibiótico

empírico administrado. El tiempo promedio de tratamiento antibiótico empírico fue de 5.14 días con un rango de 0 a 24.

Se analizaron los patrones de susceptibilidad a diferentes antibióticos. En cuanto a las cefalosporinas estudiadas, 29 cultivos (40.8%) fueron positivos para enterobacterias resistentes a ceftazidima, 24 (33.8%) a cefepime y 53 (74.6%) resistentes a ceftriaxona. Para otros antibióticos 5 cultivos (7%) fueron resistentes a aztreonam, 70 (98.6%) fueron resistentes a quinolonas, 38 (53.5%) a amoxicilina/clavulanato, 17 (23.9%) a piperacilina/tazobactam, 32 (45%) a trimetropim con sulfametoxazol, 7 (9,8%) a nitrofurantoína y 5 (7%) a aminoglucósidos (amikacina). No se encontraron bacterias resistentes a carbapenemos en esta muestra.

Es importante aclarar que no se valoraron los mismos antibióticos en todos los cultivos y que existen algunos para los cuales se desconoce la susceptibilidad para algunos antibióticos. Así, se desconoce la sensibilidad a ceftazidima en 42 pacientes (59.2%), a cefepime en 43 pacientes (60.6%), a amoxicilina/clavulanato en 21 pacientes (29.6%), a nitrofurantoína en 22 pacientes (31%), a piperacilina/tazobactam en 44 pacientes (62%) y a aztreonam en 66 pacientes (93%). En la gráfica 2 se muestra el número de casos en los que se encontró resistencia a diversos antibióticos.

El tratamiento antibiótico definitivo posterior a resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana fue el siguiente: 31 pacientes (43.7%) recibieron tratamiento con carbapenemo, 7 pacientes (7%) con beta-lactámico con inhibidor de beta-lactamasa, 4 pacientes (5.6%) con trimetropim-sulfametoxazol, 3 pacientes (4.2%) con nitrofurantoína y 2 pacientes (2.8%) con cefalosporinas. En 17 casos (23.9%) no se registró en el expediente si el paciente recibió antibiótico. Estos resultados se muestran en la gráfica 3. El tiempo promedio de tratamiento antibiótico definitivo fue de 10 días con un rango de 0 a 24. Al comparar los resultados del antibiograma con el tratamiento

definitivo se observó que sólo 39 pacientes (54.9%) recibieron tratamiento antibiótico adecuado.

Todos los pacientes evaluados tuvieron seguimiento completo a 6 meses por medio de revisión de expediente y llamadas telefónicas en el caso de pacientes que habían dejado de acudir al Instituto (3 casos), por lo cual no se eliminó ningún caso. Se registraron los días de seguimiento, número de visitas a urgencias, re-infecciones y sus características, número de re-hospitalizaciones, días totales de hospitalización acumulados y la muerte durante el seguimiento. Se completó el seguimiento para todos los pacientes ya fuera hasta el final del estudio (6 meses) o al momento de ocurrir la muerte. En total, hubo 11,175 días de seguimiento acumulados. Durante los 6 meses de seguimiento 28 pacientes (39.4%) tuvieron visitas a urgencias con un rango de 0 a 8 visitas y un promedio de 0.99 visitas. De los 71 pacientes, 47 (66.2%) se rehospitalizaron con un rango de días de hospitalización de 0 a 95 días y un promedio de 18.51 días de hospitalización en este grupo. De los 71 pacientes que se incluyeron al inicio del estudio, 70 (98.6%) estaban vivos al primer mes de seguimiento, 66 (93%) en el segundo mes (93%), 65 (91.5%) al tercer mes , 63 (88.7%) el cuarto mes , 59 (83.1%) al quinto mes y 58 (81.7%) al final del seguimiento (Ver Gráfica 4). En promedio, esta población vivió 155.28 días durante el seguimiento con un rango de 5 a 180 días de supervivencia después de la infección basal que fue motivo de ingreso al estudio. Fueron 15 pacientes los que murieron durante el seguimiento (21.1%). (Ver Gráfica 4)

Visitas a urgencias

Al buscar las variables asociadas a mayor probabilidad de acudir a urgencias se estudiaron las diferencias en el género, la presencia de infecciones nosocomiales, enfermedades comórbidas (diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, neumopatía

crónica, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, enfermedad hematológica, enfermedad maligna, inmunosupresión, discapacidad, urolitiasis, cirugía), presencia de dispositivos invasivos, infecciones por bacterias diferentes a *Escherichia coli*, infecciones extra-uritarias, tratamiento empírico con carbapenemo, tratamiento empírico adecuado o inadecuado, edad, mayores comorbilidades, mayor puntaje en el índice de Charlson y más días de seguimiento. Únicamente el mayor número de co-morbilidades y mayor puntaje en la escala de Charlson se asociaron con mayor número de visitas a urgencias ($p = 0.018$ y 0.019 respectivamente). El resto de las variables no tuvieron asociación significativa. A partir del análisis univariado, aquellas variables que mostraron un valor de p menor a 0.05 o tendencia hacia una asociación estadística ($p < 0.250$) referente a las visitas a urgencias, hospitalizaciones o reinfecciones se incluyeron en el análisis por regresión logística. En este análisis, la presencia de mayor número de comorbilidades mostró un riesgo 1.49 veces mayor para visitar urgencias (IC 95% 1.04 - 2.16, $p = 0.030$), así como un mayor puntaje en Índice de Charlson (OR 1.499, IC 95% 1.04 - 2.16, $p = 0.030$). Estos resultados se muestran en las tablas 8 y 9.

Hospitalizaciones

Posteriormente se estudiaron las mismas variables en cuanto a su asociación con requerimiento de hospitalización. Se encontró que los pacientes que habían adquirido la infección por microorganismo productor de BLEE en el hospital tenían mayor probabilidad de re-hospitalizarse ($p < 0.0001$). De los pacientes portadores de dispositivos invasivos 48.9% se hospitalizaron, vs. sólo 20.8% de los pacientes que no los tenían ($p = 0.022$); Todos los pacientes con infecciones extra-uritarias se re-hospitalizaron, vs. sólo 46.3% de los pacientes con infección de vías urinarias ($p < 0.001$). Se encontraron diferencias significativas en cuanto al uso de carbapenemos. Aquellos pacientes que recibieron

tratamiento empírico con estos medicamentos tuvieron una menor probabilidad de re-hospitalizarse (76.6% vs. 58.3%, $p = 0.010$). Los pacientes que se re-hospitalizaron tuvieron menos días de seguimiento debido a diferencias en la sobrevida, ya que tuvieron un promedio de 148.3 \pm 58.6 días vivos vs. 175.2 \pm 23.5 en el resto de los pacientes (diferencia 26.9 días, $p = 0.019$). No se encontraron diferencias significativas para el resto de las variables. En el análisis por regresión logística únicamente la presencia de dispositivos invasivos conservó la asociación estadística (OR 3.64, IC 95% 1.166 - 11.37, $p = 0.026$). Estos resultados se presentan en las tablas 8 y 10.

Re-infecciones

Cuarenta pacientes presentaron una re-infección (56.3%) con un rango de 0 a 9 y un promedio de 1.32 infecciones. Ocurrieron un total de 93 re-infecciones, de las cuales 62 (66.7%) ocurrieron en los primeros 3 meses de seguimiento y 51 (54.8%) tuvieron el mismo sitio de aislamiento. De todas las re-infecciones, 21 (22.5%) se debieron a microorganismos productores de BLEE y 19 de éstas (90.5%) ocurrieron en el primer trimestre. (Ver Gráfica 5). Se adquirieron en el hospital 16 (17.2%) re-infecciones, quince de las cuales (93.75%) se diagnosticaron en el primer trimestre de seguimiento. A lo largo del seguimiento 34 re-infecciones fueron por *Escherichia coli* (36.56%), dos fueron por *Klebsiella pneumoniae* (2.15%) y tres por *Proteus mirabilis* (3.22%). En cuanto a los sitios de aislamiento, 51 casos fueron IVU (54.8%), cuatro (4.3%) fueron bacteriemias, seis (6.45%) fueron aislamientos respiratorios, cinco (5.37%) en heridas y 27 (29%) en otros sitios.

Las variables previamente comentadas se estudiaron en cuanto a la búsqueda de asociación con la presencia de re-infecciones, ya fuera por enterobacterias productoras de BLEE o bacterias sensibles. El 40% de los pacientes que adquirieron la infección basal

en el hospital tuvieron re-infecciones vs. el 12.9% de los pacientes que no se re infectaron ($p = 0.012$). La presencia de insuficiencia renal crónica también se asoció a mayor riesgo de adquirir nuevas infecciones (40% vs. 12.9%, $p = 0.012$). Aquellos pacientes con mayor número de comorbilidades y mayor puntaje en la escala de Charlson tuvieron más re infecciones. Los pacientes con re-infecciones tenían en promedio 3.85 comorbilidades y 4.20 puntos de Charlson vs. 2.93 comorbilidades y 2.45 puntos en el otro grupo ($p = 0.008$ y $p = 0.001$ respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las demás variables. En el análisis por regresión logística conservaron la asociación estadística el antecedente de infección nosocomial en la evaluación basal (OR 4.50, IC 95% 1.32 - 15.33, $p = 0.016$), insuficiencia renal (OR 4.50, IC 95% 1.32 - 15.33, $p = 0.016$), comorbilidades (OR 1.42, IC 95% 1.11 - 2.32, $p = 0.012$) y mayor puntaje en el Índice de Charlson (OR 1.42, IC 95% 1.12 - 1.80, $p = 0.004$). Estos resultados se muestran en las tablas 8 y 11.

