

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
División Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría

Centro Médico Nacional de Occidente



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA**

**Factores relacionados a morbilidad y mortalidad en pacientes con aislamientos de
Echerichia coli y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro
extendido en líquidos estériles y no estériles.**

Presenta:

Dra. Maribel Baquera Arteaga

Director de tesis:

M.C. /E.I. Rafael Díaz Peña

Guadalajara, Jalisco, 2015



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

Factores relacionados a morbi-mortalidad en pacientes con aislamientos de *Echerichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en líquidos estériles y no estériles.

Protocolo de tesis para obtener el diploma de especialidad en:

INFECTOLOGÍA

Presenta:

Dra. Maribel Baquera Arteaga

Director de tesis:

M.C. /E.I. Rafael Díaz Peña

Dirigido a: Dr. Rafael Díaz Peña, Jefatura de Infectología Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, domicilio: Belisario Domínguez #735 colonia Independencia, Teléfono 3668 3000 extensión 31739, correo electrónico: rdp581@hotmail.com

Autores

Tesista

Dra. Maribel Baquera Arteaga

Residente de segundo año de Infectología Pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

E mail: maribel_baquera@yahoo.com.mx

Investigador responsable:

M.C. Rafael Díaz Peña

Jefe del Servicio de Infectología.

UMAE Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

E mail: rafael.diaz@imss.gob.mx

Asesor metodológico:

M. en C. Rosa Ortega Cortés

Médico Pediatra

UMAE Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México

E mail: drarosyortegac@hotmail.com

INDICE

ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9
MARCO TEÓRICO	11
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	11
DEFINICIÓN DE B-LACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO	12
TIPOS DE BLEE	12
EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA DE MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE	16
EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE INFECCIONES NOSOCOMIALES CON MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE.	16
FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE.	17
VÍAS DE DISEMINACIÓN DE MICROORGANISMO PRODUCTORES DE BLEE EN LOS HOSPITALES:	18
METODOS PARA LA DETECCIÓN DE BLEE EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA.	20
OPCIONES TERAPEÚTICAS EN LAS INFECCIONES POR MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE.	21
JUSTIFICACIÓN	24
MAGNITUD:	24
TRASCENDENCIA:	25
FACTIBILIDAD:	26
VULNERABILIDAD:	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
OBJETIVOS	29

OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
HIPÓTESIS	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
DISEÑO DEL ESTUDIO.	31
UNIVERSO DE TRABAJO.	31
TAMAÑO DE LA MUESTRA	31
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	31
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	32
VARIABLE DEPENDIENTE:	32
VARIABLE INDEPENDIENTES:	32
DEFINICIÓN DE VARIABLES.	32
DESARROLLO DEL PROYECTO	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	36
HUMANOS	36
INSTALACIONES	36
MATERIALES	36
FINANCIEROS	36
CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	45

CRONOGRAMA DE TRABAJO	46
BIBLIOGRAFÍA	47
ANEXO	52

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CDC	Centro para el control de enfermedades
CI	Comité de infecciones
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CLSI	Instituto de estándares clínicos y de laboratorio
CMNO	Centro médico nacional de occidente
FDA	Administración de drogas y alimentos por los Estados Unidos (Food and Drugs Administration)
HP	Hospital de Pediatría
IDSA	Sociedad americana de enfermedades infecciosas
IN	Infecciones nosocomiales
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBP	Proteínas fijadoras de penicilinas
PCA	Programa de control de antibióticos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
UMAE	Unidad médica de alta especialidad
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UTIP	Unidad de terapia intensiva pediátrica

RESUMEN

“Factores relacionados a morbilidad y mortalidad en pacientes con aislamientos de *Echerichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en líquidos estériles y no estériles”.

Baquera-Arteaga Maribel, **Díaz-Peña Rafael, **Espinoza-Oliva Marcela, *Ortega-Cortés Rosa, *Residente de 2° año de Infectología Pediátrica, **Pediatra Infectólogo, UMAE, Hospital de Pediatría, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México, ***M .C. Médico Pediatra, UMAE, Hospital de Pediatría, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.*

Introducción: *E. coli* y *K. pneumoniae* betalactamasas de espectro extendido (EK-BLEE) fueron encontradas en pacientes gravemente enfermos, con hospitalización prolongada, con dispositivos médicos invasivos y uso de cefalosporinas como factores de riesgo tanto para colonización como infección.

Objetivo: Identificar los factores relacionados a morbilidad y mortalidad en pacientes con aislamientos por EK-BLEE, de líquidos estériles y no estériles

Material y Métodos: Estudio descriptivo-retrospectivo, comparativo de 90 pacientes con aislamiento de EK-BLEE, se revisaron características generales, estancia, exposición a dispositivos invasivos, quirúrgicos, complicaciones, infección nosocomial, tratamientos recibidos y mortalidad. Se calcularon medidas de tendencia central, porcentajes, proporciones, X^2 y prueba exacta de Fisher, se buscó asociación entre variables. Se utilizó el paquete estadístico (SPSS versión 20.0), los resultados se presentaron en cuadros.

Resultados: Se encontró 30 y 60 pacientes en cada grupo durante dos años, con mediana de estancia hospitalaria de 27 días (0-177) días, ser RN o lactante, tener catéter venoso central, sonda naso u orogástrica, presentaron asociación de riesgo para infección sistémica y la cirugía genitourinaria para colonización o infección localizada. Predominó el uso de carbapenem en los casos de bacteriemias y el de quinolonas en los casos de cultivos no estériles. La sobreestancia hospitalaria en general fue tres veces mayor y la mortalidad igualmente sin diferencia entre grupos.

Conclusiones: Se identificó a EK-BLEE como causa frecuente de infección nosocomial, asociada a RN y lactantes con procedimientos invasivos y de intervención terapéutica tanto quirúrgica como médica, que prolongaron la estancia hospitalaria y con mayor mortalidad que el resto de pacientes del hospital.

Se requiere realizar estudios de epidemiología molecular con el fin de definir el comportamiento clonal entre las áreas del hospital y el personal involucrado y poder dirigir las estrategias de control hacia los sitios críticos de la Unidad.

