



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD
POR INFECCIONES CAUSADAS POR CEPAS DE
E. COLI Y *K. PNEUMONIAE* PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO
EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:

ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. ISAAC ALBENIZ GOMEZ JIMENEZ.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD POR
INFECCIONES CAUSADAS POR *E. COLI* Y *K. PNEUMONIAE*
PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO EN CEPAS AISLADAS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

DR. ISAAC ALBÉNIZ GÓMEZ JIMÉNEZ.

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS

**JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN H.I.E.S.**

DR. VICTOR MANUEL CERVANTES

DIRECTOR GENERAL DEL HIES

DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

ASESOR:

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL

JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

Índice

Resumen	1
Planteamiento del Problema	2
Marco Teórico	4
Pregunta de Investigación	12
Objetivos	13
Justificación	14
Material y Métodos	15
Resultado	17
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27

Resumen

Introducción: Las infecciones causadas por enterobacterias productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) han venido a representar un problema clínico serio alrededor del mundo. Mas no se han determinado si existen factores de riesgo para mortalidad en pacientes pediátricos que sufren infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEEs. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo observacional, trasversal durante un año. Se incluyeron cultivos positivos para *E.coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEEs que arrojó el sistema automatizado Vitek 2. Se determinó el valor de *p*. Se determinaron riesgos por medio de odds ratio. Se realizó una regresión lineal logística con coeficiente B e intervalos de confianza. **Resultados:** Se determinó una prevalencia del 15.1% de BLEEs, 48 vivos y 20 defunciones. Edad promedio de 3.20 ± 4.78 en los sobrevivientes y de 2.46 ± 4.38 en las defunciones. Días de EH, 32.79 ± 54.45 en los vivos y de 57.20 ± 20.50 en los fallecidos. 40 portadores de catéter central, 19 fallecieron y de 28 pacientes sin catéter central solo 1 defunción. Defunciones 8 (40%) en Neonatología; 6 (30%) Medicina Interna; 4 (20%) Terapia Intensiva; 1 (5%) Infectología. 10 hemocultivos con desarrollo en el grupo de las defunciones. 40 aislamientos para *Klebsiella pneumoniae* 16 fallecieron. 100% de las defunciones presentaron procalcitonina positiva. **Conclusiones:** se determinaron los siguientes factores de riesgos para mortalidad; aislamiento de *K. pneumoniae*; hemocultivo con desarrollo de cepa productora de BLEEs; elevación de procalcitonina y ser portador de catéter central.

Palabras Claves: FACTORES DE RIESGO, MORTALIDAD, INFECCIONES, *K PNEUMONIAE*, *E. COLI*, BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Planteamiento del problema

En la actualidad las infecciones constituyen un problema mundial de salud pública.

Las infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos son cada vez más frecuentes, específicamente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, poseen la capacidad de compartir y adquirir información a través de plásmidos, por lo que en un mundo globalizado la producción de BLEEs puede diseminarse

Por una parte *Escherichia coli*, considerado un germen común en infecciones de vías urinarias, ha adquirido la capacidad de producir BLEEs, además ha desarrollado resistencia a cotrimoxazol, reduciendo las opciones terapéuticas. Además *Klebsiella pneumoniae* representa un agente frecuentemente asociado a infecciones nosocomiales, lo que representa costos elevados a los diferentes sistemas de salud en el mundo sin ser la excepción el nuestro.

Las cepas de enterobacterias (ej. *K. pneumoniae* o *E.coli*) productoras de BLEE se asocian de manera frecuente a resistencia cruzada con otros antibióticos no betalctámicos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas y macrólidos, disminuyendo las opciones del arsenal terapéutico lo al uso de carbapenémicos, estos cambios en la susceptibilidad bacteriana conducen a un incremento en la morbi-mortalidad, incrementando los costos económicos del tratamiento de los pacientes infectados por este tipo de bacterias.

En nuestro hospital las infecciones nosocomiales representan como en todos los hospitales un riesgo en la evolución del paciente que las padece,

prolongando la estancia hospitalaria, recibiendo variados y múltiples esquemas antimicrobianos, siendo algunos de ellos portadores de infecciones por cepas productoras de BLEEs, por lo general dichos pacientes no presentan una evolución satisfactoria y por el contrario progresan hacia la muerte.

Por lo anteriormente expuesto, se evaluó como un problema serio la resistencia antimicrobiana que incluso cobra vidas, por lo que resulta fundamental tener un conocimiento amplio de la microbiología hospitalaria, los perfiles de susceptibilidad-resistencia de la misma, para posteriormente establecer un órgano intrahospitalario que controle, reduzca y optimice la utilización de los antimicrobianos, con el propósito de brindar una atención de calidad a los pacientes, este equipo de profesionales lo representa el comité de antimicrobianos, siendo la presente investigación el primer paso para lograrlo.