Mortalidad

Se realizó análisis univariado por medio de tablas de 2x2 y la prueba de Chi-cuadrada para estudiar la asociación entre diversos factores y la muerte. Al analizar las comorbilidades, no se encontró mayor probabilidad de morir en aquellos pacientes que tenían diabetes, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, enfermedad hematológica, tratamiento inmunosupresor, urolitiasis o cirugía. Se encontró una mayor proporción de pacientes que fallecieron en los grupos de pacientes con neumopatía crónica (13.3% vs. 10.71%, $p = 0.776$), hepatopatía crónica (26.7% vs. 17.9%, $p = 0.446$), inmunosupresión por enfermedad (73.3% vs. 66.1%, $p = 0.594$) y discapacidad (26.7% vs. 16.1%, $p = 0.346$), sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pacientes que tenían dispositivos invasivos tuvieron una tendencia

hacia mayor mortalidad (60 vs. 33.9%, $p = 0.067$), al igual que aquellos que visitaron urgencias (46.7% vs. 37.5%, $p = 0.519$), se hospitalizaron (86.7% vs. 60.7%, $p = 0.059$) o tuvieron reinfecciones (60% vs. 55.4%, $p = 0.747$). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Ver Tabla 12)

En este análisis se encontraron con asociación estadísticamente significativa el género masculino (60 vs. 32%, $p = 0.048$) y malignidad (10 de los 17 pacientes con cáncer (66.7%) murieron durante el seguimiento en comparación con 7 de los 54 pacientes sin cáncer ($p = 0.001$)). Además, las infecciones por bacterias diferentes a *E. coli* tuvieron mayor mortalidad (2 de los 3 pacientes fallecieron, $p = 0.048$). La presencia de una infección diferente a infección de vías urinarias tuvo una mayor mortalidad (60 vs. 28.6%, $p=0.024$), con un tiempo de sobrevida promedio para ambos grupos de 136.4 vs. 168.7 días, respectivamente ($p = 0.017$)). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de inmunosupresión, discapacidad, pacientes quirúrgicos, tratamiento empírico con antibiótico no apropiado, uso de carbapenemos o edad ($p > 0.05$). Al sumar cada una de las enfermedades comórbidas de los pacientes se creó la variable "comorbilidad sumada". Un mayor puntaje en este rubro no se asoció de forma significativa a mayor mortalidad. Los pacientes que no murieron durante el seguimiento tenían un promedio de 3.41 +- 1.5 puntos vs. 3.6 +- 1.2 en los pacientes que murieron ($p = 0.846$). Sin embargo, al aplicar la escala de comorbilidad de Charlson que califica diferentes enfermedades comórbidas con un puntaje distinto según el peso de cada una de éstas al riesgo de mortalidad, se encontró que los pacientes que murieron tenían en promedio un mayor puntaje en la escala de Charlson: 5.3 puntos +- 2.5 vs. 2.93 puntos +- 2.1 ($p = 0.002$). En la tabla 12 se resumen los resultados presentados previamente.

Por medio del método de Kaplan Meier y la prueba de log rank se efectuó un análisis de sobrevida con la intención de investigar aquellos factores que se asociaran a mayor mortalidad. Se utilizó el método de regresión proporcional de Cox para obtener

razones de riesgo (HR). Se observaron claras diferencias en sobrevida en aquellos pacientes que tuvieron infecciones diferentes a las infecciones de vías urinarias con un HR de 3.28 (IC 95% 1.166 - 9.24, $p = 0.024$). Aquellos pacientes que adquirieron infecciones por bacterias diferentes a *Escherichia coli* tuvieron un riesgo de morir 5.56 veces mayor al resto de los pacientes (IC 95% 1.23 - 25.22, $p = 0.025$). Otras variables que mostraron significancia estadística fueron el puntaje en la escala de Charlson (HR 1.40, IC 95% 1-14 - 1.72, $p = 0.001$) y la presencia de malignidad (HR 8.87, IC 95% 3.0 - 26.15, $p < 0.0001$). La presencia de re-infecciones, re-hospitalizaciones, comorbilidades y edad avanzada no mostraron asociación estadísticamente significativa a mayor riesgo de mortalidad. Las visitas a urgencias tuvieron un HR de 1.32, sin embargo con una $p > 0.05$. (Ver Gráficas 5 a 13)

Posteriormente se realizó un análisis multivariado con ajuste para edad, presencia de cáncer y género. Las variables que conservaron el riesgo de asociación con muerte fueron mayor puntaje en la escala de Charlson (HR 1.416, IC 95% 1.116 - 1.797, $p = 0.004$) e infecciones extraurinarias (HR 3.805, IC 95% 1.28 - 11.27, $p = 0.016$). Al realizar este ajuste, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la presencia de infecciones por bacterias diferentes a *E. coli* (HR 2.42, IC 95% 0.465 - 12.65, $p = 0.077$).

DISCUSIÓN

Este estudio valoró los factores de riesgo asociados a un peor pronóstico en pacientes que adquieren infecciones por bacilos Gram negativos productores de BLEE. Se observó por medio de análisis multivariado con ajuste para edad, sexo y presencia de cáncer que las variables más consistentemente asociadas a un mayor riesgo de mortalidad fueron la presencia de comorbilidad estratificada por medio del índice de Charlson e infecciones extra-urinarias. Se observó una tendencia hacia mayor riesgo en aquellos pacientes que adquirieron bacterias por bacterias diferentes a *Escherichia coli*, sin embargo no resultó estadísticamente significativo. Esta observación debe de tomarse con precaución, ya que en esta muestra hubo un número muy pequeño de pacientes con infecciones diferentes a *E. coli* (3 pacientes), lo cual limita la interpretación de estos resultados.

En esta población se encontró una mortalidad del 21% a 6 meses, cifra ligeramente menor a lo publicado en otras series ^{23, 34, 35}. Sin embargo, esta cifra es considerablemente alta tomando en cuenta que la mayoría de las infecciones fueron infecciones de vías urinarias en pacientes ambulatorios, infecciones que típicamente no se han considerado graves ni suelen amenazar la vida. Esta cifra elevada de mortalidad se encuentra influenciada también por el grado de comorbilidad de nuestra población, con 3.4 puntos de Charlson en promedio en la muestra, además de la alta proporción de pacientes con algún grado de inmunosupresión (68 pacientes (95.8%), 67.6% por enfermedad y 26.8% por tratamiento).

Al igual que lo publicado previamente en la literatura, se observó que aquellos pacientes con infecciones extra-urinarias, infecciones nosocomiales o que se presentan en pacientes con dispositivos invasivos muestran un peor pronóstico, con mayor riesgo de hospitalizarse, reinfectarse y morir.

En cuanto a los tratamientos recibidos no se encontró diferencia entre los diversos desenlaces (visitas a urgencias, hospitalizaciones o muerte) entre aquellos pacientes que recibieron tratamiento empírico o definitivo adecuados. Únicamente se observó que aquellos pacientes que recibieron carbapenemo como tratamiento inicial tuvieron un menor riesgo de rehospitalizarse. Debido a la naturaleza retrolectiva del estudio no fue posible valorar de manera uniforme si hubo un retraso en el tiempo de administración de tratamiento antibiótico empírico o definitivo. Hubo una gran variabilidad entre el reporte de resistencia antimicrobiana a diferentes antibióticos en los distintos cultivos. A pesar de esta limitante, se encontró una alta tasa de resistencia a quinolonas (98.6%) y a trimetropim con sulfametoxazol (45%). Hubo una menor tasa de resistencia a beta-lactámico acompañado de inhibidor de beta-lactamasa (23.9%) y a nitrofurantoína (9.8%). A pesar de los resultados del cultivo con antibiograma, 45% de los pacientes recibieron tratamiento considerado inadecuado según el patrón de susceptibilidad y 2.8% continuaron recibiendo tratamiento con cefalosporinas. Hubo una tasa muy baja de uso de carbapenémicos de forma inicial (7%). Sin embargo, estos resultados no se asociaron a mayor riesgo en ninguno de los tres desenlaces clínicos estudiados.

La resistencia antimicrobiana podría estar sobreestimada en este grupo, ya que son sólo un tipo de pacientes seleccionados a los cuales se les realiza cultivos en el caso de infecciones de vías urinarias. Son aquellos pacientes de mayor riesgo, con infecciones de repetición o con pobre respuesta al tratamiento los que se seleccionan para hacer urocultivo, lo cual podría resultar en una mayor posibilidad de hallar bacterias productoras de BLEE ¹⁸. Una manera de minimizar este sesgo sería contar con un grupo control o por medio de la realización de urocultivo de forma generalizada, sin embargo esto se encuentra fuera de las capacidades de este estudio. Otras limitantes identificadas en el estudio es que no se registró la diferencia entre las infecciones de vías urinarias y la bacteriuria asintomática en pacientes ambulatorios. En este grupo de pacientes la

indicación de tratamiento se basa en criterios muy distintos a otros pacientes y quizá comprenden una alta proporción de los pacientes en los cuales no se registró el tratamiento indicado. Sin embargo, el que exista una alta proporción de pacientes con bacteriuria asintomática probablemente minimizaría los riesgos de los desenlaces clínicos estudiados con una menor tasa de mortalidad, reinfecciones, visitas a urgencias u hospitalizaciones, a pesar de lo cual se encontraron cifras significativas en estos rubros. La falta de diferenciación entre los casos de IVU y los casos de bacteriuria asintomática quizá podría explicar el que no se hayan encontrado diferencias en cuanto a los diferentes desenlaces estudiados en función del tipo de tratamiento antibiótico administrado.

La cuantificación y estratificación de los índices de comorbilidad es un tema que ha provocado discusión en cuanto a su aplicabilidad en diferentes contextos clínicos. En este estudio se utilizó el índice de Charlson por ser un índice que se encuentra validado para el estudio de pacientes con infecciones por gérmenes resistentes a antibióticos ^{31,32}. De forma consistente se observó que un mayor puntaje en esta escala se asoció de manera estadísticamente significativa al riesgo de visitar urgencias, hospitalizarse, presentar reinfecciones o morir. De tal forma, a pesar de las limitaciones que se han planteado a este índice, éste resultó útil para el estudio de esta población.

El presentar más visitas a urgencias, acumular días de hospitalización o reinfecciones no se asoció a mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, implica un mayor costo al sistema de salud. De igual manera, el uso oportuno de tratamiento con carbapenemo en pacientes con factores de riesgo para infecciones por bacterias de productoras de BLEE o que hayan tenido aislamientos previos con estos patógenos disminuye el riesgo de re-infecciones y re-hospitalizaciones, lo cual podría reducir los costos.

Quizá la mayor limitación a este estudio es la falta de un grupo control con el cual comparar los diferentes resultados obtenidos. En estudios posteriores se deberá incluir

este grupo en el diseño con el fin de encontrar mayores diferencias entre grupos de pacientes con infecciones por gérmenes sensibles y así poder identificar más factores asociados a riesgo por infecciones por bacterias resistentes.

CONCLUSIONES

En esta población se encontró una mortalidad considerable en pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE. La presencia de comorbilidades se asoció a mayor riesgo de visitar urgencias. Las comorbilidades, insuficiencia renal y la presencia de dispositivos invasivos e infecciones nosocomiales se asociaron a mayor riesgo de presentar nuevas infecciones. En este estudio no se observaron diferencias significativas en el pronóstico según el tipo de antibiótico administrado. Sin embargo, el uso oportuno de tratamiento antibiótico con carbapenemos podría disminuir el riesgo de recurrencia de las infecciones y hospitalizaciones posteriores. En pacientes con infecciones de vías urinarias con factores de riesgo para adquirir bacterias BLEE se deberá considerar utilizar antibióticos con cobertura para bacterias productoras de BLEE de forma inicial, en especial en pacientes con infecciones no urinarias que han demostrado tener un mayor riesgo de mortalidad.