Palabras clave: Bacteriemia, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, antibióticos, beta-lactamasas, BLEE.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La resistencia bacteriana puede definirse como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. Desde que en 1928 el bacteriólogo británico Alexander Fleming descubriera la penicilina hasta la época actual, el desarrollo de la antibioterapia ha permitido cambiar el curso de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, el uso de antibióticos se ha extendido de sobremanera, lo cual, ha traído consigo nuevas dificultades en la lucha frente a las infecciones: las resistencias bacterianas. (1) (2)

Con la introducción de las cefalosporinas de tercera generación en la práctica clínica a principios de los años 80's fue anunciada como un avance trascendental en la lucha contra la resistencia bacteriana mediada por B-lactamasas a los antibióticos. Estas habían sido desarrolladas por la alta prevalencia de B-lactamasas en ciertos microorganismos (*E.coli* y *K. pneumoniae*) y no solo eran eficaces contra la mayoría de estos microorganismos sino que tenían la ventaja principal de efectos nefrotóxicos reducidos comparadas con los aminoglucósidos y las polimixinas.

Las betalactamasas son un grupo heterogéneo de enzimas producidas por múltiples microorganismos capaces de alterar la estructura y función de los betalactámicos. Desde 1940 se encuentran publicaciones con un número diverso y creciente de estas moléculas que han sido informadas desde entonces (3).

En Alemania en 1983 se realizaron los primeros informes de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), capaces de degradar varios betalactámicos de diferente espectro, lo que dificultó el éxito del tratamiento antimicrobiano. (4)

Este patrón de resistencia múltiple supone una dificultad terapéutica, que explica su asociación con mayor mortalidad en numerosos estudios, duración de la estancia hospitalaria y coste económico. Si a ello se suma la tendencia reducida de nuevas moléculas de antibiótico aprobadas por la FDA en los últimos años, lo cual limita las opciones terapéuticas la aparición microorganismos de resistencia ampliada en los hospitales. (5) (6)

Estas enzimas BLEE son producidas principalmente por enterobacterias, las más relevantes son las producidas por *E.coli* y *K. Pneumoniae*. Hasta la fecha se han reportado un número superior a 500 moléculas. (2)

DEFINICIÓN DE B-LACTAMASAS DE AMPLIO ESPECTRO

Las B-lactamasas se clasifican más comúnmente según dos esquemas generales: el esquema de clasificación molecular Ambler y el sistema de clasificación funcional Brush-Jacoby-Medeiros. El esquema Ambler divide a las B-lactamasas en cuatro clases principales (A-D). La base de este esquema de clasificación recae en la homología de proteínas (similitud de aminoácidos) y no por las características fenotípica. Las B-lactamasas de las clases A, C y D son B-lactamasas serinas (serinoenzimas). En contraste con las enzimas de clase B que son metalo-B-lactamasas y poseen una o más moléculas de zinc (metaloenzimas). (7) (8)

El esquema de clasificación de Brush-Jacoby-Medeiros fue propuesto desde 1995, los agrupó basado en los sustratos que las enzimas hidrolizan y en la inhibición por el ácido clavulánico, EDTA, aztreonam u oxacilina; en este sistema existen 4 grupos principales y subgrupos múltiples, este sistema es considerado con más relevancia para el médico o un microbiólogo en un laboratorio de diagnóstico debido a que se considera que los inhibidores de B-lactamasas y sustratos de B-lactámicos son clínicamente importantes.

Las BLEE pertenecen al grupo **2be** de la clasificación funcional de Brush, Jacoby y Medeiros; **2b** por el sustrato que son las penicilinas y las cefalosporinas inhibidas por betalactamasas y la **e** por ser de espectro extendido incrementando la capacidad de hidrólisis a las oxiamino-B lactámicos (cefotaxima, ceftriaxona, cefepime, aztreonam). Las enzimas más representativas son las derivadas de TEM, SHV Y CTX-M; menos frecuentes las BES, PER VEB y TLA. (9)

TIPOS DE BLEE

SHV

Las BLEE tipo SHV proceden de la B-lactamasa SHV-1 que se codifica en el cromosoma de más del 90% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae*, esta enzima se puede encontrar en plásmidos en un bajo porcentaje de cepas de enterobacterias resistentes a ampicilina. Las

mutaciones en determinados aminoácidos de esta enzima han dado lugar al aumento de su espectro de modo que ya han sido consideradas dentro de la BLEE.

En 1983, se identificó en Alemania una B-lactamasa en *Klebsiella ozaenae* que hidrolizaba de forma eficaz a cefotaxima y en menor grado ceftazidima. La secuencia mostró que la B-lactamasa difería de SHV-1 al remplazar la glicina por serina en la posición 238. Esta mutación en si explica las propiedades de amplio espectro de estas B-lactamasas designada SHV-2. Quince años después del descubrimiento de esta enzima microorganismos que albergaban SHV-2 fueron encontrados en varios continentes, lo que indica que la presión de selección de las cefalosporinas de tercera generación en la primera década de su uso fue la responsable.

(10)

TEM

Las BLEE tipo TEM, junto con las SHV, habían sido hasta hace unos años las más frecuentemente encontradas en los EEUU y el resto del mundo. TEM-1 fue reportado por primera vez en 1965 de un aislado de *E. coli* de un paciente en Atenas, Grecia, llamado Temoneira (por ello la designación de TEM) esta hidroliza la ampicilina a una tasa mayor que carbenicilina, oxacilina o cefalotina y posee una actividad insignificamente contra cefalosporinas de amplio espectro; es inhibida por el ácido clavulánico. TEM-2 posee el mismo perfil hidrolítico que TEM-1 solo que difieren en el punto isoeléctrico (5.6 comparado con 5.4). TEM-13 también posee el mismo perfil hidrolítico que TEM-1 y TEM-2.

TEM-1, TEM-2 y TEM-13 no son BLEE; sin embargo en 1987, se encontró que aislados de *Klebsiella pneumoniae* detectados en Francia en 1984 albergan una nueva B-lactamasa mediada por plásmidos acuñada CTX-1 llamada así debido a su gran actividad contra la cefotaxima, la enzima ahora llamada TEM-3 que difería de TEM-2 en dos sustituciones de aminoácidos. En retrospectiva TEM-3 pudo no haber sido la primera BLEE tipo TEM.

