



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA

TESIS

COLONIZACION POR ENTEROBACTERIAS CON PRODUCCION DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS INFECCIOSAS EN PACIENTES CON CÁNCER DEL TUBO DIGESTIVO, OPERADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE
INFECTOLOGIA**

PRESENTA

DR. LUIS DAVID CHORA HERNANDEZ

TUTOR

DRA. DIANA VILAR COMPTE

México, Df a 25 de Julio del 2014.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. PATRICIA CORNEJO JUAREZ
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

DRA. DIANA VILAR COMPTE
ASESOR DE TESIS

Dr. LUIS DAVID CHORA HERNÁNDEZ
TESISTA

DEDICATORIA

Joven potro: Tiéndete a fondo en tu carrera, aunque apenas se te dé para comer. Pues si llegas sin valer a la gloria, y adquieres estilo para trocarlo fraudulentamente por pingüe ferraje, te salvará el haberte dado un día todo entero por un puñado de pasto.

Horacio Quiroga

CONTENIDO

- MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.... Página 5.
- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS..... Página 8.
- METODOLOGIA..... Página 9.
- RESULTADOS..... Página 21.
- DISCUSION..... Página 24.
- BIBLIOGRAFIA..... Página 26.

COLONIZACION POR ENTEROBACTERIAS CON PRODUCCION DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS INFECCIOSAS EN PACIENTES CON CÁNCER DEL TUBO DIGESTIVO, OPERADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

Antecedentes:

Las infecciones de sitio quirúrgico (ISQ) continúan siendo una complicación posoperatoria frecuente, y en algunos hospitales como el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es la infección más frecuente, con una frecuencia entre 3 a 20%. La tasa de mortalidad asociada se ha reportado hasta del 3%. Existe además una morbilidad significativa, discapacidad a largo plazo incremento en los costos de atención, tanto directos como indirectos (1, 2, 3, 4,5).

Las infecciones por organismos resistentes a antimicrobianos son actualmente un importante problema de salud pública a nivel mundial. En el ámbito hospitalario el incremento de la resistencia en bacterias gram negativas asociadas con producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) es de particular importancia (6,7).

Tratar las infecciones de sitio quirúrgico por *E. coli* productora de BLEE es un reto clínico mayor. Para el paciente infectado, las opciones de tratamiento son limitadas y el riesgo de morbimortalidad se incrementa (8). Esto es particularmente importante para el paciente con cáncer, ya que su tratamiento oncológico debe posponerse.

Epidemiología:

Existen pocos estudios en pacientes quirúrgicos con cáncer e infecciones por cepas productoras de BLEE, y la información relacionada con su la incidencia y factores de riesgo es limitada (9). En un estudio reciente, efectuado dentro del INCan se encontró que la incidencia de ISQ causada por *E. coli* se ha incrementado. Más de la mitad (56.1%) de todas las ISQ que ocurrieron entre 2008 y 2012 fueron causadas por *E. coli*, 37.1% fueron productoras de BLEE (10).

La colonización por cepas resistentes incrementa el riesgo de desarrollo de infecciones nosocomiales y de bacteriemia hasta seis veces. La portación fecal de cepas productoras BLEE, entre enterobacterias se ha incrementado hasta 26% en diferentes partes del mundo (11, 12, 13). En la comunidad se han descrito como factores de riesgo para colonización por entero bacterias BLEE: hospitalización previa durante los 3 meses anteriores, tratamiento antibiótico en los 3 meses previos (particularmente con cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, y quinolonas), edad mayor a 65 años, diabetes mellitus, género masculino e infección por *K. pneumoniae* (14). En el caso de los pacientes hospitalizados, los factores de riesgo descritos con un mayor riesgo de colonización fecal por cepas productoras de beta-lactamasas son: edad >65 años, residencia en asilo, deterioro cognitivo, uso reciente de antibióticos de amplio espectro, ventilación mecánica y hospitalización prolongada (15). El principal factor de riesgo para la colonización por cepas productoras de BLEE es el uso previo de antibióticos (16, 17, 18).

La detección temprana de portación de enterobacterias BLEE puede permitir la implementación de medidas de control de infecciones. En algunos estudios, el escrutinio y la vigilancia de portación de estos microorganismos se ha asociado con la reducción en la incidencia de infecciones por cepas resistentes durante la hospitalización (19), pudiendo disminuir el riesgo de infección a otros pacientes.