ANEXOS

Tablas

TABLA 1. PROPORCIÓN DE CULTIVOS POSITIVOS PARA BACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE EN DIFERENTES REGIONES DEL MUNDO (1)					
Bacteria	Latinoamérica	Pacífico Occidental	Europa	EUA	Canadá
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45%	25%	23%	7.6%	4.9%
<i>Escherichia coli</i>	8.5%	7.9%	5.3%	3.3%	4.2%

*modificado de Winokur, CID 2001

TABLA 2. PORCENTAJE DE ENTEROBACTERIAS BLEE EN EL PROGRAMA SENTRY IDENTIFICADAS EN LATINOAMÉRICA ENTRE 1997 Y 1999 (1)					
Bacteria	Bacteriemia (n = 5295)	Neumonía nosocomial (n = 1914)	Inf. tejidos blandos (n = 1353)	IVU (n = 1430)	TOTAL (n = 9992)
<i>K. pneumoniae</i>	8.9	9.4	5.8	10.3	8.8
<i>E. coli</i>	17.1	4.4	3.4	56.0	20.1
<i>P. mirabilis</i>	1.1	1.1	3.0	5.1	1.9
<i>Salmonella spp.</i>	2.0	0.1	0.3	0.3	1.2

* modificado de Winokur, CID, 2001

TABLA 3. PREVALENCIA DE CEPAS PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN LATINOAMÉRICA, 1997 (12)		
Sitio infección	% BLEE (BLEE/total)	% BLEE (BLEE/total)
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Bacteriemia	8.9% (25/281)	44.4% (74/169)
Neumonía	30.3% (10/33)	38.6% (22/57)
IVU	8.1% (20/246)	37.7% (23/60)
Heridas	15.0% (9/60)	43.6% (17/39)
TOTAL	10.3% (64/620)	41.8% (136/325)

* modificado de Guzmán, 2000.

TABLA 4. PORCENTAJE DE ORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LATINOAMÉRICA ENTRE 1997 Y 1999 (1)				
Bacteria	N (%) de aislamientos con fenotipo BLEE			
	Resistencia 3 antibióticos	Resistencia ceftazidima	Resistencia ceftriaxona	Resistencia aztreonam
<i>K. pneumoniae</i> (n = 897)	407 (45.4)	397 (97.5)	385 (94.6)	371 (91.2)
<i>E. coli</i> (n = 2026)	173 (8.5)	164 (94.8)	146 (84.4)	157 (90.8)
<i>P. mirabilis</i> (n = 196)	44 (22.4)	26 (59.1)	39 (88.6)	28 (63.6)
<i>Salmonella spp.</i> (n = 125)	3 (2.4)	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)

* modificado de Winokur, CID, 2001

TABLA 5. CO-RESISTENCIAS IDENTIFICADAS EN AISLAMIENTOS DE 1998 QUE EXPRESARON FENOTIPO BLEE (1)				
Bacteria	Cepas resistentes, %			
	Amikacina	Tetraciclina	TMP-SMX	Ciprofloxacino
<i>K. pneumoniae</i> (n = 407)	66.1	52.0	12.1	23.1
<i>E. coli</i> (n = 173)	48.0	70.5	19.7	52.6
<i>P. mirabilis</i> (n = 44)	47.7	97.7	18.2	79.5
<i>Salmonella spp.</i> (n = 3)	33.3	33.3	66.7	0.0

* modificado de Winokur, CID, 2001

TABLA 6. FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE INFECCIONES POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE (22-30)			
Factor de riesgo	OR	Factor de riesgo	OR
intubación más de 24 horas	1.19	uso reciente aztreonam	3.27
mayor puntaje en Charlson	1.6	sexo masculino	3.27
estancia en la UTI	1.67	APACHE > 16	3.7
uso de NPT	1.72	IVU de repetición	4.5
insuficiencia renal	1.92	diabetes mellitus	5.5
quemaduras	2.78	uso reciente quiolonas	7.6
sonda urinaria	2.95	catéter venoso central	11.6
uso reciente cefalosp 3a gen	2.99	hospitalización previa	18.2

TABLA 7. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON (31)

PUNTOS	CONDICIÓN	PUNTOS	CONDICIÓN
1	Infarto al miocardio	2	Hemiplejía
1	Insuficiencia cardiaca congestiva	2	Insuficiencia renal moderada a severa
1	Enfermedad vascular periférica	2	DM con daño a órgano blanco
1	Enfermedad cerebrovascular	2	Cualquier tumor
1	Demencia	2	Leucemia
1	Neumopatía crónica	2	Linfoma
1	Enfermedad tejido conectivo	2	Hepatopatía moderada a severa
1	Enfermedad ulcerosa	3	Tumor sólido metastásico
1	Hepatopatía leve	6	SIDA
1	Diabetes mellitus	#	TOTAL

TABLA 8. ANÁLISIS UNIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS A VISITAS A URGENCIAS, HOSPITALIZACIONES Y RE-INFECIONES

	Visitas a urgencias			Hospitalizaciones			Re-infecciones		
	ausente n (%)	presente n (%)	p	ausente n (%)	presente n (%)	p	ausente n (%)	presente n (%)	p
hombres	15 (34.9)	12 (42.9)	0.499	7 (29.2)	20 (42.6)	0.272	11 (35.5)	16 (40)	0.697
mujeres	28 (65.1)	16 (57.1)	0.499	17 (70.8)	27 (57.4)	0.272	20 (64.5)	24 (60)	0.697
edad	56.5 ± 18.4	55.2 ± 19.2	0.764	61.1 ± 15.6	53.3 ± 19.6	0.104	56.3 ± 19.6	55.7 ± 18	0.835
edad > 65	9 (34.9)	10 (39.3)	0.707	13 (50)	8 (29.8)	0.094	10 (38.7)	9 (35)	0.748
infección hospital	10 (23.3)	10 (35.7)	0.254	0 (0)	20 (42.6)	<0.0001*	4 (12.9)	16 (40)	0.012*
diabetes	17 (39.5)	17 (60.7)	0.081	14 (58.3)	20 (42.6)	0.208	12 (38.7)	22 (55)	0.173
enf. cardiovasc	22 (51.2)	17 (60.7)	0.429	15 (62.5)	24 (51.1)	0.36	17 (54.8)	22 (55)	0.989
neumopatía	3 (7)	5 (17.9)	0.249	1 (4.2)	7 (14.9)	0.251	3 (9.7)	5 (12.5)	1.0
insuf. renal	11 (25.6)	9 (32.1)	0.548	9 (37.5)	11 (23.4)	0.212	4 (12.9)	16 (40)	0.012*
hepatopatía	9 (20.9)	5 (17.9)	0.75	5 (20.8)	9 (19.1)	1.0	6 (19.4)	8 (20)	0.946
hematol	3 (7)	2 (7.1)	1.0	0 (0)	5 (10.6)	0.159	2 (6.5)	3 (7.5)	1.0
malignidad	8 (18.6)	9 (32.1)	0.191	3 (12.5)	4 (29.8)	0.106	5 (16.1)	12 (30)	0.174

TABLA 8. ANÁLISIS UNIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS A VISITAS A URGENCIAS, HOSPITALIZACIONES Y RE-INFECIONES

	Visitas a urgencias			Hospitalizaciones			Re-infecciones		
inmunosupr enf	27 (62.8)	21 (75)	0.283	17 (70.8)	31 (66)	0.678	20 (64.5)	28 (70)	0.624
inmunosupr tx	10 (23.3)	9 (32.1)	0.408	5 (20.8)	14 (29.8)	0.42	5 (16.1)	14 (35)	0.075
discap	6 (14)	7 (25)	0.24	3 (12.5)	10 (21.3)	0.521	5 (16.1)	8 (20)	0.676
urolitiasis	9 (20.9)	2 (7.1)	0.181	7 (29.2)	4 (8.5)	0.036*	6 (19.4)	5 (12.5)	0.516
cirugia	10 (23.3)	7 (25)	0.866	3 (12.5)	14 (29.8)	0.106	6 (19.4)	11 (27.5)	0.425
comorbil	41 (95.3)	28 (100)	0.515	23 (95.8)	46 (97.9)	1.0	29 (93.5)	40 (100)	0.187
comorb #	3.13 +- 1.5	3.93 +- 1.2	0.018*	3.42 +- 1.5	3.47 +- 1.4	0.931	2.93 +- 1.5	3.85 +- 1.3	0.008*
Charlson	2.93 +- 2.4	4.21 +- 2.3	0.019*	3.08 +- 2.3	3.62 +- 2.5	0.374	2.45 +- 2.2	4.2 +- 2.3	0.001*
dispositivos inv	16 (37.2)	12 (42.9)	0.634	5 (20.8)	23 (48.9)	0.022*	10 (32.3)	18 (45.3)	0.276
E. coli	41 (95.3)	27 (96.4)	1.0	23 (95.8)	45 (95.7)	1.0	30 (96.8)	38 (95)	1.0
otras bac	2 (4.7)	1 (3.6)	1.0	1 (4.2)	2 (4.3)	1.0	1 (3.2)	2 (5)	1.0
IVU	29 (67.4)	17 (60.7)	0.562	24 (100)	22 (46.8)	0.001*	22 (71)	24 (60)	0.337
otras inf	14 (32.6)	11 (39.6)	0.562	0 (0)	25 (53)	0.001*	9 (29)	16 (40)	0.337
ningun Tx emp	12 (27.9)	4 (14.3)	0.298	10 (41.7)	6 (12.8)	0.010*	8 (25.8)	8 (20)	0.120
Tx emp otro	29 (67.4)	21 (75)	0.298	14 (58.3)	36 (76.6)	0.010*	23 (74.2)	27 (67.5)	0.120
Tx emp carba	2 (4.7)	3 (10.7)	0.298	0 (0)	5 (10.6)	0.010*	0 (0)	5 (12.5)	0.120
Tx adecuado	24 (55.8)	15 (53.6)	0.853	8 (33.3)	31 (66)	0.009*	16 (51.6)	23 (57.5)	0.621
Tx inadecuado	19 (44.2)	13 (46.4)	0.853	16 (66.7)	16 (34)	0.009*	15 (48.4)	17 (42.5)	0.621
días seguim	157.3 +- 54.7	157.5 +- 45.7	0.521	175.2 +- 23.5	148.3 +- 58.6	0.019*	156.4 +- 58.1	158.2 +- 45.6	0.689