Sin embargo debemos no solo limitarnos a la identificación de estos gérmenes, en la actualidad se cuentan con recursos como las tarjetas para Vitek 2 en las cuales se incluyen una asociación de antimicrobianos que nos permiten identificar en 99 a 99.5% de las cepas que han desarrollado BLEEs.

Así mismo la necesidad de identificar los factores de riesgo en aquellos paciente mas susceptibles a padecer infecciones nosocomiales por bacterias productoras de BLEEs para determinar lineamientos de tratamientos con el fin de evitar el uso excesivo de antibióticos y mejorar el pronóstico de los pacientes.

MARCO TEORICO

El verdadero conocimiento científico de la enfermedad comienza en la segunda mitad del siglo XIX, sobre todo a partir del conocimiento desarrollado de L. Pasteur y R. Koch, estableciendo el origen microbiano de las infecciones y del enorme despliegue de la farmacología, que trajo consigo una nueva forma de tratar basada en una terapéutica científica.

La mentalidad etiopatológica, que estaba basada fundamentalmente en la teoría del germen de L. Pasteur, en las famosas reglas o los también llamados postulados de R. Koch, provocando un cambio fundamental en la manera de concebir la enfermedad y su tratamiento.

A partir de esa premisa, el investigador alemán P. Ehrlich pudo abrir un nuevo camino para el desarrollo de la quimioterapia antimicrobiana con el inicio de la terapéutica experimental. Primeramente desarrolla el salvarsán, potente fármaco arsenical para el tratamiento contra la sífilis, que supuso la culminación de los trabajos de Ehrlich, lo que constituyó la primera gran victoria de la quimioterapia y sentó las bases de un nuevo concepto que más tarde se desarrollaría con la introducción del prontosil por Gerhard Domagk, y posteriormente con la utilización de la utilización clínica de la penicilina por Chain y Florey. De este momento en adelante se inició el tratamiento dirigido al agente etiológico de la infección en particular, y de la enfermedad en general.

Como consecuencia de introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica a partir de 1950 las enfermedades infecciosas dejaron de ocupar los primeros lugares de mortalidad global en países desarrollados.

Al inicio de la era de los antibióticos todo hacía presagiar que el fin de las enfermedades infecciosas estaba próximo, compartiendo la humanidad entera el mismo júbilo e idénticas ilusiones. No obstante, durante los últimos treinta años han surgido una serie de hechos que no permiten seguir manteniendo el optimismo inicial y la euforia de haber iniciado la “batalla definitiva” contra las bacterias. Algunas infecciones no sólo no han disminuido, sino que han sufrido una auténtica metamorfosis que las hace más variadas y de diagnóstico más difícil, sin mencionar ciertas infecciones nosocomiales, producidas por auténticos “acorazados microbianos”, los cuales han aumentado de forma incesante y alarmante a consecuencia del uso masivo e indiscriminado de los antibióticos.

La investigación farmacéutica ha permitido disponer de un verdadero arsenal terapéutico, pero, paradójicamente, en el momento actual puede resultar insuficiente en algunos casos concretos. Las estrategias que las empresas farmacéuticas ya han puesto en marcha son variadas y pasan por el rastreo de nuevas moléculas, por la búsqueda de más sitios específicos de acción, el desarrollo de terapias génicas, por el “reciclaje” de antibióticos ya conocidos.

Han transcurrido setenta años desde su descubrimiento y más de cincuenta desde la introducción de la penicilina en la práctica clínica.

Al hecho de cuando una bacteria presenta una susceptibilidad disminuida o nula a determinado antibiótico se le conoce como resistencia bacteriana. Además de una forma práctica también se considera resistente a una bacteria cuando no es inhibida por las concentraciones de antibiótico que se alcanzan en el lugar donde la bacteria está produciendo una infección.

Existen bacterias con resistencia natural, que aparece de forma preestablecida al carecer de la diana adecuada (ej. la resistencia de *Mycoplasmas* a betalactámicos). Particularmente la más importante y trascendente es la resistencia adquirida, aquella que aparece en bacterias que previamente eran sensibles. Probablemente este fenómeno es muy antiguo y se remonta al momento de la aparición de los primeros procariotas, cuando alguno de ellos comenzó a producir sustancias antibióticas y adquirió mecanismos de “autoprotección”. Así, y ya desde los comienzos, la existencia de un antibiótico crea la necesidad de resistencia como medida de protección.

La resistencia bacteriana aparece fundamentalmente por cuatro mecanismos: 1- Síntesis de diversas enzimas que hidrolizan o modifican los antibióticos, 2- Alteraciones en la permeabilidad de la bacteria, 3- Expulsión activa y, 4- modificaciones en el lugar de acción de los antibióticos.

Probablemente, la primera detección de resistencia relacionada con la utilización de sustancias antibióticas se produjo a comienzos del siglo XX durante los ensayos clínicos realizados para valorar la utilidad de la optoquina en el tratamiento de la neumonía neumocócica en 1917.