En la literatura existen diversos estudios en relación con la prevalencia de colonización fecal por enterobacterias BLEE. En algunos países africanos, y en países con economías emergentes, en donde las infecciones por *E.coli* y *K.pneumoniae* BLEE son muy frecuentes, se ha observado una frecuencia de colonización fecal en la comunidad de 10 a 30%. En el contexto hospitalario, la prevalencia oscila entre 40-45%. En poblaciones particulares, como en los pacientes sometidos a trasplante de hígado, la colonización fecal por enterobacterias BLEE se ha asociado como un factor de riesgo independiente para infecciones por estos gérmenes en el posquirúrgico (20) En pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia grave, la colonización por *E. coli* BLEE se ha descrito hasta en 31.8% de los pacientes (21, 22, 23).

Además de la resistencia intrínseca de las cepas productoras de beta-lactamasas a los beta-lactámicos, se ha observado una mayor resistencia a otras clases de antibióticos como: quinolonas, Trimetoprim-Sulfametoxazol, gentamicina, y tobramicina, lo que reduce las opciones terapéuticas para el manejo de estas infecciones (24, 25, 26).

En poblaciones infantiles marginadas de áreas urbanas en América Latina se ha valorado la portación fecal de enterobacterias BLEE. La tasa de portación era tan baja del 0.1% en el 2002, pero se ha incrementado a 1.7% en 2005 y alcanzó 12.4% en el 2011 (27, 28, 29). En el INCan, *E. coli* es el gramnegativo más frecuentemente aislado en las ISQs, y de manera global, ocupa el segundo lugar en frecuencia, solo detrás del *S. aureus*.

Aun cuando se han identificado los factores de riesgo asociados a la ISQ por este germen en nuestra Institución, desconocemos la frecuencia de colonización, tiempo de ocurrencia, y su relación con las ISQ. Dada su relevancia en un contexto como el de nuestra Institución es que se planteó este trabajo.

JUSTIFICACION

El desarrollo de este proyecto es importante debido a que al establecer la asociación entre la portación fecal al ingreso y durante la estancia hospitalaria de enterobacterias BLEE, se puede proporcionar información adecuada y valiosa respecto al desarrollo de infecciones por estos aislamientos. Esto permitirá además establecer la epidemiología local de nuestros aislamientos y elaborar estrategias de prevención.

Dentro del área de la Infectología el tener esta información permitirá conocer con precisión la población blanco y los factores de riesgo en torno a estas infecciones, además de poder incidir directamente en la prevención mediante otras estrategias como cambios en los protocolos de preparación del intestino.

Dependiendo de los hallazgos, nuestros resultados podrán aportar información relevante tanto a nivel nacional como internacional, particularmente en pacientes con cáncer y cirugía abdominal y pélvica.

OBJETIVOS

- 1) Conocer la prevalencia de colonización por *E. coli* y *Klebsiella* BLEE al ingreso y durante la estancia hospitalaria.
- 2) Determinar si la colonización colo-rectal de *E. coli* y *Klebsiella* (BLEE), al ingreso o durante la hospitalización, se asocia a complicaciones infecciosas posquirúrgicas por estos aislamientos.
- 3) Calcular la incidencia de complicaciones infecciosas por *E. coli* y *Klebsiella* BLEE en este grupo de pacientes.

HIPOTESIS

Aproximadamente el 40% de los pacientes estarán colonizados por *E. coli/Klebsiella* BLEE al ingreso al hospital antes de la cirugía. Aquellos con hospitalizaciones de más de 72 hrs, tendrán un porcentaje de colonización mayor al 60%.

El riesgo de infecciones del sitio quirúrgico será del 10% para los pacientes colonizados por cepas sensibles, y de aproximadamente 20% para los colonizados por cepas productoras de BLEE.

METODOLOGIA

DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Estudio observacional, longitudinal, analítico y prospectivo.

Universo o población.

Pacientes con diagnóstico de cáncer del tubo digestivo del Instituto Nacional de Cancerología, operados de manera electiva entre mayo y julio de 2014.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años del INCan con cáncer del tubo digestivo en cualquier localización corroborado por histopatología, (esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, recto, hígado, páncreas y vías biliares) operados de manera electiva y que otorgaron el consentimiento para su participación.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no contaron al menos con una muestra de heces, previo a la realización de la intervención quirúrgica.

Pacientes con muestra basal inadecuada.

Seguimiento de pacientes:

Previo consentimiento informado, se realizó un registro con las variables de estudio y se efectuó un hisopado rectal de los pacientes al momento del ingreso o coprocultivo. Una vez obtenida la muestra se inoculó en medios selectivos para su posterior identificación fenotípica mediante analizador automatizado de microbiología BD Phoenix tm, de acuerdo con los criterios del CLSI.

Los pacientes fueron evaluados diariamente mientras permanecían hospitalizados. Se consignaron datos sobre su evolución, estado de la herida, drenajes y uso de antibióticos. Se efectuaron hisopados posteriores o coprocultivos a los 5, 10 y 20 días en los pacientes que permanecieron hospitalizados.