**TABLA 9. FACTORES DE RIESGO PARA VISITAS A URGENCIAS
(ANÁLISIS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA)**

	OR	IC 95%	p
género masculino	1.4	0.527 - 3.717	0.49
infección nosocomial	1.83	0.643 - 5.22	0.26
diabetes mellitus	2.36	0.892 - 6.26	0.83
neumopatía	2.89	0.63 - 13.26	0.17
insuficiencia renal	1.38	0.48 - 3.93	0.55
hematológico	1.03	0.16 - 6.56	0.98
malignidad	2.76	0.69 - 6.25	0.19
comorbilidad sumada	1.49	1.04 - 2.16	0.03*
Charlson	1.25	1.019 - 1.54	0.03*
discapacidad	2.06	0.61 - 6.93	0.24
urolitiasis	0.29	0.058 - 1.46	0.13
cirugía	1.10	0.36 - 3.34	0.87
dispositivos invasivos	1.26	0.48 - 3.34	0.63
no IVU	1.34	0.49 - 3.61	0.56
no Tx carbapenémico	2.07	0.32 - 13.51	0.45
no Tx empírico	4.50	0.54 - 37.4	0.16
edad	0.99	0.971 - 1.02	0.77
edad >65	1.20	0.45 - 3.23	0.71

**TABLA 10. FACTORES DE RIESGO PARA RE-HOSPITALIZACIONES
(ANÁLISIS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA)**

	OR	IC 95%	p
género masculino	0.56	0.19 - 1.60	0.27
diabetes mellitus	0.53	0.19 - 1.43	0.21
neumopatía	4.02	0.47 - 34.8	0.21
insuficiencia renal	0.51	0.18 - 1.48	0.22
malignidad	2.97	0.76 - 11.59	0.12
comorbilidad sumada	1.02	0.73 - 1.44	0.69
Charlson	1.09	0.89 - 1.36	0.38
discapacidad	1.89	0.47 - 7.65	0.37
urolitiasis	0.23	0.06 - 0.87	0.03*
cirugía	2.97	0.76 - 11.59	0.12
dispositivos invasivos	3.64	1.17 - 11.37	0.026*
edad	0.98	0.95 - 1.00	0.09
edad >65	0.42	0.15 - 1.17	0.09

**TABLA 11. FACTORES DE RIESGO PARA RE-INFECCIONES
(ANÁLISIS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA)**

	OR	IC 95%	p
género masculino	1.21	0.46 - 3.19	0.69
infección nosocomial	4.50	1.32 - 15.33	0.016*
diabetes mellitus	1.93	0.74 - 5.02	0.17
neumopatía	1.33	0.29 - 6.06	0.71
insuficiencia renal	4.50	1.32 - 15.33	0.016*
hematológico	1.17	0.18 - 7.50	0.86
malignidad	2.22	0.69 - 7.19	0.18
comorbilidad sumada	1.60	1.11 - 2.32	0.012*
Charlson	1.42	1.12 - 1.80	0.004*
discapacidad	1.30	0.38 - 4.45	0.67
urolitiasis	0.59	0.16 - 2.57	0.43
cirugía	1.58	0.51 - 4.89	0.43
dispositivos invasivos	1.72	0.65 - 4.56	0.28
no IVU	1.63	0.59 - 4.43	0.34
edad	0.99	0.97 - 1.02	0.89
edad >65	0.85	0.32 - 2.25	0.75

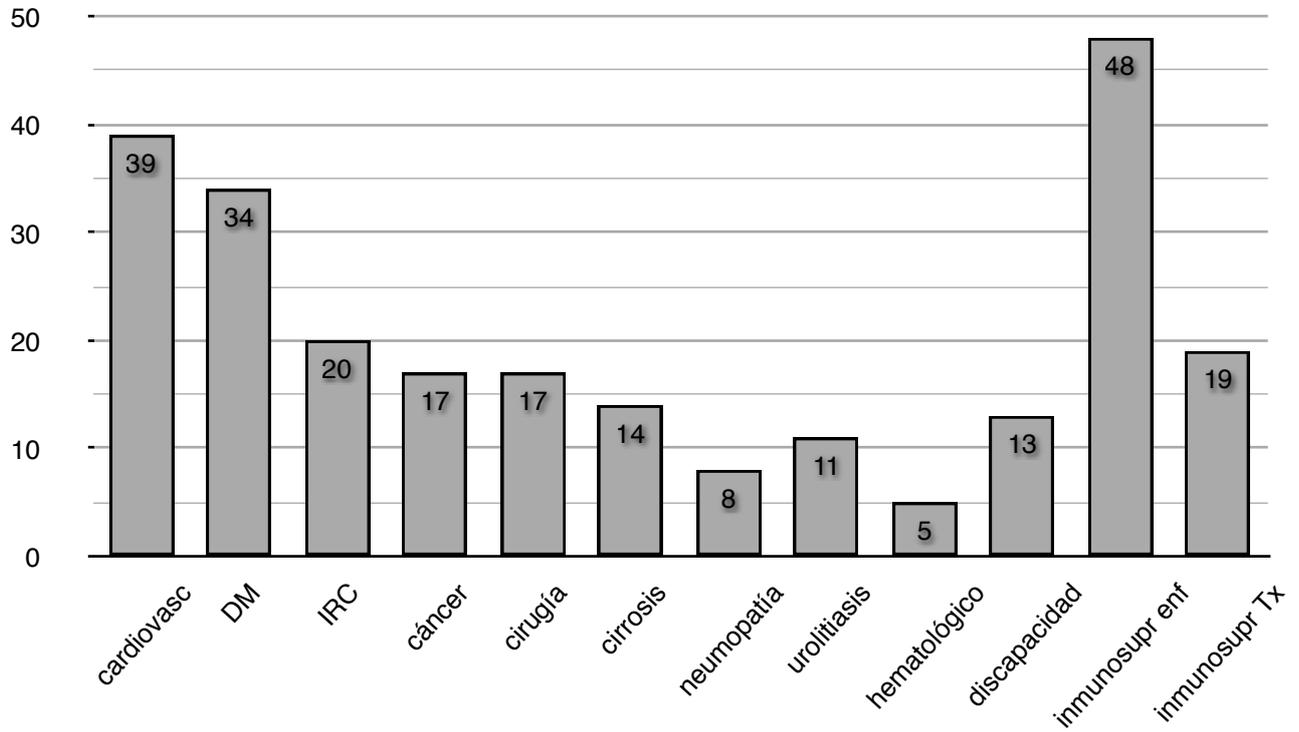
TABLA 12. ANÁLISIS UNIVARIADO DE LAS VARIABLES EN RELACIÓN A MORTALIDAD

VARIABLE	DESENLACE		
	Murió N / media (%)	Sobrevivió N / media (%)	p
Edad	55.38 años	58.27 años	0.088
Sexo masculino	18 (32.1)	9 (60%)	0.048 *
Diabetes mellitus	29 (51.8)	5 (33.3)	0.204
Enf. cardiovascular	33 (58.9)	6 (40%)	0.191
Neumopatía crónica	6 (10.7)	2 (13.3)	0.776
Insuficiencia renal	18 (32.1)	2 (13.3)	0.15
Hepatopatía crónica	10 (17.9)	4 (26.7)	0.446
Hematológico	3 (54%)	2 (13.3)	0.284
Malignidad	7 (12.5)	10 (66.7)	0.001*
Inmunosupr. enf.	37 (66.1)	11 (73.3)	0.594
Inmunosupr. Tx.	16 (28.6)	3 (20%)	0.505
Discapacidad	9 (16.1)	4 (26.7)	0.346
Urolitiasis	9 (16.1)	2 (13.3)	0.795
Cirugía	14 (25%)	3 (20%)	0.687
Dispositivos invasivos	19 (33.9)	9 (60%)	0.067
No <i>E. coli</i>	1 (18.1%)	2 (13.3)	0.048*
No IVU	16 (28.6)	9 (60%)	0.024*
Tx carbapenémico	4 (71)	1 (67)	0.966
Tx adecuado	28 (50)	11 (73.3)	0.107
Charlson	2.93	5.33	0.002*
Visitas urgencias	21 (37.5)	7 (46.7)	0.519
# visitas urgencias	1.02	0.87	0.884
Reinfecciones	31 (55.4)	9 (60)	0.747
# reinfecciones	1.83	1.265	0.676
Rehospitalización	34 (60.7)	13 (86.7)	0.059
Días hospitalizado	23.3	20.07	0.067
Infección nosocomial	16 (28.6)	4 (26.7)	0.884