En 1940, E. Abraham y E. Chain descubrieron una enzima de *Escherichia coli* que destruía la penicilina. Los autores sugirieron que tal enzima, a la que habían denominado penicilinasas, intervenía en la resistencia de las bacterias que la producían. Un poco más tarde, Kirby también explicó las resistencias de *S. aureus* por la capacidad de este microorganismo de sintetizar penicilinasas.

Desde los años 60 se han reportado brotes por *S. aureus* resistentes a penicilina. A la par los gramnegativos –también capaces de generar betalactamasas– adquirieron un alto protagonismo como causantes de las infecciones.

Descritas por primera vez en 1983 las betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) han contribuido al incremento dramático en la resistencia de las bacterias gramnegativas a los agentes beta lactámicos durante los últimos años, incluso incrementándose.^{2,3,4} Estas enzimas son codificadas por genes que por lo general se encuentran en los plásmidos bacterianos, y tienen la capacidad de compartirse, hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de todas las generaciones así como aztreonam y son inhibidas por el ácido clavulánico. Aunque son comúnmente producidas por *E. Coli* y *Klebsiella spp.* posiblemente también sean producidas por otros bacilos gramnegativos incluidos en la familia de las enterobacteriaceas^(2,4)

A pesar de que la primera betalactamasa fue reconocida en 1940 en *E. coli* (anteriormente *bacillus coli*), la importancia de este mecanismo de resistencia no fue reconocida hasta 1944, cuando la producción de penicilinasas en *Staphylococcus aureus* se asoció a falla en la evolución

clínica de los pacientes infectados. El problema de la producción de betalactamasas en bacilos gramnegativos se volvió aparente en 1960 con la primera descripción del aislamiento de una cepa de *E. Coli* resistente a aminopenicillinas debido a la producción de betalactamasa TEM-1.⁶ Posteriormente se identificó la primera clase de BLEEs en una cepa de *Klebsiella ozenae*.⁷ Estas enzimas se han difundido de manera mundial principalmente debido al uso excesivo de oxiamino-beta lactámicos y la mala higiene hospitalaria; otra causa de su rápida diseminación sea probablemente su codificación genética la cual es principalmente basada en plásmidos los cuales son fácilmente transferidos entre las diferentes cepas de la misma especie e incluso entre especies de gramnegativos.^{7,8,9,10}

Mientras que una variedad de métodos fenotípicos y moleculares se han utilizado para confirmar la presencia de BLEE en estudios clínicos su uso es demasiado laborioso para ser práctico en la identificación de rutina en los laboratorios microbiológicos² por lo tanto se han desarrollado varios métodos de detección de BLEEs con el fin de realizar un cribado rápido para identificar microorganismos productores de estas enzimas, de tal forma que se han logrado encontrar métodos altamente sensibles, rápidos y de menor costo que los métodos de biología molecular, tales métodos se basan en la aplicación de discos de antibióticos sobre las cepas aisladas en agar Mueller-Hinton, así como la medición de concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) utilizando el método de microdilución en caldo de cultivo, estos métodos están normados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), quienes se han encargado de publicar guías específicas para aplicar dichos métodos en la detección de bacterias

productoras de BLEE las cuales determinan y explican de forma detallada la interpretación de los hallazgos obtenidos como positivos o negativos.^{7,9,11,12}

A pesar de que principalmente se conocen como patógenos hospitalarios, los organismos productores de BLEE han sido encontrados como patógenos de la comunidad durante la última década. La evolución de dichos organismos ha sido estudiada en España desde 1995 en una población de 500,000 españoles en Sevilla, España, desde 1995 hasta 1998 solo se encontraron 14 cepas de *E. coli* productoras de BLEE, la situación cambio abruptamente en 2000 cuando 53 aislamientos fueron identificados con incremento en el numero de cepas en los años ulteriores (106 en 2001 y 114 en 2002); documentándose posteriormente la presencia de cepas productoras de BLEE en pacientes ambulatorios en otras regiones de España e Israel.⁹ De igual forma se han encontrado en Colombia,⁷ Estados Unidos, Alemania, Francia, Japón, Argentina, Brasil, Canadá, Turquía, México, Chile, Grecia y Bélgica.^{13,14,15} Lo que nos demuestra la magnitud del problema al cual nos enfrentamos en el uso de antibióticos de amplio espectro.^{16,17,20}

Existen antecedentes de investigaciones realizadas en nuestro país acerca de cepas multirresistentes, en nuestra investigación bibliográfica hemos encontrado artículos que reportan cepas de *Pseudomona spp.* *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* multirresistentes, sin embargo se probó la sensibilidad de *enterococcus* a vancomicina y dosis altas de ampicilina así como *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina en un 33% y 100% a teicoplanina¹⁸

En 2003 se identificaron cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *E. Coli* aisladas en múltiples cultivos hospitalarios y extra-hospitalarios encontrando una prevalencia de 5% de cepas productoras de BLEE. Además se identificó resistencia cruzada con antibióticos no betalactámicos como trimetoprim-sulfametoxazol y amikacina.²¹

En el reporte de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria de nuestra institución se encuentran como los principales agentes aislados en hemocultivos en infecciones nosocomiales donde destaca la presencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*.