En 1982 se aisló por primera vez en Liverpool, Inglaterra *Klebsiella oxytoca* que alberga un plásmido portador del gen que codifica la resistencia de ceftazidima. La B-lactamasa responsable fue lo que ahora llamamos TEM-12. Cabe señalar que la cepa provenía de una unidad de terapia intensiva neonatal que había sido atacada por un brote de *Klebsiella oxytoca*

productora de TEM-1, la ceftazidima se utilizó para tratar los pacientes infectados, pero aislamientos subsecuentemente de *Klebsiella oxytoca* de la misma unidad que albergaban BLEE tipo TEM. Esto es un buen ejemplo del surgimiento de BLEE en respuesta a la presión selectiva inducida por cefalosporinas de amplio espectro. (10)

CTX-M

El nombre CTX refleja la potente actividad hidrolítica de estas B-lactamasas contra cefotaxima. Los microorganismos que producen B-lactamasas tipo CTX-M tienen típicamente CIM de cefotaxima en el rango resistente ($>64 \mu\text{g/mL}$) en tanto que las CIM para ceftazidima generalmente se encuentran en el rango aparentemente sensible ($2-8 \mu\text{g/mL}$). Las CIM de aztreonam son variables. Las CIM de cefepime son más altas en estas B-lactamasas CTX-M por lo que hidrolizan cefepime con alta eficacia. Tazobactam muestra una actividad inhibitoria 10 veces mayor que el ácido clavulánico contra B-lactamasas de tipo CTX-M.

Cabe señalar que un mismo microorganismo puede albergar ambos tipos de BLEE, CTX-M y SHV, o BLEE tipo CTX-M y B-lactamasas tipo AmpC que pueden alterar el fenotipo de resistencia a los antibióticos.

El número de BLEE tipo CTX-M se está expandiendo rápidamente, durante algunos años se encontraban predominantemente en tres áreas geográficas: Sudamérica, el lejano oriente y Europa oriental, sin embargo en años recientes se ha reportado la llegada a Europa occidental y América del Norte. Dado los extensos hallazgos encontrados en China y la India podríamos especular que las BLEE tipo CTM-X constituyen hoy en día el tipo más frecuente de BLEE en el mundo. (10)

OXA

Las B-lactamasas tipo OXA son llamadas así por su capacidades para hidrolizar oxacilina. Estas B-lactamasas (grupo 2d) se caracterizan por tasas de hidrólisis para cloxacilina y oxacilina mayores de 50% que aquélla para benzipenicilina. (8) Se manifiestan predominantemente en *Pseudomonas aeruginosa* pero se han detectado en muchas otras bacterias Gram negativas. La más común se considera OXA-1 detectada en *E. coli* BLEE en

un 10% de los aislamientos, la mayoría de las B-lactamasas tipo OXA no hidrolizan las cefalosporinas de amplio espectro a un grado significativo y no se consideran BLEE's, sin embargo OXA-10 hidroliza débilmente cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam, dándole a la mayoría de los microorganismos una sensibilidad reducida a estos antibióticos. Cabe mencionar que si presenta de manera simultánea la producción de una metaloenzima que hidroliza carbapenem y una enzima OXA que hidroliza aztreonam puede generar fácilmente resistencia a todos los antibióticos B-lactámicos.

Desafortunadamente existen muy pocos datos epidemiológicos sobre la diseminación geográfica de las BLEE tipo OXA.

PER

Las BLEE tipo PER sólo comparten alrededor de 25 a 27% de homología con las BLEE tipo TEM y SHV conocidas. La B-lactamasa PER-1 hidroliza eficazmente penicilinas y cefalosporinas y es sensible de inhibición a ácido clavulánico. PER-2 comparte en un 86% de homología con PER-1, ha sido detectada en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *V. cholerae* O1 y es solamente encontrada en Sudamérica. (10)

VEB-1, BES-1 Y OTRAS.

En forma reciente fueron descubiertas otras B-lactamasas mediadas por plásmidos o enzimas de clase A asociadas a integrón. No son simplemente derivados mutantes de punto de cualquier B-lactamasa conocida. Son notables por su diversidad geográfica, también se han descrito nuevas BLEE cromosómicamente codificadas.

VEB-1 posee la mayor homología con PER-1 y PER-2 (38%) confieren resistencia de alto nivel con ceftazidima, cefotaxima y aztreonam, que es revertida por el ácido clavulánico, se encontró que el gen que codifica VEB-1 es mediado por plásmidos, dicho plásmido también confiere resistencia a antibióticos no B-lactámicos. GES, BES, TLA, SFO e IBC son otros ejemplos de BLEE no TEM, no SHV, y se han encontrado en diferentes lugares del mundo. (10)

EPIDEMIOLOGÍA EN AMÉRICA DE MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE

En 1988 se presentaron los primeros informes de microorganismos productores de BLEE en E.U.A. En 1989, Quin y Cols. Observaron infecciones significativas con *Klebsiella pneumoniae* productora de TEM-10 en Chicago (331). Otros reportes anteriores de brotes describieron principalmente infecciones por BLEE tipo TEM particularmente TEM-10, TEM -12, TEM-26. Sin embargo se cuenta con publicaciones de brotes por BLEE tipo SHV y más recientemente tipo CTX-M.

La evaluación de la prevalencia de microorganismos productores de BLEE en E.U.A. se ha visto obstaculizado por la dependencia de estadísticas que analizan la resistencia de microorganismos a cefalosporinas de tercera generación en donde la resistencia se define como una CIM de >32 µg/mL (ceftazidima) >64 µg/mL (cefotaxima y ceftriaxona). Debido a que muchos microorganismos productores de BLEE tienen CMI's para cefalosporinas de tercera generación entre 2 y 16 µg/mL, por lo que la prevalencia de microorganismos BLEE en E.U.A. pudo haber sido subestimada en el pasado.

Las cifras de la Encuesta Nacional de Infecciones Nosocomiales en el periodo de enero de 1988 a junio del 2002, reveló que el 6.1% de 6,101 aislados de *Klebsiella pneumoniae* de 110 unidades de cuidados intensivos fue resistente a cefalosporinas de tercera generación. En por lo menos el 10% de las unidades de cuidados intensivos, las tasas de resistencia excedieron 25%. En el área hospitalaria, el 5.7% de 10,733 aislados de *Klebsiella pneumoniae* fueron resistentes a la ceftazidima y en el área ambulatoria solo el 1.8% de 12,059 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y 0.4% de 72,448 aislados de *Echerichia coli* fueron resistentes a ceftazidima. (11)

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DE INFECCIONES NOSOCOMIALES CON MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE.

La predilección de BLEE por *Klebsiella pneumoniae* no ha sido claramente explicada. Cabe señalar que la enzima base de las BLEE tipo TEM, TEM-1, se encuentra ampliamente diseminada en otras especies.