Al momento del egreso se dio seguimiento del paciente durante un período mínimo de 30 días; en caso de presentarse una infección de sitio quirúrgico o infección secundaria se registraron todas las complicaciones relacionadas (infecciosas y no infecciosas). En caso de sospecha de infección, se evaluó clínicamente al paciente y se tomaron los cultivos pertinentes y/o exámenes auxiliares de diagnóstico.

En caso de infección de sitio quirúrgico u otra infección secundaria con aislamiento de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*), se consignó el tipo de infección y se realizó identificación fenotípica mediante sistema automatizado de sensibilidad a antimicrobianos BD Phoenix tm.

Al término del seguimiento se hizo un análisis de los datos obtenidos así como de las variables que se asociaron a mayor riesgo de colonización pre hospitalaria y durante la hospitalización.

Procesamiento de las Muestras:

- 1) Colonización: Se tomaron hisopados ano-rectales de los pacientes. Se introdujo un hisopo a través del esfínter anal aprox. 2.5 cm; en el hisopo se debía visualizar heces. Posteriormente la muestra se inoculó de inmediato en medio de cultivo de sistema de transporte (Medio de transporte de Stuart) para evitar su desecación, o se sembró directamente en agar cromogénico por cuadrantes para identificación de *E. coli* y *Klebsiella* BLEE. La información se consignó en la hoja diseñada para tales fines. En caso de que el paciente al ingreso tuviera presencia de estoma, se tomó la muestra del estoma.
- 2) Infección: En caso de infección de sitio quirúrgico u otra infección secundaria, se tomaron los cultivos pertinentes y se identificaron de acuerdo al sitio involucrado. El procedimiento fue el rutinario que se sigue en el INCan con este tipo de muestras y de acuerdo con el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio). Las muestras de heces en frasco limpio o de hisopado transportadas en medio de Stuart, se sembraron en agar selectivo y diferenciador MacConkey o agar cromogénico de BLEE, y posteriormente para la sensibilidad antimicrobiana se utilizó el sistema automatizado de identificación y pruebas de sensibilidad a antibióticos Phoenix (Becton Dickinson Microbiology Systems).

- 3) Se realizó prueba confirmatoria de producción de beta lactamasas de espectro extendido según el CLSI, con discos de Ceftazidima o Cefotaxima con y sin ácido clavulánico, siendo positiva si el halo de inhibición se incrementaba 5 mm o más, al agregar clavulanato al disco de antibiótico solo.

Variables.

- 1) Variables desenlace (dependiente):

Infección de sitio quirúrgico por *E. coli/Klebsiella* BLEE (Primaria).

Otras infecciones por *E. coli/Klebsiella* BLEE (Secundaria).

- 2) Variables Independientes:

- a. Colonización por *E. coli/Klebsiella* BLEE.
- b. Demográficos y comorbilidades.
- c. Relacionados con el cáncer.
- d. Relacionadas con el procedimiento quirúrgico.
- e. Relacionadas con el uso de antibióticos.

VARIABLES DESENLACE		
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Infección de sitio quirúrgico por <i>E. coli/Klebsiella</i> BLEE	ISQ de acuerdo a los criterios del CDC y aislamiento por <i>E. coli/Klebsiella</i> BLEE.	Cualitativa nominal

Otras infecciones por <i>E. coli/Klebsiella</i> BLEE	Bacteriemia, IVU, neumonía u otros relacionadas con la atención a la salud causados por <i>E. coli/Klebsiella</i> BLEE.	Cualitativa nominal
--	---	---------------------

VARIABLES INDEPENDIENTES		
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Colonización por <i>E. coli/Klebsiella</i> BLEE	Presencia de de <i>E.coli/Klebsiella</i> BLEE en heces fecales al momento del ingreso, previo a la cirugía.	Cualitativa
Variables preoperatorias:		
Edad	Edad cumplidos a la cirugía	Cuantitativa de razón
Sexo	Masculino o femenino	Cualitativa
Peso actual	Peso actual del paciente	Cuantitativa de razón
Peso habitual	Peso habitual del paciente	Cuantitativa de razón
IMC:	Índice de masa corporal (kilogramos/metro ²)	Cuantitativa continua
Índice nutricional:	1.5 x albúmina + (peso actual /peso habitual)	Cuantitativa continua
Hospitalización previa	Hospitalización previa (90 días previos)	Cualitativa
Uso previo de antibióticos	Uso de antibióticos en 90 días previos	Cualitativa
Neoplasia:		