Antecedentes directos de nuestro estudio son las investigaciones realizadas por Thomson en 2007 en Estados Unidos ²² y por Treviño en 2008 en España. ²³ Thomson comparó la sensibilidad de los equipos automatizados para antibiograma Vitek 2 utilizando la tarjeta AST-N09 (Biomerieux, Marseille, Francia) y Phoenix Systems UNMIC/ID-62(Beckton-Dickinson, Maryland, Estados Unidos) para la tipificación fenotípica de producción de BLEE y encontró sensibilidad de 96% para el equipo Phoenix y de 99% para el Vitek 2. Treviño reporta una sensibilidad de 99.5% para Vitek 2 y de 95.3% para Phoenix Systems. En ambos estudios se realizaron antibiogramas por medio de microdilución en caldo de agar de cepas conocidas como productoras de BLEEs. ^{22,23}

Con lo que respecta a la determinación de factores de riesgos relacionados con mortalidad o infecciones causadas por cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta lactamasas de espectro extendido solo se han comparado grupos de pacientes con presencia de estas cepas contra

pacientes infectados por cepas no productoras de BLEES, por lo que resalta mas la importancia de nuestra investigación

Kanafari et al; en 2005 realizaron un estudio de control de casos con 99 pacientes en los cuales compararon la infecciones ocasionados por *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEEs contra infecciones por cepas de *Klebsiella pneumoniae* no productoras de BLEEs. En donde encontraron que el mayor factor de riesgo para adquirir una infección por una cepa productora de BLEEs fue la presencia de proceso infección con el uso de cefalosporinas de tercera generación dentro de un lapso de menos de 30 días del inicio del tratamiento al aislamiento bacteriano; otros factores de riesgo encontrados fueron cirugía reciente, ventilación mecánica y cateterización urinaria. Concluyendo el que uso de antibióticos es el factor de riesgo mas importante para la aparición de estas bacterias que incrementan la morbilidad y la estancia intrahospitalaria. Así mismo el uso injustificado y liberal de antibióticos de amplio espectro tanto en el ámbito intrahospitalario como en lo extrahospitalario.

|

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Conocer factores de riesgo para mortalidad por infecciones causadas por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de betalactamas de espectro extendido aisladas en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

OBJETIVOS

General

Determinar factores de riesgo para mortalidad por infecciones producidas por *E.Coli* y *K. Pneumoniae* productoras de Beta Lactamasas de Espectro extendido

Particulares

1. Identificar por servicio el porcentaje de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE.
2. Conocer resistencias cruzada con otros antibióticos
3. Conocer la prevalencia mediante pruebas fenotípicas(confirmatorias) de cepas de *E. coli* y *K pneumoniae* productoras de BLEES en aislaminetos clínicos obtenidos en en el laboratorio del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

JUSTIFICACIÓN

Las cepas de bacterias productoras de BLEEs constituyen un importante problema de salud pública, ya que presentan resistencia a la mayoría de los betalactámicos, y con frecuencia muestran resistencia cruzada a antimicrobianos de otras familias; observándose un incremento en su incidencia, incluso en el ámbito extrahospitalario^{3,9,11}. Por otra parte estudios in Vitro y en modelos animales demuestran que este tipo de cepas pueden mostrar incremento en resistencia a medida que incrementa el tamaño del inoculó, lo que conduce a fracaso terapéutico e incremento de la mortalidad en pacientes infectados por este tipo de microorganismos. Otra razón de peso para detectar la producción de BLEEs en nuestro hospital, se refiere a las infecciones causadas por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de este tipo de enzimas se asocian a estancias hospitalarias prolongadas con incrementando el costo para los sistemas de salud.¹⁷ Actualmente solo se han documentado la sospecha de la existencia de dichas bacterias en nuestro medio sin saber cuál es la repercusión clínica y terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y en el cual se analizaron las cepas aisladas en medios de cultivo de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* consecutivas durante el periodo del 1 de Mayo de 2010 hasta el 30 de Abril de 2011. Incluyendo todas aquellas aisladas en pacientes tanto del hospital Infantil del Estado de Sonora como del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, de igual forma no se tomaron en cuenta para el presente estudio aquellas cepas en las cuales se probara una tarjeta de antibiograma diferente a AST-GN25. Posteriormente se probó la sensibilidad antimicrobiana de estas cepas utilizando el sistema automatizado Vitek 2 con la tarjeta AST-GN25 de antibiograma para gramnegativos y detección de BLEEs que incluye los siguientes antibióticos: amikacina, gentamicina, ampicilina/sulbactam, ampicilina, aztreonam, cefazolina, cefepime, cefotetán, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, acetil-cefuroxima, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino, nitrofurantoína, piperacilina, piperacilina/tazobactam, tigecyclina, tobramicina y trimetoprim/sulfametoxazol.