Debido al hallazgo frecuente de BLEE tipo SHV, puede ser la frecuencia elevada de SHV-1 en *Klebsiella pneumoniae* contra otras especies. Casi todos los aislados de *Klebsiella pneumoniae* que no producen BLEE tiene B-lactamasa SHV-1 cromosómicamente mediada. (12)

En contraste menos del 10% de *E. coli* resistentes a ampicilina albergan SHV-1.

Muchos genes de BLEE se encuentran en plásmidos; incluso antes de la llegada de las BLEE eran más comunes grandes plásmidos multirresistentes en *Klebsiella* que en *Echerichia*. Puede ser importante la adaptación bien observada de *Klebsiella* al entorno hospitalario, estas bacterias entéricas sobreviven más en manos, superficies ambientales facilitando infecciones cruzadas. Se han descrito numerosos brotes con la diseminación de un solo clon de microorganismos genotípicamente idénticos y se ha identificado que los clones duran más de tres años. Sin embargo en muchos hospitales ha surgido un marco epidemiológico molecular más complejo. Se ha descrito la diseminación clonal de por lo menos 5 cepas distintas en la misma unidad simultáneamente. Por otra parte miembros de una sola cepa epidémica pueden portar diferentes plásmidos (portando distintos genes para BLEE). Además cepas no relacionadas genotípicamente pueden producir la misma BLEE debido a la transferencia de plásmidos de especie a especie.

Por último, pese a que la misma BLEE puede ser prevalente en una unidad particular de un hospital, puede ser mediada por distintos plásmidos, lo que puede implicar una evolución independiente vía los efectos de la presión de antibióticos, o transferencia del plásmido de microorganismo a microorganismo. (13)

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE.

Numerosos estudios han utilizado un diseño de casos frente a control con el cual evaluar los factores de riesgo para colonización e infección con microorganismos productoras de BLEE. El análisis de resultados de estos estudios aloja una gran cantidad de resultados conflictivos, seguramente por la diferencia en las poblaciones de estudio, selección de casos y controles y

el tamaño de la muestra. Sin embargo se pueden hacer algunas generalizaciones; los pacientes con alto riesgo de colonización e infección por productores de BLEE a menudo son pacientes gravemente enfermos, con estancia de hospitalización prolongada, y en quienes se encontraron dispositivos médicos invasivos durante tiempo prolongado. (14)

El uso excesivo de antibióticos también contribuye al ser un factor de riesgo para la adquisición de microorganismos productores de BLEE. Varios estudios demuestran una relación entre el uso de cefalosporinas de tercera generación y la adquisición de una cepa productora de BLEE. Por otra parte se ha extendido una estrecha correlación entre el uso de ceftazidima en salas de hospitalización e incremento de prevalencia de cepas resistentes a ceftazidima. Se ha encontrado además que el uso de una variedad de otras clases de antibióticos está asociado con infecciones subsecuentes por microorganismos productores de BLEE dentro de las que se incluyen quinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos y metronidazol. (1)

A la inversa el uso previo de combinaciones de B-lactámicos más un inhibidor de la B-lactamasa, penicilinas o carbapenems al parecer no está relacionadas frecuentemente con microorganismos productores de BLEE. (15)

VÍAS DE DISEMINACIÓN DE MICROORGANISMO PRODUCTORES DE BLEE EN LOS HOSPITALES:

Ocasionalmente se ha descubierto una fuente ambiental común de microorganismos productores de BLEE. Estudios han concluido la contaminación del gel que se utiliza en las ecografías, los broncoscopios, los manguitos para la presión arterial y los termómetros de cristal o de vidrio. Las cucarachas se han implicado como posibles vectores de infección; en un estudio reciente, *Klebsiella pneumoniae* BLEE aislada en cucarachas no fue reconocida de aquella que infectó a los pacientes. Se han aislado microorganismos productores de BLEE del jabón de los pacientes, hendiduras de los fregaderos, y tinajas de bebe, pero fue imposible determinar la contribución de esta contaminación ambiental a la infección.

La evidencia presente indica que el estado de portador transitorio en las manos de los trabajadores de cuidados de salud es el medio de transferencia más importante de paciente a

paciente. El estado de portador por las manos ha sido documentado por la mayoría de los investigadores, mas no todos lo han investigado. En estos casos los aislamientos de manos fueron genótipicamente idénticos a los aislados que causaron la infección en los pacientes. El estado portador por las manos por trabajadores de la salud se elimina generalmente lavándolas con clorhexidina o antisépticos basados en alcohol. Sin embargo los autores conocen un ejemplo de estado portador dérmico resistente prolongado en una enfermera con dermatitis crónica. El uso de uñas artificiales también pueden favorecer el estado de portador a largo plazo y se ha asociado por lo menos con un brote.

El estado de portador por el tracto gastrointestinal se a documentando en trabajadores de salud pero es asombrosamente raro y pocas veces prolongado, excepto con especies *Salmonella* productoras de BLEE.

Las manos de los trabajadores de la salud están sumamente colonizadas por el contacto con la piel del paciente, cuya piel esta colonizada con estos microorganismos. (10)

Es importante conocer que muchos pacientes pueden presentar colonización asintomática con microorganismos productores de BLEE sin signos de infección abierta. Estos pacientes representan un reservorio importante de microorganismos. Por cada paciente con infección clínicamente significativa con un microorganismo productor de BLEE existe por lo menos otro paciente en la misma unidad con colonización de tubo gastrointestinal con un microorganismo productor de BLEE. En la mayoría de las unidades de cuidados intensivos y de trasplantes del 30 al 70% de los pacientes presenta colonización del tracto gastrointestinal por microorganismos productores de BLEE en algún momento.

Los pacientes que desarrollan infección generalmente lo hacen semanas después de haber adquirido colonización del tracto gastrointestinal (rango de 0 a 90 días). Al parecer no existe ninguna variación en los tipos particulares de infección (bacteriemia, neumonía, etc.) y la incidencia de colonización previa del tracto gastrointestinal. (16)

METODOS PARA LA DETECCIÓN DE BLEE EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA.