Quimioterapia concomitante:	Uso de quimioterapia en 8 semanas previas	Cualitativa
Radioterapia concomitante:	Uso de radioterapia en 12 meses previos	Cualitativa
Diabetes mellitus:	Diagnóstico previo de diabetes mellitus	Cualitativa
Hipertensión arterial:	Diagnóstico previo de hipertensión arterial	Cualitativa
Tabaquismo:	Consumo previo de tabaco	Cualitativa
Alcoholismo:	Consumo previo de alcohol	Cualitativa
Dispositivos/procedimientos:		
Catéter venoso central	Colocación de catéter venoso durante la hospitalización	Cualitativa
Traqueotomía	Traqueotomía durante la hospitalización	Cualitativa
Colostomía	Colostomía durante la hospitalización	Cualitativa
Gastrostomía	Gastrostomía durante la hospitalización	Cualitativa
Ileostomía	Ileostomía durante la hospitalización	Cualitativa
Exámenes preoperatorios (basales):		
Hemoglobina	Determinación de hemoglobina pre quirúrgica (g/dL)	Cuantitativa
Hematocrito	Determinación de hematocrito pre quirúrgica (%)	Cuantitativa
Leucocitos	Determinación de leucocitos totales pre quirúrgica (células/mm ³)	Cuantitativa
Neutrófilos	Determinación de neutrófilos absolutos pre quirúrgica (células/mm ³)	Cuantitativa
Linfocitos	Determinación de linfocitos absolutos pre quirúrgica	Cuantitativa

Plaquetas	(células/mm ³) Determinación de plaquetas pre quirúrgica	Cuantitativa
Glucosa	(células/mm ³) Determinación de glucosa en ayuno pre quirúrgica	Cuantitativa
Creatinina	(mg/dL) Determinación de creatinina pre quirúrgica	Cuantitativa
Bilirrubina total	(mg/dL) Determinación de bilirrubina total pre quirúrgica(mg/dL)	Cuantitativa
Bilirrubina directa	(mg/dL) Determinación de bilirrubina directa pre quirúrgica	Cuantitativa
AST	(UI/dL) Determinación de aspartato amino transferasa pre quirúrgica (UI/dL)	Cuantitativa
ALT	(UI/dL) Determinación de alanino amino transferasa pre quirúrgica (UI/dL)	Cuantitativa
TP	Tiempo de protrombina pre quirúrgico (segundos)	Cuantitativa
INR	Índice normalizado internacional	Cuantitativa
Na plasmático	Sodio sérico pre quirúrgico (mEq/L)	Cuantitativa
Albúmina	Albúmina sérica pre quirúrgica (g/dL)	Cuantitativa
Relacionadas con la cirugía y de hospitalización:		
Duración de la cirugía	Tiempo en minutos desde la incisión de piel a cierre	Cuantitativa

	de la misma	
ASA	Clasificación ASA pre quirúrgica	Cualitativa ordinal
GOLDMAN	Clasificación GOLDMAN pre quirúrgica	Cualitativa ordinal
Cirugía planeada:	Tipo de cirugía planeada	Cualitativa ordinal
Re intervención en las primeras 24 hrs.	Re intervención en primeras 24 hrs	Cualitativa ordinal
Profilaxis antibiótica:		
- Agente(s) recibidos.	Antibióticos seleccionados para la profilaxis	Cualitativa nominal
- Administración 20-60 minutos antes de la incisión.	Momento en el que se infunde el medicamento IV para la profilaxis	Cualitativa nominal
- Suspensión de acuerdo a guías (24-48 hrs dependiendo del procedimiento).	Suspensión de los antibióticos profilácticos a las 24 o 48 hrs del procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal
Preparación intestinal mecánica	Polietilenglicol (nulitely) y dosis única de metronidazol 500mg IV.	Cualitativa nominal
UCI:		
- Al término de la cirugía	Necesidad de UCI al término de la cirugía para vigilancia o complicación.	Cualitativa nominal
- Durante la estancia hospitalaria por deterioro.	Ingreso a UCI por deterioro o complicación (infecciosas, metabólicas, sangrado, insuficiencia respiratoria)	Cualitativa nominal

- Ventilación mecánica.	Necesidad de ventilación mecánica	Cualitativa nominal
- Días totales de estancia en UCI.	Días de estancia en UCI	Cuantitativa
Transfusiones en el trans y postoperatorio	Transfusión de hemoderivados en el trans y postoperatorio (primeras 24 hrs).	Cualitativa nominal
NPT	Necesidad de Nutrición parenteral en el postoperatorio.	Cualitativa nominal
Estancia hospitalaria global.	Tiempo y duración de estancia hospitalaria (días).	Cuantitativa
Desenlace	Vivo, muerte y causa de muerte	Cualitativa nominal

Análisis estadístico.

Se efectuó un análisis descriptivo de la información, tanto para el aspecto de la colonización como de las infecciones. Para las variables cuantitativas se usó media y desviación estándar o mediana y percentiles de acuerdo con su distribución. Para las variables cualitativas se utilizó N y porcentaje.