Después se separaron los aislamientos correspondientes a pacientes pediátricos los cuales fueron los sujetos del estudio.

Se utilizó una hoja de recolección de datos realizada en suite de software Microsoft Office Excel® 2007 para hacer el análisis estadístico. En este análisis se identificó la presencia de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae*, por fecha, tipo de muestra, servicio y perfil de resistencia a otros antibióticos no betalactamicos

Así mismo la revisión de expedientes se realizó utilizando una hoja de recolección de datos en Excel 2007 donde se plasmaron las siguientes variables: edad, sexo, portadores o no de catéter central, días de estancia intrahospitalaria, números de agentes antimicrobianos recibidos previos a la presencia del cultivo positivo para cepas productoras de BLEES, presencia o no de reactante de fase aguda en este caso procalcitonina esto de manera cuantitativa, evolución de los pacientes a la mejoría o defunción.

Se determinaron riesgos mediante la utilización de cuadros de 2 por 2 y odd ratios además de la determinación del valor de p mediante una prueba de χ^2 comparando las diferentes variables entre los pacientes que presentaron infección por *E. coli* y *K pneumoniae* productoras de BLEES y que su evolución fue la muerte contra los que sobrevivieron.

Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 10,658 cultivos de los cuales 2,535 tuvieron desarrollo de algún agente microbianos; entre ellos se aislaron 739 cepas de *E. coli*, de ellas 85 fueron positivas para la producción de beta lactamasas de espectro extendido y 242 de *Klebsiella pneumoniae*, 64 de las cuales fueron productoras de beta lactamasas de espectro extendido lo que arroja una prevalencia del 15.1% de cepas productoras de BLEES.

De los 149 cultivos positivos para BLEES, 85 muestras fueron de pacientes pediátricos y 64 de pacientes adultos del Hospital Integral de la Mujer con la cual se comparte el laboratorio de bacteriología.

De los 85 cultivos en pacientes pediátricos, estos correspondieron a 68 pacientes en realidad, por lo cual se entiende que algunos pacientes tuvieron más de un cultivo positivo de cepas productoras de BLEES.

Del análisis de los datos obtenidos de los 68 pacientes, 33 fueron hombres y 35 mujeres, 48 evolucionaron a la mejoría y 20 fallecieron. Al dividirlos en grupos de edad, la mayor prevalencia fue en los menores de 1 año, como se observan detalles en la Tabla 1. Con un promedio de edad de 3.20 ± 4.78 en los sobrevivientes y de 2.46 ± 4.38 en los pacientes que fallecieron. Tabla 5.

Se determino el promedio de días de estancia hospitalaria en ambos grupos, obteniendo 32.79 ± 54.45 en los pacientes vivos y de 57.20 ± 20.50 en los fallecidos. Tabla 5.

De los 68 pacientes 40 fueron portadores de catéter central, de ellos 19 fallecieron y entre los 28 pacientes sin catéter central solo se observó 1 defunción.

Como reactante de fase aguda para la posibilidad de proceso infeccioso bacteriano se utilizó la Procalcitonina sérica, que fue positiva en 51 pacientes (75%); negativa en 8 y no cuantificada en 9 pacientes. De los pacientes que fallecieron el 100% presentó elevación. Los valores alcanzados fueron en promedio de ng/dl de 6.32 ± 7.32 en los controles vivos y de 33.42 ± 31.07 en aquellos que murieron. Tablas 2 y 5.

Se determinó el número total de agentes antimicrobianos recibidos obteniendo un promedio de 3.29 ± 2.74 en los pacientes que sobrevivieron y de 4.10 ± 2.73 en los pacientes que fallecieron. Más detalles en las Tablas 2 y 5.

De los 48 pacientes vivos el mayor número de pacientes hospitalizados se distribuyó de la siguiente manera; 17 (35.41%) fueron hospitalizados en el servicio de Infectología; 9 (18.75%) en Neonatología; 8 (16.66%) en Medicina Interna; 3 (6%) Terapia Intensiva. Resto de detalles en Tabla. 3.

Con lo que respecta a las 20 defunciones 8 (40%) se presentaron en el servicio de Neonatología; 6 (30%) Medicina Interna; 4 (20%) Terapia Intensiva; 1 (5%) Infectología. Tabla 3.

Se determinó la presencia de bacteriemia mediante la presencia de aislamiento por medio de hemocultivo con desarrollo reportándose 21 positivos, 11 en pacientes vivos y 10 en los fallecidos. Tabla.3

Del total de cultivos la flora microbiológica que se reporto fue: 40 asilamientos para *Klebsiella pneumoniae* 16 de ellos fallecieron y 24 sobrevivieron. 28 para *E. coli* con 4 defunciones y 24 sobrevivientes. Tabla 3.