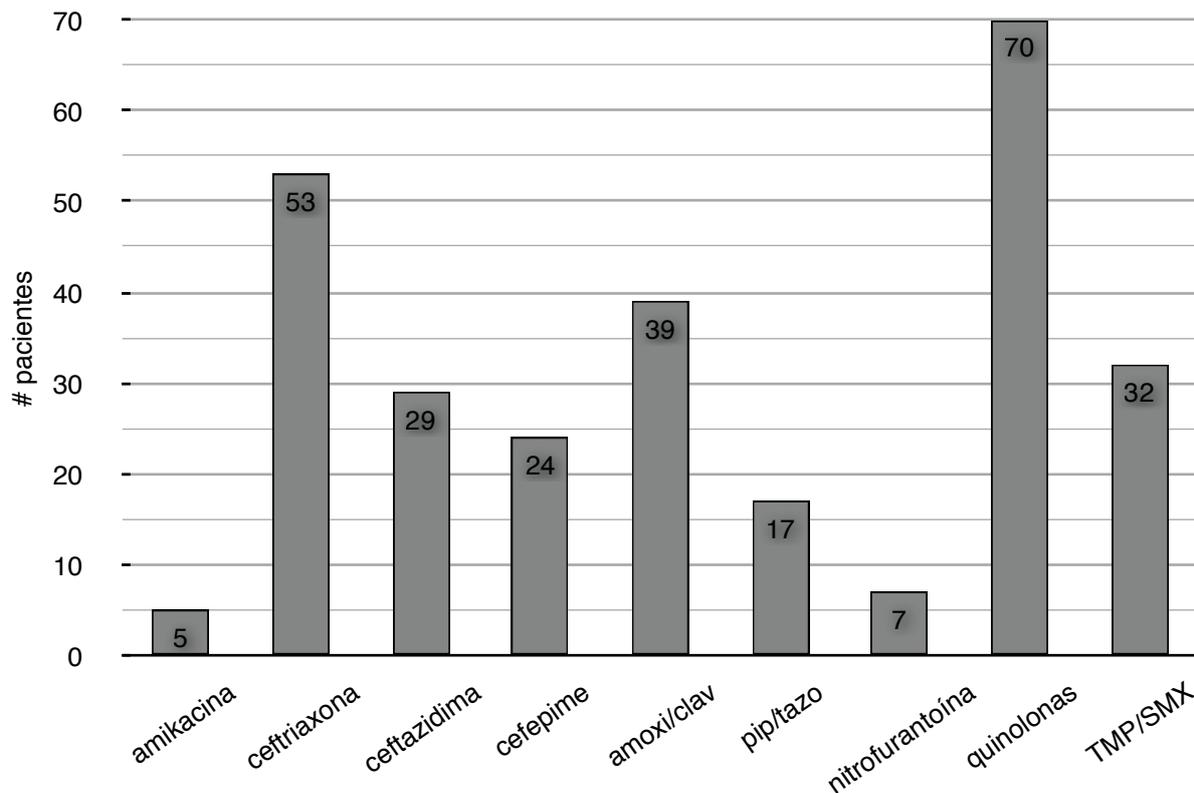
Gráficas

pacientes

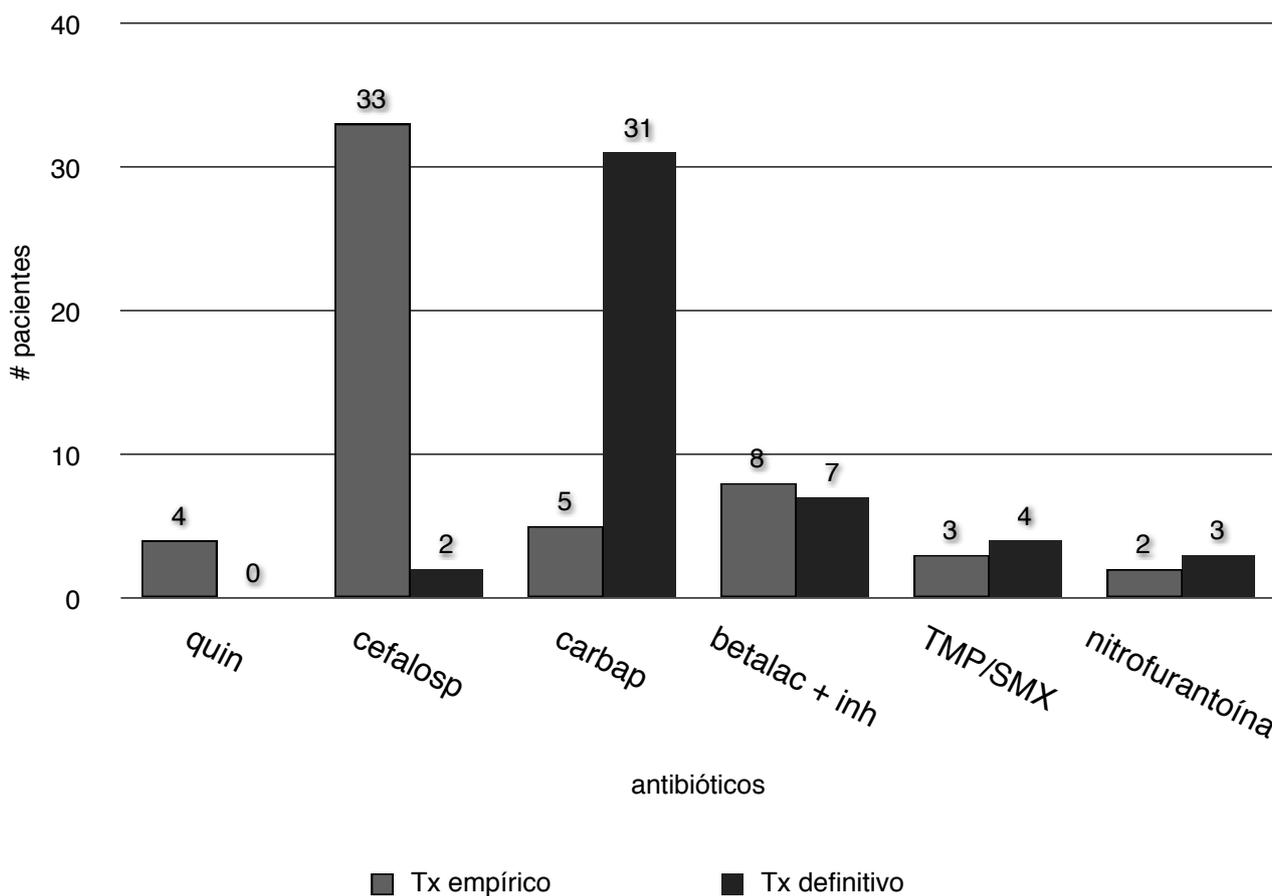
GRÁFICA 1. COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES (N = 71)



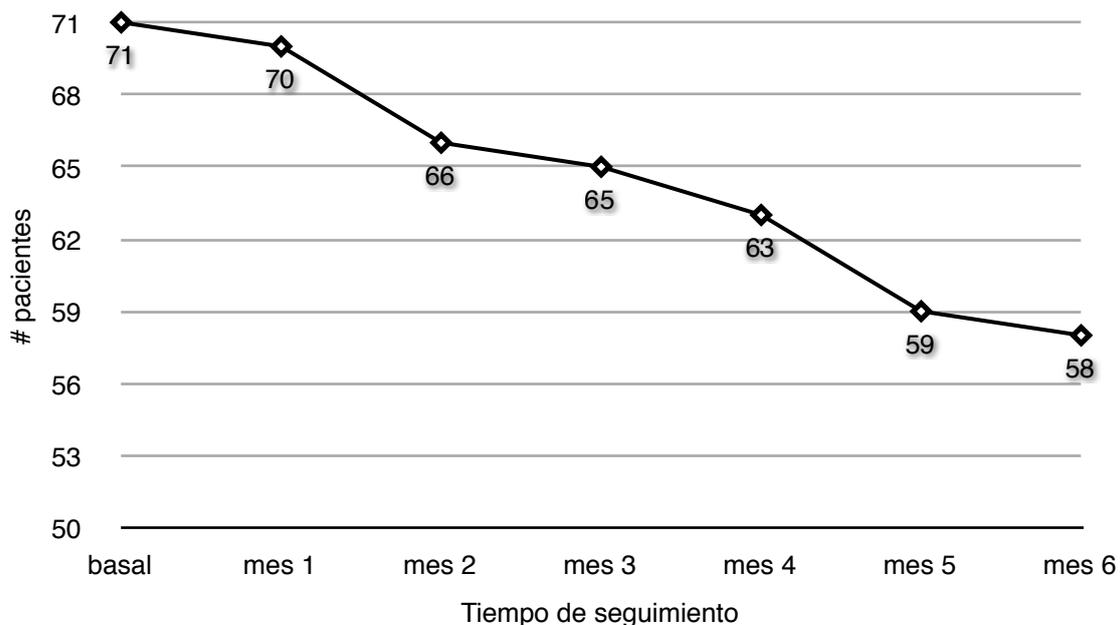
GRÁFICA 2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN CULTIVOS POSITIVOS PARA ENTEROBACTERIAS BLEE