Se compararon los pacientes colonizados por *E.coli* / *Klebsiella* productoras de BLEE con los pacientes no colonizados por cepas productoras de BLEE a través de un análisis de casos y controles. Se analizaron variables de riesgo como: Tipo de neoplasia, tratamientos oncológicos recibidos, uso previo de antibióticos y comorbilidades. Para ello se efectuó un análisis bivariado de la información usando chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se usó la razón de momios (RM) para evaluar la magnitud de la asociación, así como intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se uso Stata 11.1

De manera similar, se calculó la magnitud de la asociación de aquellos colonizados por *E.coli* /*Klebsiella* BLEE con el desarrollo de una ISQ por estos gérmenes,

Se consideró estadísticamente significativo, una $p \leq 0.05$.

Unidades de medida y escalas de clasificación

. Tiempo de estancia: Días.

. Edad: Años.

. Peso: Kilogramos.

. Talla: Metros.

. IMC: kg/m^2 .

. Leucocitos: células/ mm^3 .

. Neutrófilos absolutos: células/ mm^3 .

. Linfocitos absolutos: células/ mm^3 .

. Hemoglobina: g/dL.

- . Plaquetas: células/mm³.
- . Glucosa: mg/dL.
- . Creatinina: mg/dL.
- . Bilirrubina total: mg/dL.
- . Bilirrubina directa: mg/dL.
- . AST: UI/dL.
- . ALT: UI/dL.
- . Tiempo de protrombina: Segundos.
- . Sodio plasmático: mEq/L.
- . Albúmina: mg/dL.
- . Tiempo quirúrgico: Minutos.
- . Sangrado: Milímetros.

Métodos y Técnicas de recolección de la información.

Previo consentimiento del paciente se procedió a realizar interrogatorio directo con recolección de información del paciente y registro de variables. Posterior a esto se tomó información del resto de variables a partir del expediente electrónico. Se hizo seguimiento de cada paciente captado con revisiones periódicas durante su hospitalización y seguimiento

ambulatorio hasta completar 30 días de la cirugía. En caso de documentarse infección se procedió a tomar cultivo del sitio de infección e identificación del aislamiento, consignando el evento en la hoja de recolección de variables.

Consideraciones éticas y prevención de riesgos.

1. PROCESO DE OBTENCION DE MUESTRAS:

Se efectuó al menos un hisopado rectal al ingresar al estudio y cada 5 días mientras el paciente se encontraba hospitalizado.

Para la realización del hisopado rectal se solicitó consentimiento por escrito. Todas las muestras fueron recolectadas y almacenadas bajo procedimientos estandarizados.

2. PROCESO DE OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El estudio fue aprobado por los Comités Institucionales del Instituto Nacional de Cancerología bajo los lineamientos internacionales para investigación definidos en la Declaración de Helsinki en su revisión de 1996, en concordancia con las Guías de Buena Práctica Clínica, y con apego a la Ley General de Salud (Título Segundo, Capítulo I: artículo 13 y Título Sexto, Capítulo único) de los Estados Unidos Mexicanos.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes entre el 8 de Abril y el 10 de Julio 2014 programados para cirugía electiva del tubo digestivo. Dieciséis (53.3%) hombres, edad promedio de 58.5 (rango de edad: 16-82 años). En la tabla 1 se resumen las características clínicas y demográficas de los pacientes.

Los diagnósticos oncológicos más frecuentes fueron: Cáncer de colon 10 (33.3%), cáncer gástrico 7 (23.3%), cáncer de recto 6 (20%), cáncer de páncreas 4 (13.3%), Intestino delgado 2 (6.6%) y tumor hepático 1 (3.3%). En la Figura 1 se muestra la distribución de las neoplasias:

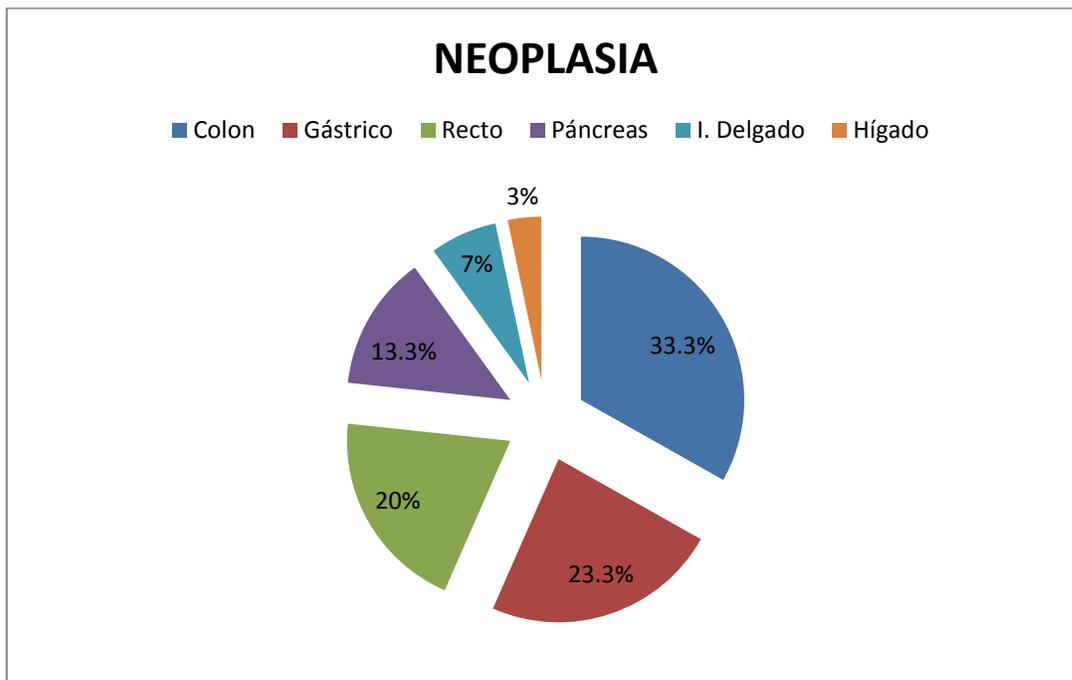


Figura 1 Distribución por porcentaje de neoplasia de diagnóstico.

Tabla 1 Características de los 30 pacientes incluidos en el estudio.

CARACTERÍSTICAS	VALOR N(%)

Edad, años.	Mediana 58.5
Masculino	16 (53.3)
Femenino	14 (46.6)
Tabaquismo	10 (33.3)
Alcoholismo	8 (26.6)
Diabetes mellitus	5 (16.6)
Hipertensión arterial	8 (26.6)
Hospitalización previa	9 (30)
Uso previo de antibióticos	11 (36.6)
QT previa	4 (13.3)
RT previa	1 (3.3)
Dispositivos previos	9 (30)

La cirugía realizada con mayor frecuencia en estos pacientes fue la laparotomía exploradora 8 (26.6%), seguida de hemicolectomía 7 (23.3%), gastrectomía 5 (16.6%), resección de recto 2 (6.6%), laparoscopia diagnóstica 2 (6.6%), procedimiento de Whipple 1 (3.3%), pancreatometomía 1 (3.3%), otros 4 (13.3%).

Se efectuó un hisopado ano-rectal en todos los pacientes previo al procedimiento quirúrgico. En la tabla 2 se muestran los aislamientos hallados en esta cohorte. *E. coli* fue el germen más frecuentemente encontrado, 5 (13.8%) fueron productoras de BLEE.

Tabla 2 Microorganismo aislado género y especie

Recuento		Grupo		Total
		BLEE	No BLEE	
Microorganismo aislado	<i>Escherichia coli</i>	4	25	29
género y especie	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	0
Total		5	25	30

Cuando los pacientes permanecieron hospitalizados se tomó un hisopado cada 5 días, observando un incremento en la colonización de *E. coli* BLEE del 13.8% al 26.7%.

Las características de los pacientes colonizados por *E. coli* BLEE de aquellos con *E. coli* sensible no fue diferente. En la tabla 3 se muestran las variables más importantes en ambos grupos.

VARIABLE	<i>E. coli</i> sensible % (n = 25)	<i>E. coli</i> BLEE % (n = 4)	Valor de p
Edad, años.			
Media (DE)	58.28 (DE ± 15.21)	53.5 (DE ± 8.5)	0.5
Sexo (mayor %)	Masculino 64% (16)	Femenino 100% (4)	0.03
IMC	25.5 (DE ± 3.8)	25.3 (DE ± 2.5)	0.6
Tabaquismo	40 (10)	0	0.1
Alcoholismo	28 (7)	0	0.2
Hipertensión arterial	20 (5)	50 (2)	0.1
Diabetes mellitus	24 (6)	0	0.2
Hospitalización previa	28 (7)	25 (1)	0.9
Uso previo de antibióticos	32 (8)	50 (2)	0.4
Qt previa	12 (3)	25 (1)	0.4
Rt previa	4 (1)	0	0.6
Dispositivo previo	24 (6)	25 (1)	0.9

Tabla 3. Variables pre-quirúrgicas en ambos grupos.