Las BLEE no siempre incrementan la CMI a niveles caracterizados como resistentes. La falta de sensibilidad y especificidad de los métodos tradicionales de dilución o difusión en disco ha llevado al desarrollo de diferentes métodos basados en la observación de que en las pruebas de microbiología clínica, ceftazidima o cefotaxima en combinación con ácido clavulánico reducen el nivel de resistencia a estas cefalosporinas. Las pruebas utilizadas son las siguientes: la técnica de aproximación de doble disco que utiliza amoxicilina-clavulánico y las tiras de E-test de BLEE que utilizan cefepima/cefepima-clavulánico, cefotaxima/cefotaxima-clavulánico y especialmente cefepima/cefepima-clavulánico y por último, la prueba de susceptibilidad automatizada que utiliza ceftazidima o cefotaxima solas o en combinación con ácido clavulánico. Recientemente el Clinical and Laboratory Standards Institute (17) recomendó iniciar el estudio mediante la prueba de control de crecimiento en un medio que contiene 1 mg/L de 1 de 5 antibióticos betalactámicos de amplio espectro. Un resultado positivo permite sospechar la presencia de BLEE. Esta sospecha inicial debe confirmarse con la determinación de la CMI de ceftazidima o cefotaxima en presencia y en ausencia de ácido clavulánico. Para concluir, el método de aproximación del doble disco y la dilución en medio líquido para calcular la CMI serían los más rentables y sencillos. Para identificar las BLEE específicas aisladas en cada cepa se han utilizado los siguientes métodos moleculares de detección: sondas de ADN específicas, PCR con primers de oligonucleótidos, oligotipificación, PCR seguida de análisis de polimorfismo, reacción en cadena de la ligasa y secuenciación de nucleótidos. Sin embargo, estas determinaciones no forman parte de la práctica clínica habitual en la mayoría de hospitales por carencia de medios. (18) Dado que los pacientes que presentan infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE se encuentran en riesgo de fallo de tratamiento, es muy importante que los laboratorios de microbiología identifiquen las cepas con CMI aumentada a las oximino cefalosporinas. Toda cepa de *Klebsiella spp* o *E. coli* en la que se confirme la producción de BLEE debe informarse como resistente a cefalosporinas, penicilinas y aztreonam, independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad. (19)

OPCIONES TERAPEÚTICAS EN LAS INFECCIONES POR MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE.

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por microorganismos gramnegativos productores de BLEE son limitadas, ya que presentan resistencia a cefalosporinas (incluidas tercera y cuarta generación excepto cefamicinas), penicilinas de amplio espectro y aztreonam.

Además con frecuencia, los plásmidos que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, y el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente. Hasta el momento solo los carbapenems han demostrado de forma consistente su eficacia frente a infecciones por cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, con dudas respecto a la utilización de cefamicinas como la cefoxitina y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como piperacilina-tazobactam.

A las escasas opciones terapéuticas se suma la obtención de resultados discordantes en cuanto a respuesta clínica en los diferentes estudios. De una parte hay estudios que muestran fracaso terapéutico aun cuando la infección parece ser susceptible al antibiótico utilizado. Mientras, otros publican datos de buena evolución clínica con el uso de cefalosporinas en el tratamiento de infecciones, especialmente de foco urinario, causadas por bacterias productoras de BLEE que por definición son resistentes a estos antibióticos. (20)

La tasa de fracasos terapéuticos empleando antibióticos activos in vitro en el contexto de estas infecciones, puede superar el 50%. Este comportamiento se ha puesto en relación con el efecto inóculo, por el cual las CMI de los antimicrobianos pueden aumentar de 10 a 100 veces en función de la carga bacteriana, dando lugar a fenómenos de resistencia in vivo a pesar de que los resultados in vitro indiquen que es un aislamiento sensible o de resistencia intermedia. Este fenómeno también se ha observado con las cefalosporinas de cuarta generación, a pesar de ser estos compuestos estructuralmente más estables frente a la hidrólisis por betalactamasas. Sin embargo recientemente otros autores argumentan que el efecto inóculo podría ser más bien un artefacto in vitro que carecería de importancia clínica. Los datos en cuanto al papel de las cefalosporinas de tercera generación son objeto de desacuerdo. Las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, cefpiroma) mantienen buena actividad frente a ciertas cepas

productoras de BLEE, sobre todo del tipo SHV. De hecho, según algunas comunicaciones, entre el 95% y el 100% de los aislamientos con BLEE son sensibles in vitro. La explicación microbiológica de esta discordancia estriba en la diferente capacidad hidrolítica sobre los oximino betalactámicos según el tipo BLEE estudiada. Si tenemos en cuenta todos los tipos de BLEE descritos y que su clasificación molecular sistemática no tiene cabida en la práctica clínica habitual, parece lógica la recomendación del CLSI de investigar la producción de BLEE en cualquier aislamiento de *Klebsiella spp* o *E. coli* cuyas CMI de aztreonam, ceftazidima, ceftriaxona o cefotaxima sea igual o superior a 2 mg/L, informándola como resistente a todos los betalactámicos, de manera que el clínico pueda tomar la decisión de iniciar tratamiento con carbapenemes cuando se trate de una infección grave o, si se comprueba la sensibilidad, con un aminoglucósido o fluorquinolona en infecciones leves o sin diseminación hematógena. Algunos autores defienden esta estrategia argumentando que en caso de no ser una situación de brote epidémico o de riesgo vital es necesario preservar el valor terapéutico de los carbapenemes, por lo que, basándose en los patrones de sensibilidad de cada institución sería preferible la utilización de piperacilina-tazobactam, una fluoroquinolona o un aminoglucósido. (17)

En cuanto a los éxitos terapéuticos en pacientes con infección por BLEE que han recibido antibióticos resistentes in vitro, nos encontraríamos en el caso contrario, y la explicación sería que la respuesta al tratamiento puede verse afectada por la localización de la infección. Así, la terapia empírica para las infecciones urinarias por microorganismos resistentes con BLEE, puede mostrar buenos resultados en relación con las altas concentraciones de antibiótico alcanzadas en orina.

Por último cabe mencionar que la presencia de *E. coli* con BLEE se asoció inicialmente a brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en áreas de cuidados intensivos y quirúrgicas. Sin embargo, los últimos trabajos publicados centran su atención en los aislamientos en infecciones adquiridas en la comunidad, principalmente en muestras de orina y heces de portadores sanos (21)

Nos encontramos por tanto, en lo que algunos autores llaman “la era pos antibiótica” y así, aunque ya en 1961 el comité de Expertos sobre Antibióticos de la Organización Mundial de la Salud manifestaba que “La resistencia bacteriana a los antibióticos es el principal obstáculo para su uso con éxito” y, “a la larga es más importante su efecto sobre la comunidad, ya que la eliminación de las cepas sensibles implica diseminación de las resistentes” casi cincuenta años después, continúa siendo un gran problema en la actualidad.