Se revisaron los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana mediante los antibiogramas reportándose entre los pacientes fallecidos un 100% de resistencia a la ampicilina al igual que en el grupo de los sobrevivientes; 98% de sensibilidad a la tegiciclina; con lo que respecta a la Amikacina fueron sensibles el 100% en el grupo de vivos y 99 % sensibles a Amikacina en las defunciones; 37.5 % resistentes a ciprofloxacino en el grupo de vivos y 25 % de resistencia en el grupo de las defunciones. Resistencia a Moxifloxacino 29% en sobrevivientes y 25% en el grupo de las defunciones. Más detalles Tabla. 4.

Tabla 1. Características sociodemográficas seleccionadas de los sujetos de estudio. 2010-2011			
Variable	Grupo de estudio N (%)		p^{1/}
	Vivos (n=48)	Defunciones (n=20)	
Sexo			
Masculino	24 (50.00)	9 (45.00)	0.6547
Femenino	24 (50.00)	11 (55.00)	
Grupo de edad (años)			
Menores de 1	25 (52.08)	11 (55.00)	0.8262
1 a 5	10 (20.83)	6 (30.00)	
6 a 11	7 (14.58)	2 (10.00)	
12 a 16	5 (10.42)	0 (0.00)	
17 y mas	1 (2.08)	1 (5.00)	
1/ Basado en una prueba multinomial de chi-cuadrada para diferencia de proporciones			

Tabla 2. Características clínicas seleccionadas de los sujetos de estudio. 2010- 2011			
Variable	Grupo de estudio N (%)		p^{1/}
	Vivos (n= 48)	Defunciones (n= 20)	
Portadores de Cateter Central			
Con cateter central	21 (43.75)	19 (95.00)	0.0001**
Sin cateter central	27 (56.25)	1 (5.00)	
Procalcitonina sérica			
Positivos (> 0.5 ng/ml)	31 (64.58)	20 (100)	0.0006**
Negativos (\leq 0.5 ng/ml)	8 (16.67)	0 (0)	
No cuantificada	9 (18.75)	0 (0)	
Número de agentes antimicrobianos recibidos			
\leq 3 agentes antimicrobianos recibidos	31 (64.58)	10 (50.00)	0.2628
> 3 agentes antimicrobianos recibidos	17 (35.41)	10 (50.00)	
1/ Basado en una prueba de chi-cuadrada para diferencia de proporciones de dos muestras independientes			
** Estadísticamente significativo			

Tabla 3. Características epidemiológicas seleccionadas de los sujetos de estudio. 2010 - 2011			
Variable	Grupo de estudio N (%)		p^{1/}
	Vivos (N= 48)	Defunciones (N= 20)	
Por servicio hospitalario			
Infectología	17 (35.41)	1 (5.00)	0.000041
Neonatología	9 (18.75)	8 (40.00)	
Medicina Interna	8 (16.66)	6 (30.00)	
Consulta Externa	4 (8.33)	0 (0.00)	
Cirugía	4 (8.33)	0 (0.00)	
Terapia Intensiva	3 (6.25)	4 (20.00)	
Oncología	2 (4.16)	1 (5.00)	
Urgencias	1 (2.08)	0 (0.00)	
Germen aislado			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (50.00)	16 (80.00)	0.0220**
<i>Escherichia coli</i>	24 (50.00)	4 (20.00)	
Hemocultivo			
Con desarrollo	11 (22.91)	10 (50.00)	<0.0001**
Sin desarrollo	37 (77.08)	10 (50.00)	

1/ Basado en una prueba multinomial de chi-cuadrada para diferencia de proporciones
** Basado en una prueba de chi-cuadrada para diferencia de proporciones de dos muestras independientes

Tabla 4. Características de resistencia y sensibilidad antimicrobiana en las cepas aisladas en los sujetos de estudio HIES, 2010 - 2011

<i>Perfil de resistencia cruzada antimicrobiana</i>	Grupo de estudio N (%)		p ^{1/}
	Vivos (n=48)	Defunciones (n=20)	
<i>Amikacina</i>			
Resistente	0 (0.00)	1 (5.00)	0.5166
Sensible	48 (100.00)	19 (95.00)	
<i>Ampicilina</i>			
Resistente	48 (100)	20 (100)	0.5312
Sensible	0 (0.00)	0 (0.00)	
<i>Ciprofloxacino</i>			
Resistente	18 (37.5)	5 (25.00)	0.0172**
Sensible	28 (58.33)	13 (65.00)	
Intermedia	2 (4.16)	2 (10.00)	
<i>Moxifloxacino</i>			
Resistente	14 (29.16)	5 (25.00)	0.7779
Sensible	33 (68.75)	14 (10.00)	
Intermedia	1 (2.08)	1 (5.00)	
<i>Tigecilina</i>			
Resistente	1 (2.08)	1 (5.00)	0.5166
Sensible	47 (97.91)	19 (95.00)	
<i>Trimetoprim/sulfametoxazol</i>			
Resistente	38 (79.16)	15 (75.00)	0.7058
Sensible	10 (20.83)	5 (25.00)	