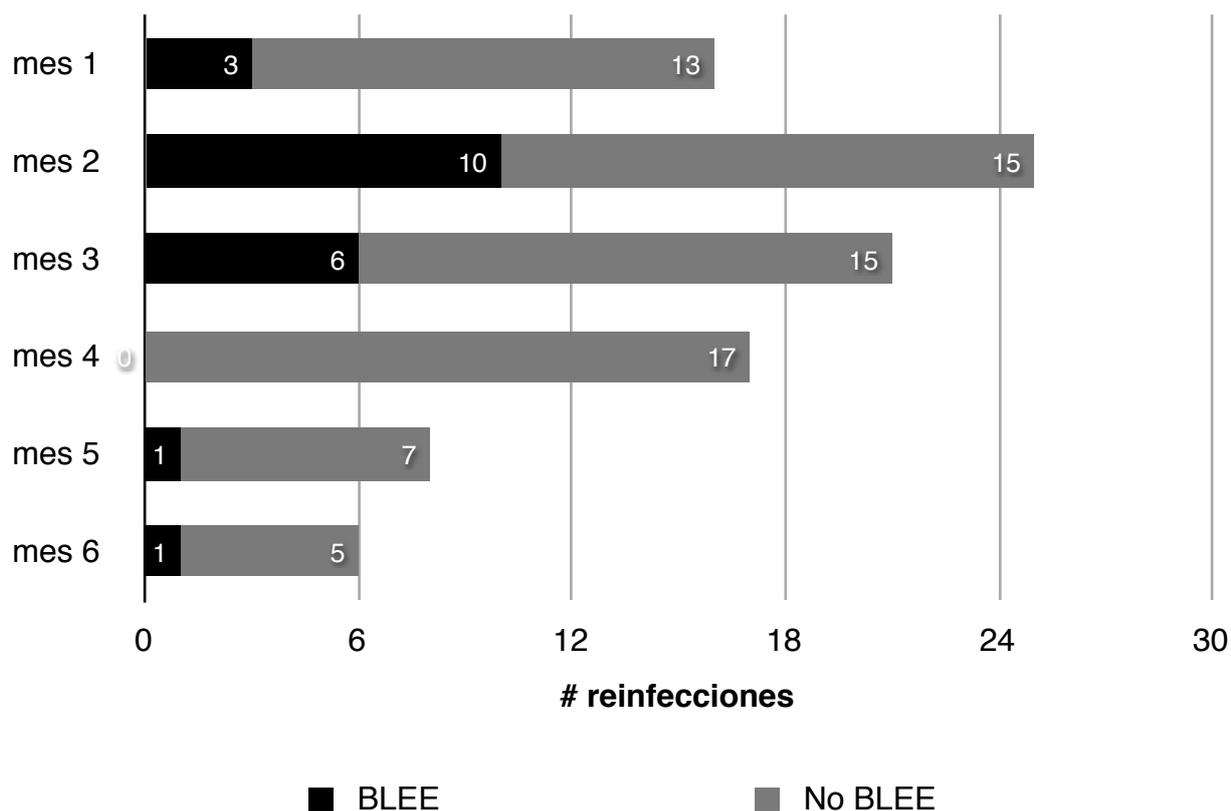
GRÁFICA 3. USO DE ANTIBIÓTICOS



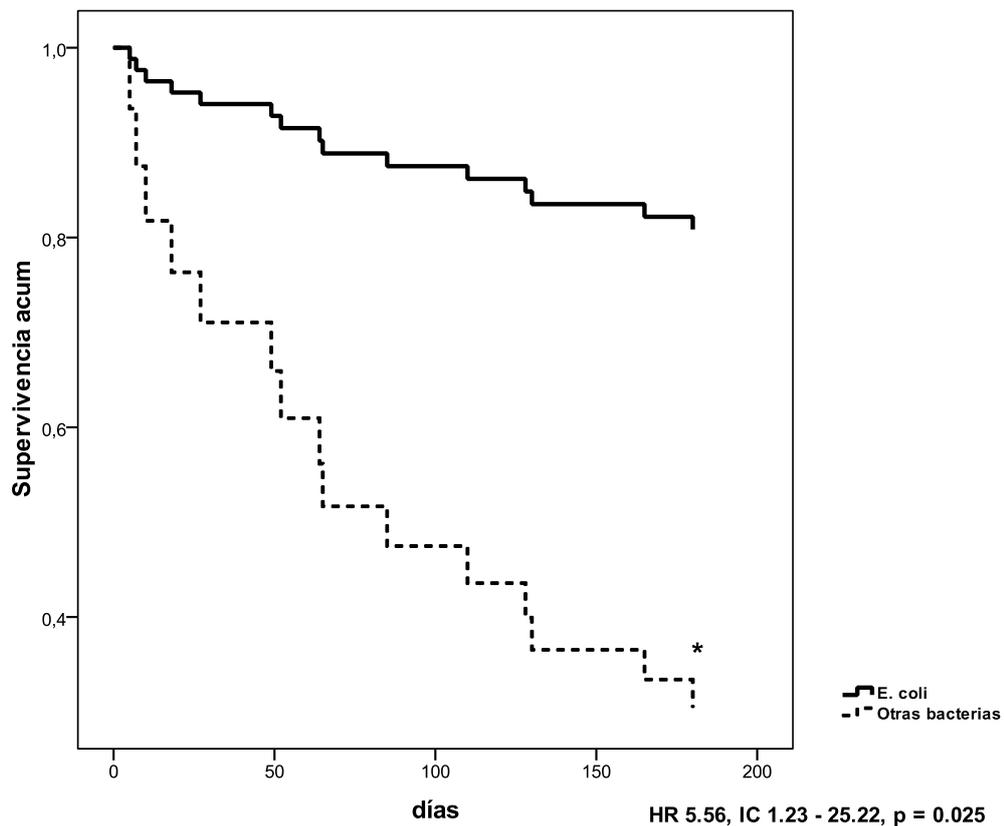
GRÁFICA 4. PACIENTES VIVOS DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO



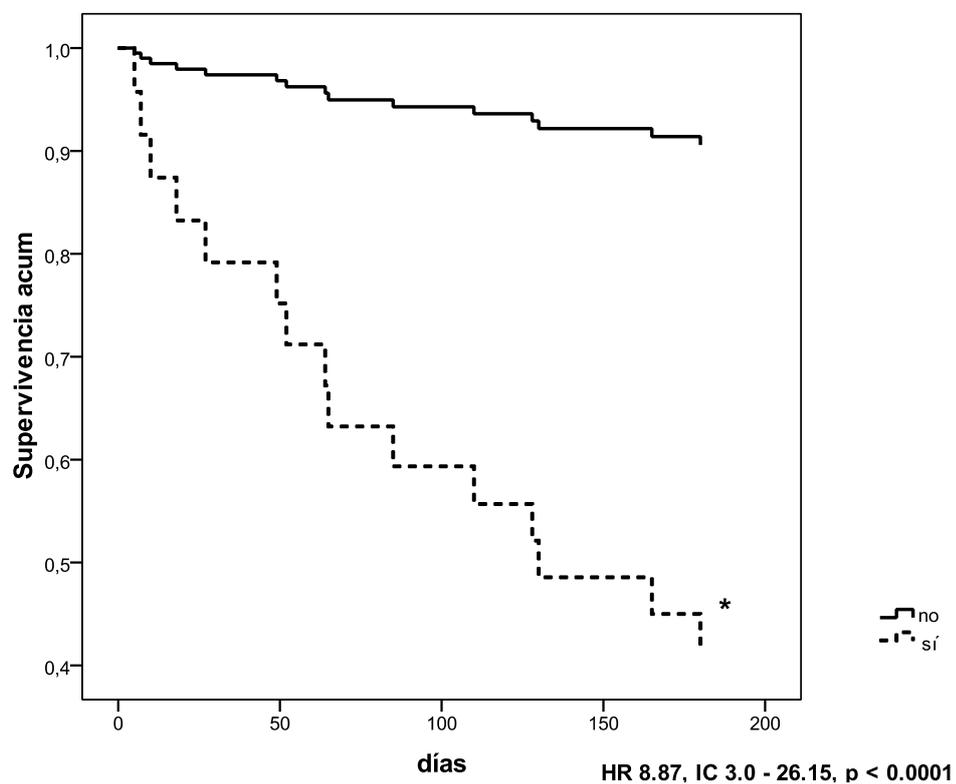
GRÁFICA 5. REINFECCIONES DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO



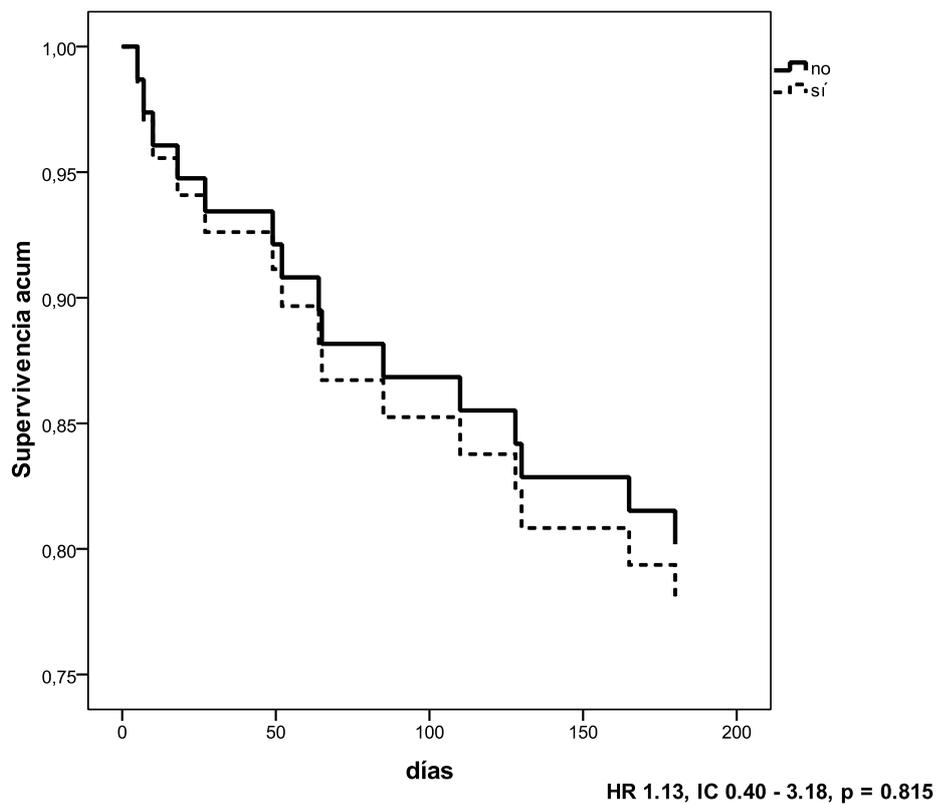
GRÁFICA 6. SOBREVIDA SEGÚN BACTERIA



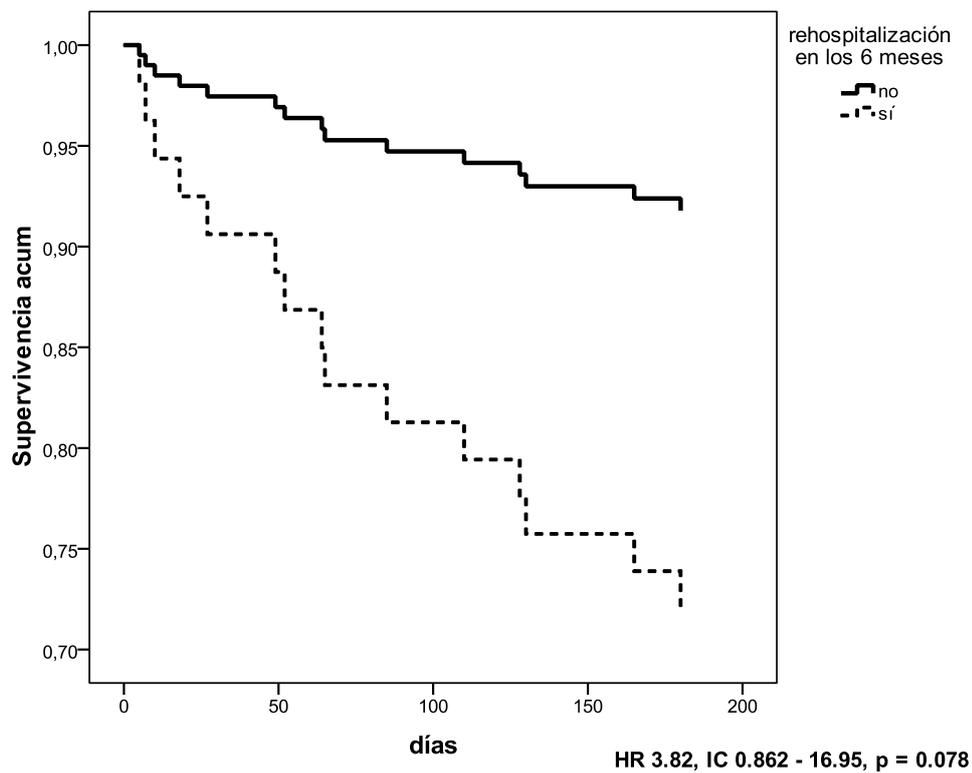
GRÁFICA 7. SOBREVIDA SEGÚN MALIGNIDAD



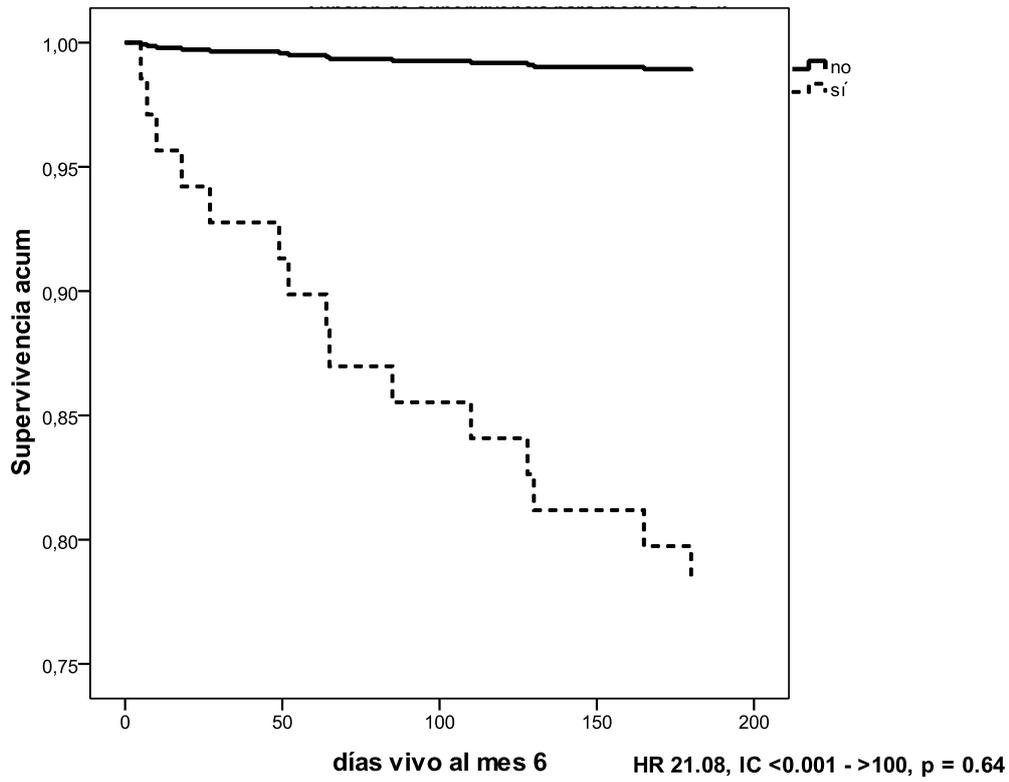
GRÁFICA 8. PRESENCIA DE REINFECCIONES Y RIESGO DE MUERTE



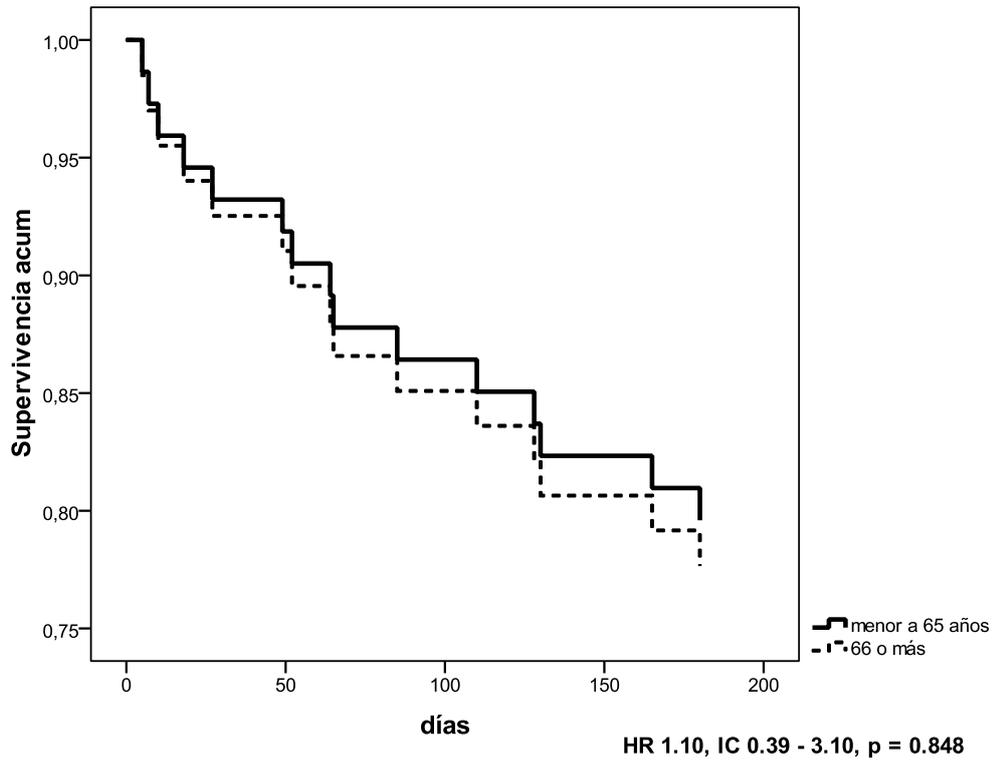
GRÁFICA 9. SOBREVIVENCIA EN PACIENTES QUE SE REHOSPITALIZARON



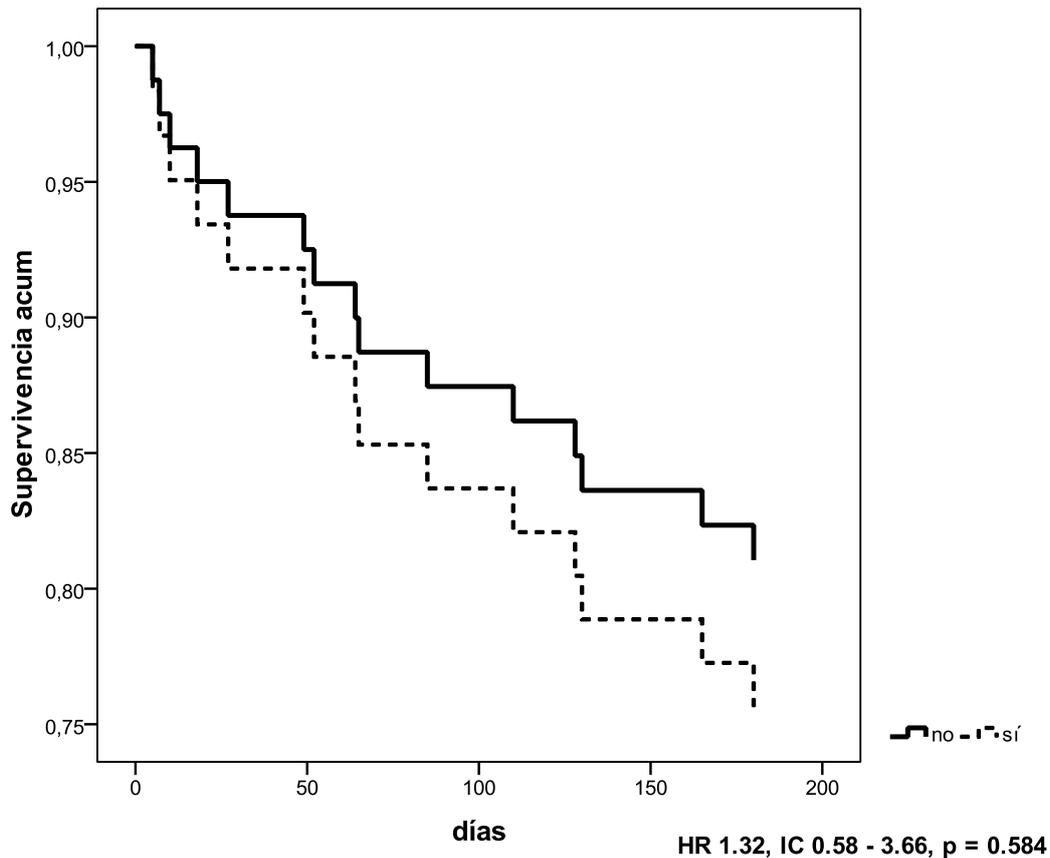
GRÁFICA 10. COMORBILIDAD Y RIESGO DE MUERTE



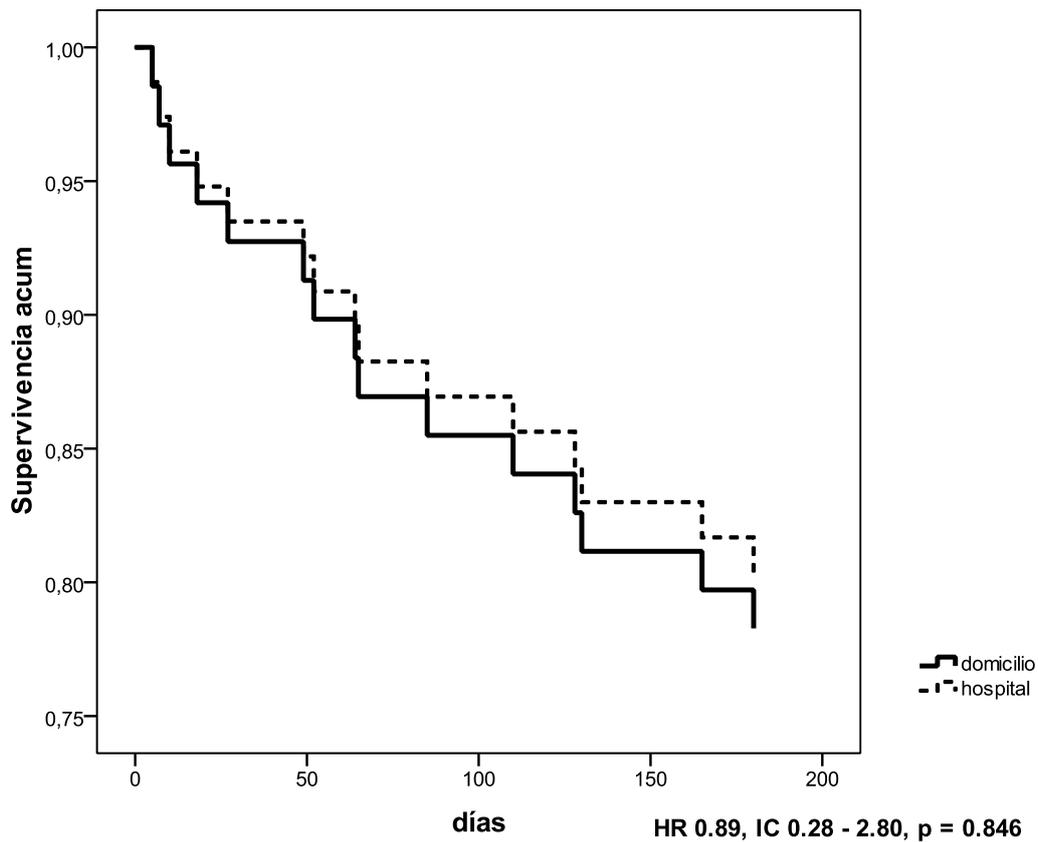
GRÁFICA 11. SOBREVIDA POR GRUPOS DE EDAD