JUSTIFICACIÓN

MAGNITUD:

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en un problema mundial en los últimos 30 años. El mecanismo de resistencia mediado por BLEE es uno de los más estudiados ya que inactiva diferentes grupos de antibióticos de importancia clínica reportados en varios artículos, contamos con un estudio coreano donde se analizó este fenómeno en los casos de bacteriemia y se encontró que la prevalencia de B-lactamasas de espectro extendido que producen los organismos de *Echerichia coli* y *Klebsiella* ha ido en constante aumento desde 2.3% en el periodo 2000-2004 al 43.9% en el periodo del 2005-2009. (22) (23)

También se ha estudiado el impacto de la producción de BLEE en el curso clínico de los pacientes con infecciones graves, así como los factores asociados a la colonización e infección por BLEE que prácticamente involucra los factores riesgo para infecciones nosocomiales.

La infección por enterobacterias productoras de BLEE condicionó un retraso significativo en el inicio del tratamiento antibiótico efectivo, una hospitalización más prolongada y un mayor costo hospitalario global que los controles con infecciones producidas por enterobacterias no productoras de BLEE. (2)

Es importante además señalar que el aumento de la prevalencia de bacterias productoras de BLEE las cuales muestran sensibilidad prácticamente solo a carbapenems, reduciendo aún más las opciones para el tratamiento de las infecciones por este tipo de bacterias.

El aumento en la resistencia antimicrobiana en el ámbito hospitalario, tiene implicaciones en las intervenciones terapéuticas y de morbi-mortalidad.

En relación a los factores relacionados al aislamiento de enterobacterias BLEE en el hospital de Chiang Mai en Tailandia se publicó los resultados de un estudio realizado entre 2005 y 2006 donde encontraron a la ventilación mecánica como único dispositivo relacionado a bacteriemias por BLEE (OR 1.95 IC 95% 1.17-3.25) (24). Un estudio realizado en Kuster en Suiza, un país con baja prevalencia de aislamiento de bacterias productoras de BLEE encontró

asociación entre la ventilación mecánica y el uso de catéter venosos central, no se encontró asociación con el uso de otros dispositivos. Un estudio multivariado de la asociación del uso de terapia antibiótica previa al aislamiento de microorganismos productores de BLEE como factor de riesgo; de Quirante (OR=2.29) García (OR=3.9) Meldenson (OR=2.94) Peña (OR 3.9) Tumbarello (OR=11.8) Un In Wu (OR=2.93) solo en este último se encontró asociación con el uso previo de un tipo específico de antibiótico, especialmente con cefalosporinas de tercera generación. (25)

Entre los estudios de factores de riesgo publicados en Latinoamérica, la variable que se ha encontrado con mayor frecuencia (42% de los estudios) es el antecedente de uso de antibióticos (26) a pesar de que el antecedente de uso de cefalosporinas de tercera generación y quinolonas son factores de riesgo ampliamente reconocidos, el uso de piperacilina-tazobactam también ha sido asociado con la selección de BLEE (27) (28). El uso de catéter urinario es el tercero en frecuencia entre los factores de riesgo registrados en los estudios sobre dicho aspecto; sin embargo, en este estudio no se encontró asociación con esta variable ni con la ventilación mecánica asistida, que también ha sido asociada con la adquisición de BLEE en otros estudios. Se requieren más estudios de este tipo con una muestra mayor que permita construir una escala de riesgo. (15)

No se encuentran informes de estudios recientes en instituciones de salud de México que hayan analizado en pacientes pediátricos de manera amplia sobre los factores relacionados a morbi-mortalidad en pacientes con aislamientos de enterobacterias BLEE de líquidos estériles y no estériles.

TRASCENDENCIA:

Debido al incremento progresivo de patógenos BLEE a nivel hospitalario, es importante evaluar los factores relacionados a morbi-mortalidad, a pesar de que la unidad se cuenta con un programa de control de antibióticos y un comité de prevención de infecciones nosocomiales continua el incremento de cepas con estos mecanismos de resistencia, lo que limita las opciones terapéuticas, y el mayor uso de antimicrobianos de mayor espectro como los

carbapenems, con el consiguiente incremento de los costos de la atención y deterioro de la calidad ya que se incrementan las estancias hospitalarias y la posibilidad mayor de morir. (29)

FACTIBILIDAD:

Se tiene capturado un número de aislamientos de diversos sitios de infecciones nosocomiales por microorganismos BLEE positivos, principalmente de los denominados microorganismos centinela (*E. coli* y *K. pneumoniae*) lo que permitirá ubicar los casos y revisar la información clínica, tanto de los expedientes físicos como en electrónico para la búsqueda de las diversas variables a estudiar, de los pacientes de hospital de pediatría del CMNO.

VULNERABILIDAD:

Por ser un estudio retrospectivo sabemos que existen limitaciones en los datos obtenidos de los expedientes, además no se trata de una población representativa, por lo que nuestro proyecto no podrá determinar causalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde los años 70's en que se describieron por primera vez las B-lactamasas de espectro extendido se les relacionó con resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, lo que han generado un problema clínico grave en los hospitales del mundo ya que se ha asociado a una mayor morbimortalidad, y altos costos de la atención por una mayor estancia intrahospitalaria.

Diversos estudios han identificado que la presión selectiva ejercida por el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos, constituyen un factor de riesgo para la adquisición de un microorganismo productor de BLEE, así como la duración de estancia intrahospitalaria y factores de riesgo individuales dentro de los cuales; el estado nutricional del paciente y la gravedad de la patología de base así como la realización de técnicas médicas invasivas (cirugía torácica o abdominal) o colocación de aparatos médicos invasivos (sondas vesicales, tubo endotraqueal, catéter venoso central) durante un tiempo prolongado; todos estos incrementan de igual manera la colonización o invasión por este tipo de microorganismos. (30)

La creciente aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos, en las diferentes áreas del hospital ha llevado a considerar que se trata de un comportamiento endémico, que requiere ser evaluado para buscar alternativas de control y solución.

En la UMAE hospital de pediatría de CMNO, IMSS se han identificado cada vez con mayor frecuencia aislamientos de microorganismos productores de BLEE sobre todo en las unidades de cuidados intensivos requiriendo esquemas antimicrobianos de amplio espectro.