1/ Basado en una prueba de chi-cuadrada para diferencia de proporciones de dos muestras

** Estadísticamente significativo

Tabla 5. Comparación de características, epidemiológicas, clínicas y laboratoriales en infecciones por BLEEs, en sujetos de estudio. 2010-2011			
Variable	Vivos (n=48)	Defunciones (n=20)	p^{1/}
	Media±D.E.	Media±D.E.	
Edad (en años y meses)	3.20±4.78	2.46±4.38	0.5553
Días de estancia Intrahospitalaria	32.79±54.45	57.20±20.50	0.0092**
Número de antibióticos usados	3.29±2.74	4.10±2.73	0.2729
Procalcitonina sérica (ng/ml)	6.32±7.32	33.42±31.07	0.0010**

1/ Basado en una prueba de T para dos muestras independientes (de promedio y desviación estándar)
 ** Estadísticamente significativo
 D.E. = Desviación estándar

Tabla 6. Factores predictores de mortalidad en infecciones BLEE, sujetos de estudio. HIES, 2010-2011					
Resultados de la regresión lineal logística					
Variable	Coefficiente β	RM	Error Estándar	95% IC	p
Sexo (1=Masculino)	-0.201	0.82	0.534	(0.29, 2.33)	0.707
Uso de antibióticos (1=Más de 3)	0.601	1.82	0.540	(0.63, 5.25)	0.265
Estancia intrahospitalaria (1=Más de 7 días)	1.954	7.06	1.076	(0.86, 58.16)	0.069
Procalcitonina (1= Positiva: Mayor 0.5 ng/ml)	2.334	10.32	1.367	(0.96, 59.12)	0.066
Germen (1= <i>Klebsiella pneumoniae</i>)	-1.386	0.25	0.629	(0.07, 0.86)	0.0276**
Catéter venoso central (1=Si)	3.196	24.43	1.066	(3.02, 197.53)	0.003

** Estadísticamente significativo (<0.05)

Discusión

Nuestro trabajo mostro un incremento en la prevalencia, ya que en el 2003, Navarro⁽²¹⁾ demostró una prevalencia del 5% incrementando al 15% en el 2011.

Romero y Cantón (5,14) en 2003 y 2006 respectivamente en España reportaron cifras de prevalencia de cepas de E. coli y K. pneumoniae productoras de BLEEs de 7.2% y 8% respectivamente, posteriormente nuevamente en Europa se encuentra cifras similares de (ESBL) muy por debajo de nuestra prevalencia.⁽²⁹⁾

La edad y el género son variables que no inciden como factor de riesgo de mortalidad, tal como se estableció en otros trabajos.^(26,27) Aunque observamos un incremento en las defunciones en el grupo etario < de 5 años; esta no es significativa (ver Tabla 1).

Sin embargo cuando asociamos mortalidad con portación de catéter endovenoso, este si representa un factor de riesgo de mortalidad, tal como se demuestra en otros estudios.⁽²⁴⁾

De los reactantes de fase aguda, la procalcitonina se encontró positiva en el 100% del grupo de las defunciones y 64.5% en el grupo de sobrevivientes, siendo estadísticamente significativo, sin embargo los valores de procalcitonina son muy amplios, variando de más de 0.5ng/dl a 144ng/dl, por lo que debe analizarse a fondo específicamente esta variable. (Ver Tablas. 2 y 5)

Además, nuestros resultados muestran que la unidad de terapia intensiva neonatal, terapia intensiva pediátrica y el servicio de oncología concentra el mayor número de muertes en ese orden, tal como es descrito en la literatura médica. (Tabla. 3)^(24,25,28,29)

En nuestra investigación observamos que el mayor número de defunciones se asociaron a *K. pneumoniae*, ya que esta representa el 80% de la mortalidad, y en menor proporción *E. coli* con 20%. Este hallazgo es congruente con lo reportado en otras partes, ya que se considera a *Klebsiella pneumoniae* posee mayores herramientas de virulencia que *E. coli* (Ver Tabla 3). ^(9,10,30)

Por otra parte el obtener un aislamiento bacteriano en sangre (*K. pneumoniae* o *E. coli*), representa un factor de riesgo para mortalidad, fisiológicamente es congruente ya que tenemos una diseminación hematogena de la bacteria y esta se puede sembrar en diferentes tejidos del cuerpo (Ver Tabla. 3)

En la tabla 6; mostramos los resultados de varias variables, sin embargo resulta relevante el análisis del germen aislado (*K. pneumoniae*) y su relación con mortalidad. La cual tiene una representatividad estadística, tal como es referido en otros trabajos (Ver tabla 6). ^{(29, 30).}