Durante el seguimiento de los pacientes, se identificaron 8 (26.6%) complicaciones infecciosas, 6 (20%) infecciones del sitio quirúrgico; 5 por *E. coli* BLEE (83.3%) y 1 (16.6%) por una *K. oxytoca* sensible. De los pacientes que desarrollaron infección del sitio quirúrgico por *E. coli* BLEE, solo 1 estaba colonizado al ingreso al hospital y 3 se colonizaron durante la estancia. (RM= 1.0 (0.09-11.28, p=1.0). Tampoco se encontró asociación para otras infecciones, RM= 2.55 (0.19-33.16, p= 0.47).

El tiempo medio de desarrollo de infección de sitio quirúrgico fue de 11.3 días (rango 5-24). Dos pacientes presentaron bacteriemia e infección de vías urinarias con aislamiento de *E. coli* BLEE en ambos casos.

Se efectuó un análisis comparativo de los pacientes con infección del sitio quirúrgico por *E. coli* sensible y por *E. coli* BLEE. En la tabla 4 se muestran los resultados.

Variable	Infección quirúrgica n= 6 (%)	Sin infección quirúrgica n= 24 (%)	Valor de P
Colonización:			
<i>E. coli</i> BLEE	1 (16.6)	3 (13)	0.8
<i>E. coli</i> No-BLEE	3 (13)	20 (86.9)	
Quirúrgicos:			
Tiempo quirúrgico media	287.5 DE ± 171.9	194.5 DE ± 102.4	0.09
Sangrado media	391.6 DE ± 400.5	274.58	0.5
Preparación intestinal mecánica	6 (100%)	18 (75%)	0.1
NPT en estancia hospitalaria	1 (16.6%)	3 (12.5%)	0.7
Transfusión transoperatorio	1 (16.6%)	1 (4.1%)	0.2
Drenajes	4 (66.6%)	14 (58.3%)	0.5
UCI en estancia hospitalaria	1 (16.6%)	1 (4.1%)	0.6
Uso de ventilación mecánica	1(16.6%)	1 (4.1%)	0.2

Antibióticos:			
Antibiótico pertinente según tipo de cirugía	3 (50%)	13 (54.1%)	0.8
Administración 20 a 60 minutos antes de la incisión	4 (66.6%)	18 (75%)	0.8
Uso postoperatorio > 24 hrs.	5 (83.3%)	20 (83.3%)	0.6

Tabla 4. Variables en el transoperatorio y postoperatorio en ambos grupos con infección y sin infección posquirúrgica

DISCUSION

En nuestro estudio se encontró una prevalencia de colonización al ingreso del 13.8% por enterobacterias BLEE mayor a la reportada en otros estudios (18, 19). Sin embargo no documentamos diferencias estadísticamente significativas al comparar las variables de los pacientes que ingresaban colonizados al hospital, salvo en el género (mayor porcentaje en mujeres), muy probablemente al tipo de neoplasias incluidas. El no poder identificar otras variables asociadas, es probable que se deba al tamaño de la muestra y habrá que esperar a completar la muestra planeada.

Es de destacar que la prevalencia de la colonización aumento en los hisopados posteriores al ingreso hospitalario, duplicándose la prevalencia (26.7%). Esto es consistente con el hecho que los pacientes hospitalizados frecuentemente reciben antimicrobianos. En esta cohorte, una proporción elevada de pacientes recibió antibióticos en el posoperatorio por más de 24 hrs y como ha sido documentado previamente, el riesgo de colonización infección por cepas BLEE se incrementa.

Dentro del seguimiento de 30 días que se realizó a los pacientes, presentaron una infección quirúrgica con aislamiento por enterobacterias BLEE 5 (83.3%) pacientes; sin embargo no se encontró asociación con la colonización previa. Se realizó una comparación con variables quirúrgicas y del posoperatorio, sin encontrar una diferencia estadística significativa con la presencia de infección posquirúrgica en el período de seguimiento de estos pacientes. Cabe mencionar que este es un estudio en marcha y que es muy posible que estos resultados estén afectados por la pequeña cantidad de pacientes incluidos hasta el momento.

Actualmente la búsqueda sistemática mediante hisopado rectal de pacientes colonizados con enterobacterias BLEE, que ingresan a centros hospitalarios se ha convertido en una herramienta epidemiológica, que en algunos casos ha establecido este factor como riesgo para complicaciones infecciosas posteriores (18, 19).

Nuestro estudio tiene limitaciones, la más importante es la poca cantidad de pacientes incluidos hasta el momento; sin embargo, dadas las ventajas de ser un estudio prospectivo, se planea continuar con la inclusión y seguimiento de más pacientes así como ampliar su desarrollo a otros servicios quirúrgicos.

La proporción de muestras BLEE previo al ingreso fue de (16.67%, que sí bien) se encuentra dentro del rango descritos en otros trabajos (10 a 30% en naciones africanas o de economías emergentes) es inferior al que se previó encontrar. Esto es importante debido a descripciones realizadas en otros trabajos en los que pacientes ambulatorios no hospitalizados, son actualmente un reservorio importante de estos aislamientos.