La descripción en tiempo, lugar y persona, así como el análisis de los factores relacionados, de las diferentes variables clínicas de estos casos, permitirá tener una caracterización más amplia del problema para plantear estrategias para su prevención y control llegando a formular así mi pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores relacionados a morbilidad y mortalidad en pacientes con aislamientos por *Echerichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en líquidos estériles y los no estériles?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores relacionados a morbilidad y mortalidad en pacientes con aislamientos por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos estériles y no estériles, en la UMAE, Hospital de pediatría del CMNO.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos estériles (sangre y LCR).
- Determinar la frecuencia de aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos no estériles (secreciones y orina).
- Determinar los principales factores relacionados a morbilidad y mortalidad en pacientes con aislamiento por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos estériles.
- Determinar los principales factores relacionados a morbilidad y mortalidad en pacientes con aislamiento por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos no estériles.
- Identificar la frecuencia de mortalidad en pacientes con aislamiento *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos estériles y no estériles.

HIPÓTESIS

Por las características del estudio no se requiere de una hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Descriptivo-Retrospectivo

UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes hospitalizados en UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, con aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE en cultivos de líquidos estériles y no estériles.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por el tipo de estudio no se requiere de un cálculo del tamaño de muestra por lo que se incluirán a todos los cultivos de líquidos estériles y no estériles que se haya aislado *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, que cumplan los criterios de inclusión – exclusión durante el periodo de enero 2013 a enero de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes hospitalizados en la UMAE, Hospital de pediatría, CMNO, con reporte de cultivos de líquidos normalmente estériles y no estériles con *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE en el archivo electrónico de laboratorio de Microbiología correspondientes a la UMAE, Hospital de pediatría, CMNO en el periodo de enero 2013 a enero de 2015.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con reporte de cultivos de líquidos normalmente estériles y no estériles con *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE con expedientes incompletos.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

Morbilidad y mortalidad de los pacientes con aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos estériles y no estériles.

VARIABLE INDEPENDIENTES:

Uso de antibiótico, catéter venoso central, sonda Foley, intubación endotraqueal, traqueotomía, sonda naso/oro/ gástrica, cirugía abdominal, cirugía de tórax, cirugía genitourinaria, inmunosupresión.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable	Tipo de Variable	Definición operacional	Escala de Medición	Estadístico
Edad	Cuantitativa continua	Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menores de 2 años. 2. 3 a 5 años. 3. 6 a 9 años. 4. 10 a 12 años. 5. Mayores de 12 años. 	Promedios y desviación estándar.
Bacteria aislada	Cualitativa nominal	Cepa aislada del cultivo realizado al paciente	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Escherichia coli</i> 2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 	Porcentajes y frecuencia

Variable	Tipo de Variable	Definición operacional	Escala de Medición	Estadístico
Sitio de obtención de la muestra	Cualitativa nominal	Sitio de donde se obtuvo la muestra de donde se aisló la bacteria BLEE positiva	1. LCR 2. Hemocultivo 3. Secreción bronquial 4. Secreción herida 5. Orina 6. Otros	Porcentajes y frecuencia
Infección nosocomial (morbilidad)	Cualitativa dicotómica	Paciente que adquirió la cepa de manera nosocomial, en correspondencia a la NOM-045.	1. Si 2. No	Porcentaje y frecuencia
Factores relacionados	Cualitativa nominal	Condiciones que presentaba el paciente para adquirir una infección	Según los especificados en el manual de vigilancia epidemiológica de infecciones nosocomiales: Uso de antibiótico, catéter venoso central, sonda Foley, intubación endotraqueal, traqueostomía, sonda naso/oro/gástrica, cirugía abdominal, cirugía de tórax, cirugía genitourinaria, inmunosupresión.	Porcentaje y frecuencia, X ² y OR
Días de adquisición de la infección	Cuantitativa continua	Días que transcurrieron del ingreso a la detección de la infección	Numérica	Promedios y desviación estándar, t student
Diagnóstico de ingreso	Cualitativa nominal	Diagnostico por el que paciente ingreso a la unidad	Según especifica la CIE-10	Porcentaje y frecuencia

Variable	Tipo de Variable	Definición operacional	Escala de Medición	Estadístico
Motivo de egreso	Cualitativa nominal	Razón por la que el paciente egreso de la unidad	1. Mejoría 2. Defunción 3. Traslado 4. Otros	Porcentaje y frecuencia
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa continua	Días que transcurrieron entre el ingreso y el egreso del paciente	Numérica	Promedios y desviación estándar, T student
Tratamiento antimicrobiano previo a aislamiento	Cualitativa nominal	Medicamentos que le fueron administrados de manera empírica antes del aislamiento	Nombre de la sustancia activa del medicamento aplicado al paciente.	Porcentaje y frecuencia
Tratamiento antimicrobiano instaurado	Cualitativa nominal	Medicamentos que le fueron administrados para la infección al paciente	Nombre de la sustancia activa del medicamento aplicado al paciente.	Porcentaje y frecuencia

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se revisará el concentrado semestral comprendido de enero 2013 a enero de 2015 de la base de datos de laboratorio de UMAE, hospital de Pediatría, CMNO con los microorganismos centinela aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE.

La identificación y susceptibilidad se realizará por el sistema automatizado para microbiología con el equipo MicroScan Walk Away® (SIEMENS). Asimismo, serán considerados los estándares y recomendaciones para las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos publicados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de América (2012).

Una vez identificados los aislamientos, se procederá a la revisión de los expedientes clínicos para buscar las variables de estudio tanto de los casos con aislamientos de hemocultivos, LCR, secreciones, urocultivos y exudados faríngeos durante el periodo señalado.

La información recabada será capturada en formato Excel para su análisis posterior.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis que se utilizará será para estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes.

Para estadística inferencial de variables cualitativas se utilizará a través de χ^2 o prueba exacta de Fisher, según corresponda. Se considerará diferencia estadística significativa un valor de $p < 0.05$. La asociación de variables cualitativas se realizará con la razón de momios (OR) para determinar probabilidad u oportunidad de riesgo.

Los datos recabados serán capturados en el paquete estadístico: Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 20.0). Chicago Il.

Los resultados se representaran en cuadros y figuras.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

HUMANOS

Tesista, médico responsable del estudio y un asesor metodológico que cuentan el primero con más de 15 años de experiencia en infectología pediátrica además de una maestría en Ciencias y el segundo con especialidad de pediatría de más de 15 años de experiencia y maestría en Ciencias Médicas.

Personal del Departamento de Microbiología

Personal de Archivo clínico

INSTALACIONES

Archivo clínico y Laboratorio de microbiología UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente que cuentan con instalaciones y material de vanguardia.