CONCLUSIONES

- 1.- Se determino que el ser portador de catéter venoso central incrementa el riesgo de mortalidad en infecciones causadas por cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEES.
- 2.- La presencia de procalcitonina positiva como reactante de fase aguda se puede asociar como factor predictivo de mortalidad
- 3.- El aislamiento bacteriano en sangre se relaciona directamente con un incremento en la mortalidad.
- 4.- El factor de mayor riesgo de mortalidad fue la presencia de *Klebsiella pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA

1. García R J. Historia de la antibioterapia, Barcelona, Ed. Doyma, 1997.
2. Cantón R. Morisini M. Martin O. De la Masa S. Gomez G. de la Pedroza. IRT and CMT b-lactamases and inhibitor resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 2008; 14;53- 62.
3. Hernández JR. Pascual A. Caton R. Martinez L. GEIH. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000), *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2003;21(2):77-82.
4. Mesa R. J. Blanc V. Blanch V. Cortes P. González J.J. Lavilla S. Miro E. et al. Extended-spectrum b-lactamase-producing enterobacteriaceae in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006; 58, 211 – 215.
5. Romero L. López L. Rodriguez- Baño J. Ramon Hernandez J. Martinez Martinez L. Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum b-lactamases. *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11: 625- 631.
6. Schwaber M. J. Raney P. M. Rasheed J.K. Biddle J. W. Williams P. et al Utility of NCCLS Guidelines for Identifying Extended-Spectrum B-Lactamases in Non-*Escherichia coli* and Non-*Klebsiella* spp. of Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*, Jan. 2004;42:294-298.
7. Sánchez L. Ríos R. Máttar S. Detección de beta-lactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados en una clínica de Villavicencio, Colombia. *Infection*, 2008; 12:193 -200.

8. Peña C. Gudiol C. Tubau F. Saballs M. Pujol M. Dominguez M. A. Calatayud L. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients *Clinical Microbiology and Infection*, 2006; 12:289-294.
9. Manandhar T. Koirala J. Pokhrel M. Ghimire P. Status of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella* species in urinary tract infection, *Journal of Institute of Medicine*, 2006;28:2:24-29.
10. Sánchez U. M. Bello T. H. Domínguez Y. M. Mella M. S. Zemelman Z. R. González R. G. Transferencia de B-Lactamasas de espectro extendido desde cepas hospitalarias de *Klebisella pneumoniae* a otras especies de enterobacterias. *Revista Médica de Chile* 2006; 134: 415 -420.
11. Yagüe A. Rodríguez J.C. Sandvang D. Ruiz M. Royo G. Evaluación de un método rápido para la detección de betalactamasas de espectro extendido mediante una cefalosporina cromogénica *Revista Española de Quimioterapia*, Junio 2006; 19: 185- 186.
12. Martínez Ramos, Bustos A. Espinal A. Mattar S. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital San Jerónimo de Montería, *MedUNAB* 2005; 8: 15-22.
13. Mantilla J.R. Reguero M. Gonzalez E. Garcia I. Leal A. Et al. Caracterización molecular de un brote por *Klebisella pneumoniae* productora de CTX-M-12 en la unidad de cuidado intensivo neonatal de un hospital colombiano. *Biomédica*. 2006.

14. Cantón R. Et al, Prevalence and spread of extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe, *Clinical Microbiology and Infection* 2008
15. Peterson L.R. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin–tazobactam. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008.
16. Pujol M., Piña C., El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2003.
17. Díaz P., Et al Resistencia a gentamicina, amikacina y ciprofloxacina en cepas hospitalarias de *Klebsiella pneumoniae* subespecie *pneumoniae* productoras de B-lactamasas de espectro extendido. *Revista Médica de Chile*. 2004.
18. Pliego A., . Bacterias multirresistentes más comunes en un hospital oncológico. *Revista Médica IMSS*, 2004.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement, Document M7-A7, 2008.
20. Rodríguez J., Navarro M.D. Extended-spectrum B-Lactamases in ambulatory care: a clinical perspective, *Clinical Microbiology and Infection* 2008.
21. Navarro, et al. Detección de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Boletín Clínico HIES*, 2005.
22. Thomson K. S. et al. Comparison of Phoenix and VITEK 2 Extended-Spectrum Beta-Lactamase Detection Tests for Analysis of *Escherichia coli* and

Klebsiella Isolates with Well-Characterized Beta-Lactamases. Journal Of Clinical Microbiology, August, 2007.

23. Treviño M. et al. Comparación entre las pruebas para la detección de betalactamasas de espectro extendido de los sistemas Vitek-2 y Phoenix. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Febrero, 2009.

24. Álvarez H. G., Amaro O. C. Costos atribuibles y factores de riesgo de infección nosocomial en un hospital pediátrico del estado de Sonora, 2008. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. Marzo-Abril, 2010.

29. E. Cercenado. Impacto pronóstico de las betalactamasas de espectro extendido Prognostic impact of Extended-Spectrum Beta-Lactamases, Rev Clin Esp. 2011;211(3):139-141)