Una proporción de los pacientes incluidos habían sido atendidos previamente en hospitales de segundo nivel, con factores de exposición que pueden incrementar el riesgo de enterobacterias BLEE, por lo que al aumentar la muestra es probable que puedan analizarse con

mayor precisión estas variables, e inclusive proponer estrategias puntuales durante la atención perioperatoria de estos enfermos.

De las cepas que se han documentado como productoras de BLEE, se planea en una fase posterior del trabajo, realizar secuenciación de genes para ver si existen clonas asociadas en la comunidad o en el ámbito hospitalario, pudiendo identificar patrones de diseminación.

CONCLUSIONES

La prevalencia de colonización por *E. coli* BLEE en esta cohorte de pacientes fue de 13.8%. En los pacientes que permanecieron hospitalizados más de 5 días, la prevalencia se incrementó al 26.7%.

La frecuencia de infección quirúrgica fue de 20% (n= 6); por *E.coli* BLEE 83.3% (n= 5); sin embargo, solo 1 caso se encontraba colonizado al momento del ingreso.

No se encontraron diferencias en las variables estudiadas entre los pacientes colonizados y no colonizados.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kirby Jp, Mazuski JE. Prevention of Surgical Site Infection. Surg Clin N Am 89 (2009); 365-389.
- 2) Paterson DL, Ko Wc. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J. Clin Microbiol 2001;39: 2206-12.

- 3) Jacoby GA., Muñoz LS. The new B-lactamases. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:380-91.
- 4) Bradord PA. Extended-spectrum B-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933-51.
- 5) Pitout JDD., Laupland KB. Extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet infectious diseases* 2008; 8: 159-66.
- 6) Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(1): 1-14.
- 7) Kanerva M, Ollgren J, Hakanen AJ, Lyytikäinen O. Estimating the burden of healthcare-associated infections caused by selected multidrug-resistant bacteria Finland, 2010. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1(1): 33.
- 8) Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010; 70(3); 313-33.

- 9) Dohmen PM. Antibiotic resistance in common pathogens reinforces the need to minimise surgical site infections. *J Hosp infect* 2008; 70 Suppl 2: 15-20.

- 10) Montes C, Vilar-Compte D, et al. Risk Factors for Extended Spectrum β -Lactamase *Escherichia coli* versus susceptible *E. coli* in surgical-site infections among cancer patients in Mexico. *Surgical Infections*. Accepted manuscript.

- 11) Paterson, DL, Ko, WC, Von Gottberg, A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31.

- 12) Bonnet R. Growing group of extended-spectrum B-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.

- 13) Chemaly Rf, Hachem RY, Husni RN, et al. Characteristics and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical-site infections in patients with cancer: a case-control study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1499-506.

- 14) Rodriguez-Bano J, Lopez-Cerero. Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J Antimicrob Chemoter* 2008; 62:1142-9.
- 15) Colodner R, Roxk W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in non-hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163-167.
- 16) Lautenbach, E, Patel, JB, Bilker, WB, 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.
- 17) Bonnet R. Growing group of extended-spectrum B-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.
- 18) Friedmann R, Raveh D, Zartzer E. Prospective evaluation of colonization with extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae among patients at hospital admission and of subsequent colonization with ESBL-producing enterobacteriaceae among patients during hospitalization. *Infection control and Hospital Epidemiology*. June 2009, Vol. 30. No. 6.

- 19) Bert F, Larroque B. Pretransplant fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and infection after liver transplant. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 18. No. 6. June 2012:908-916.
- 20) Peña C, Pujol M, Ardanuy C et al (1998) Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumonia* producing extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 42:53-58.
- 21) Arnan M, Guidol C, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2011) 30:355-360.
- 22) Ortega M, Marco F, Soriano A et al. Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteremia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on outcome. *J Antimicrob Chemother* (2009) 63:568-574.
- 23) Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 58:299-307.
- 24) Peterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-86.

- 25) Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Anti-microb Agents Chemother* 2009; 53:2227-38.
- 26) Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1089-94.
- 27) Pallechi L, Bartoloni A, et al. Rapid dissemination and diversity of CTXM extended-spectrum beta-lactamase genes in commensal *Escherichia coli* isolates from healthy children from low-resource settings in Latin America. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. 51:2720-2725.
- 28) Pallecchi L, Malossi M, et al. Detection of CTX-M-type beta-lactamase genes in fecal *Escherichia coli* isolates from healthy children in Bolivia and Peru. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. 48:4556-4561.
- 29) Bartoloni A, Pallecchi L, et al. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. *Clin. Microbiol. Infect.* 19:356-361.