GRÁFICA 12. VISITAS A URGENCIAS Y SOBREVIDA



GRÁFICA 13. SOBREVIDA SEGÚN SITIO ADQUISICIÓN INFECCIÓN



REFERENCIAS:

1. Winokur, P.L., Canton, R., Casellas, J-M., et al. **Variations in the Prevalence of Strains Expressing an Extended-Spectrum Beta-Lactamase Phenotype and Characterization of Isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region**, Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 2):S94-103.
2. Carmichael, G., **ESBLs: the next challenge in infection control**, Lancet Infect Dis 2004;4:480.
3. Tenover, F.C., **Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria**. Am J Med 2006;119(6A):S3-S10.
4. Wong-Beringer, A., Hindler, J., Loeloff, M., et al. **Molecular Correlation for the Treatment Outcomes in Bloodstream Infections Caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Reduced Susceptibility to Ceftazidime**. CID 2002;34:135-46.
5. Internet página vigilancia BLEEs <http://www.lahey.hitchcock.org/pages/lhc/studies/webt.htm>
6. Jacoby, G., Munoz-Price, L.S. **The New Beta-Lactamases**, NEJM 2005;352(4):380-91.
7. Paterson, D., **Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae**, Am J Med 2006;119(6A):S20-S28.
8. Paterson, D.L., Bonomo, R.A. **Extended-Spectrum Beta-Lactamases: a Clinical Update**, Clin Microbiol Rev 2005;18(4):657-686.
9. Lautenbach, E., Patel, J.B., Bilker, W.B., et al. **Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes**, Clin Infect Dis 2001;32:1162-71.
10. Silva, J., Aguilar, C., Becerra, Z., et al, **Extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of enterobacteria in Mexico**, Microb Drug Resist 1999;5(3):189-93.

11. Paterson, D.L., Singh, N., Gayowski, T., et al. **Fatal Infection Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Escherichia coli: Implications for Antibiotic Choice for Spontaneous Bacterial Peritonitis.** CID 1999;28:683-4.
12. Guzman-Blanco, M., Casellas, J.M., Sader, H.S. **Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening,** Infect Dis Clin North Am 2000,14(1):67-81.
13. Livermore, D.M., Paterson, D.L. **Pocket Guide to Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Resistance,** 2006, Current Medicine Group.
14. Kader, A. A., Kumar, A., Dass, S.M. **Antimicrobial Resistance Patterns of Gram-negative Bacteria Isolated from Urine Cultures at a General Hospital.** Saudi J Kidney Transplant 2004;15(2):135-9.
15. Jacoby, G., **Editorial Response: Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamases,** Clin Infect Dis 1998;27:81-3.
16. Freeman, J.T., McBride, S.J., Heffernan, H., et al. **Community-Onset Genitourinary Tract Infection Due to CTX-M-15-Producing Escherichia coli Among Travelers to the Indian Subcontinent in New Zealand.** CID 2008;47:689-92.
17. Ena, J., Arjona, F., Martínez-Peinado, C., et al. **Epidemiology Of Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Escherichia coli,** Urology 2006;68:1169-74.
18. Miller, L.G., Tang, A.W. **Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance.** Mayo Clin Proc 2008;79(8):1048-54.
19. Sehgal, R., Gaiind, R., Chellani, H., et al, **Extended-spectrum beta lactamase-producing gram-negative bacteria: clinical profile and outcome in a neonatal intensive care unit,** Ann Trop Paediatr 2007;27(1):45-54.

20. Mosqueda-Gómez, J.L., Montaña-Loza, A., Rolón, A.L. et al. **Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*: A case-control study.** *Int J Infect Dis* 2008;12(6):653-9.
21. Cuéllar-Rodríguez, J.M., **Detección rápida de los bacilos gramnegativos productores de BLEE aislados de sangre,** *RIC* 2009;61(4):, 306-12.
22. Bhayani, S.M., Ambrose, P.G., Craig, W.A., et al. **Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program.** *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54(3):231-6.
23. Hyle, E.P., Lipworth, A.D., Zaoutis, T.E., et al. **Impact of Inadequate Initial Antimicrobial Therapy on Mortality in Infections Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae,** *Arch Intern Med* 2005;165:1375-80.
24. Schiapa, D. A., Hayden, M.K., Matushek, M.G., et al. **Ceftazidime-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* Bloodstream Infection: A Case-Control and Molecular Epidemiologic Investigation,** *J Clin Dis* 1996;174:529-36.
25. Meyer, K.S., Urban, C., Eagan, J.A., et al. **Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins.** *Ann Intern Med* 1993;119:353.
26. Endimiani, A., Luzzaro, F., Perilli, M., et al. **Bacteremia Due to *Klebsiella pneumoniae* Isolates Producing the TEM-52 Extended-Spectrum Beta-Lactamase: Treatment Outcome of Patients Receiving Imipenem or Ciprofloxacin.** *CID* 2004;38:243-51.

27. Paterson, D.L., Ko, W.C., Von Gottberg, A., et al. **Outcome of Cephalosporin Treatment for Serious Infections Due To Apparently Suceptible Organisms Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases: Implication for the Clinical Microbiology Laboratory**, J Clin Microbiol 2001;39(6):2205-12.
28. Einhorn, A.E., Neuhauser, M.M., Bearden, D.T., et al. **Extended-spectrum beta-lactamases: frequency, risk-factors and outcomes**. Pharmacotherapy 2002;22(1): 14-20.
29. Colodner, R., Rock, W., Chazan, B., et al. **Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in non-hospitalized patients**. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23(3):163-7.
30. Kaltenbach, G., Hertz, D., Vogel, T., et al. **Urinary tract infections due to wide spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae**. Presse Med 2002;31(26): 1211-5.
31. Charlson M., Szatrowski, T.P., Peterson, J., et al. **Validation of a Combined Comorbidity Index**, J Clin Epidemiol 1994;47(11):1245-51.
32. McGregor, J., Kim, P.W., Perencevich, E.N., et al. **Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as Comorbidity Measures for Use in Epidemiologic Studies of Antibiotic-resistant Organisms**, Am J Epidemiol 2005;161:483-493.
33. Fish, D., Ohlinger, M.J. **Antimicrobial Resistance: Factors and Outcomes**, Crit Care Clin 2006:291-311.
34. Tumbarello, M., Sanguinetti, M., Montuori, E., et al, **Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamse-Producing Enterobacteriaceae: Importance of Inadequate Initial**

Antimicrobial Treatment, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007;51(6):
1987-94.

35. Metan, G., et al, **Clinical outcomes and therapeutic options of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli***, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(3):254-7.
36. Chiu, S., Hang, Y.C., Lien, R.I., et al. **Clinical features of nosocomial infections by extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units**. *Acta Paediatr* 2005;94(11):1644-9.
37. Kang, C., Kim, S., Park, W.P., et al. **Risk factors for and clinical outcomes of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae***, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(10):860-7.
38. Piroth, L., Aubé, H., Doise, J-M., et al. **Spread of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Are Beta-Lactamase Inhibitors of Therapeutic Value?**, *Clin Infect Dis* 1998;27:76-80.
39. Huang, S.S., Lee, M.H., Leu, H.S. **Bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae other than *Escherichia coli* and *Klebsiella***, *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(6):496-502.
40. Peña, C., Pujol, M., Ardanuy, C., et al. **An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase**. *J Hosp Infect* 2001;47(1):53-9.
41. Melzer, M., Petersen, I. **Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli***. *J Infect* 2007;55:254-9.
42. Ramphal, R., Ambrose, P.G. **Extended-Spectrum Beta-Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data**, *Clin Infect Dis* 2006;(Suppl 4):S 164-S172.

43. Chayakulkeeree, M., et al, **Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing gram-negative bacilli at Siriraj Hospital, Thailand, 2003**, Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005;36(6):1503-9.
44. Arya, S., Agarwal, N., Solanki, B.S., et al. Use of **Cefepime for the Treatment of Infections Caused by Extended Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli***, Singapore Med 2007;48(6):600.
45. Endimiani, A., Luzzaro, F., Brigante, G., et al. ***Proteus mirabilis* Bloodstream Infections: Risk Factors and Treatment Outcome Related to the Expression of Extended-Spectrum-Beta-Lactamases**, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005;49(7):2598-2605.
46. Endimiani, A., Luzzaro, F., Pini, B., et al. ***Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase**. BMC Infect Dis 2006;6:52.
47. Hyle, E.P., Lipworth, A.D., Zaoutis, T.E., et al. **Risk Factors for Increasing Multidrug Resistance among Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species**, Clin Infect Dis 2005;40:1317-24.
48. Kang, Ch., Kim, S-H., Park, W.B., et al. **Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy**, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2004;48(12):4574-4581.
49. Marra, A.R., Pereira, C.A.P., Gales, A.C., et al, **Bloodstream Infections with Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology, Microbiology, and Clinical Outcomes**, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2006;50(1):388-90.

50. Mody, R., Erwin, D.P., Summers, A.M., et al. **Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms**, *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2007;6:6.
51. Mosqueda-Gómez, J.L., **Prevalencia de infección por enterobacterias y *Acinetobacter* sp. Productores de beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de tercer nivel**, Tesis de especialidad en Medicina Interna, INCMNSZ, UNAM, 2004.
52. Owens, R. C., Rice, L. **Hospital-Based Strategies for Combating Resistance**, *Clin Infect Dis*, 2006(Suppl 4):S173-S180.
53. Paterson, D.L., Ko, W.C., Von Gottberg, A., et al. **Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum Beta Lactamases**. *Clin Infect Dis* 2003;39:31.
54. Pfaller, M. A., Segreti, J. **Overview of the Epidemiological Profile and Laboratory Detection of Extended-Spectrum Beta-Lactamases**, *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 4):S153-163.
55. Rodríguez-Baño, J., Navarro, M.D., Romero, L., et al. **Epidemiology and Clinical Features of Infections Caused By Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Nonhospitalized Patients**, *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1089-94.
56. Safdar, N., Maki, D.G. **The Commonality of Risk Factors for Nosocomial Colonization and Infection with Antimicrobial-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative Bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida***, *Ann Intern Med* 2002;136:834-44.
57. Shanmuganathan, C., Ananthakrishnan, A., Jayakeerthi, S.R., et al. **Learning from an Outbreak: ESBL - The Essential Points**. *Indian J Med Microbiol* 2004;22(4):255-257.

58. Siegel, R.E., **Emerging Gram-Negative Antibiotic Resistance: Daunting Challenges, Declining Sensitivities, and Dire Consequences**, *Respir Care* 2008;53(4):471-9.