MATERIALES

Material de oficina

FINANCIEROS

No se requieren

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Estudio sin riesgo que no requiere carta de consentimiento informado debido a que se emplearán técnicas de investigación retrospectivas.
- Cumple con el reglamento de la Ley General en Salud en materia de Investigación para la Salud. (31)
- Requiere aprobación del Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría.
- Estudio basado en Guías de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por XLI Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989. (32)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido de enero de 2013 a enero de 2015, se estudiaron 90 pacientes con aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE positivos, divididos en dos grupos; 30 pacientes fueron de aislamiento en líquidos estériles y 60 pacientes en líquidos no estériles.

La distribución por género del primer grupo fue 15/30 (50%) pacientes femeninos y 15/30 (50%) pacientes masculinos, mientras que en el otro grupo la distribución fue semejante con 50% para los hombres y 50% para las mujeres.

La edad fue agrupada por grupos etarios, con predominio en el grupo menor de 2 años, encontrando 17 casos, de los cuales 7 (23%) fueron neonatos y 10 (33%) lactantes en el grupo de aislamientos en líquidos estériles comparado con 35 menores de dos años, de los cuales 5 fueron neonatos (8%) y 30 (50%) lactantes en el otro grupo.

En 46 (51%) se identificó una infección nosocomial, con una proporción semejante entre los grupos.

El origen de los aislamientos de sitios estériles fue en sangre 25/30 (83%) y LCR 5/30 (17%) y para los líquidos no estériles fueron, la secreción bronquial 22/60 (37%), orina 33/60 (55%), el resto de secreciones de herida y otros.

En relación a los microorganismos estudiados en ambos grupos no se encontró predominio para ninguno de ellos, identificando a *E. coli* BLEE positiva en 19/30 (63%) vs. 42/60 (70%) así como 11/30 (37%) vs 18/60 (30%) para *K. pneumoniae* BLEE positiva en líquidos estériles y no estériles en forma respectiva.

Dentro de las causas de egreso el 53% del total de pacientes fue por mejoría, el 19% por envío al segundo nivel de atención y 23% por defunción.

La estancia hospitalaria fue tres veces mayor al promedio de la unidad de (8 días), sin demostrar diferencias entre los grupos.

Las muertes entre ambos grupos fue mayor para el primero, al encontrar (9/30) 30% contra (12/60) 20% en forma respectiva, sin alcanzar diferencia estadística. Cuadro 1 Hallazgos y

características generales de pacientes con aislamientos de bacilos BLEE positivos, de líquidos estériles y no estériles (Cuadro 1 Hallazgos y características generales de pacientes con aislamientos de bacilos BLEE positivos, de líquidos estériles y no estériles Cuadro 1)

Cuadro 1 Hallazgos y características generales de pacientes con aislamientos de bacilos BLEE positivos, de líquidos estériles y no estériles

	Estériles (n=30)		No estériles (n=60)		X ²	p
	N	%	N	%		
Género						
Masculino	15	50	30	50	NA	NS
Femenino	15	50	30	50	NA	NS
Edad						
Neonato	7	23	5	8	5.16	0.023*
Lactantes	10	33	30	50	6.18	0.012*
Preescolar	4	13	9	15	0.04	0.83
Escolar	5	17	10	17	NA	NS
Adolescente	4	13	6	10	0.22	0.63
Infección nosocomial	16	53	30	50	0.8	NS
Sitios de aislamiento						
Hemocultivo	25	83	0	0		
LCR	5	17	0	0		
Secreción Bronquial	0	0	22	37		
Secreción de herida	0	0	4	7		
Orina	0	0	33	55		
Otros	0	0	1	2		
Bacteria aislada						
<i>E. coli</i>	19	63	42	70	0.4	NS
<i>K. pneumoniae</i>	11	37	18	30	0.4	NS
Causa de egreso						
Mejoría	12	40	36	60	3.17	0.07
Traslado	7	23	10	17	0.57	NS
Defunción	9	30	12	20	1.1	NS
Otros	2	7	2	3	0.51	NS

BLEE= beta lactamasas de espectro extendido, X²= Chi cuadrada, NA = no aplica, NS = no significativo.

Al realizar la búsqueda de los factores relacionados a morbilidad y mortalidad en ambos grupos, el análisis general arrojó los siguientes resultados: en relación al antecedente del uso de antibióticos por más de 14 días, se encontró en 27/90 (30%), de los cuales, el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación fueron 35/90 (39%), sin diferencia significativa, en tanto que el uso de quinolonas fue mayor en el segundo grupo 8/60 vs 0/30 con $X^2 = 4$, $p < 0.04$, el resto de antimicrobianos recibidos previamente fue semejante en ambos grupos.

De la terapia antimicrobiana que predominó al momento de la infección de manera significativa fue el uso de carbapenem 14/30 en el primero vs 12/60 en el segundo grupo, $X^2 = 6.8$, $p < 0.008$, el resto de antimicrobianos que recibían fue similar.

De los procedimientos invasivos que se registraron en general, fueron: tener catéter venoso central 66/90 (73%), sonda Foley 50/90 (56%), intubación endotraqueal 51/90 (57%), traqueotomía 11/90 (12%), colocación de sonda naso/oro gástrica 60/90 (67%). Y de las intervenciones quirúrgicas realizadas fueron: la cirugía abdominal en 19/90 (21%), cirugía de tórax 13/60 (14%) y cirugía genitourinaria 11/90 (12%). En 58/90 (64%) cursaban con algún tipo de inmunosupresión y la mortalidad global detectada fue en 21/90 (23%).

Al hacer el estudio por separado de los factores asociados a morbilidad y mortalidad en los pacientes con aislamiento en líquidos estériles versus los no estériles se obtuvo lo siguiente:

La estancia intrahospitalaria fue una mediana de 27 (0-177) vs 28 (1-130) días respectivamente sin encontrar diferencia estadística, sin embargo al separarlos por estancia en unidad de cuidados intensivos se identificó 9/30 (30%) para los pacientes con aislamientos en líquidos estériles y 6/60 (10%) para el otro grupo, con una X^2 de 5.7 y $p < 0.001$.

La comparación para el resto de factores con significancia estadística, fue la presencia de catéter venoso central, sonda naso u oro-gástrica y cirugía genitourinaria, se muestra en el (Cuadro 2)

La presencia de intubación endotraqueal, también resultó ser más frecuente en el grupo de bacteriemia, sin embargo no alcanzó diferencia significativa.

Cuadro 2 Factores asociados al aislamiento de E. coli y K. pneumoniae BLEE positiva de líquidos estériles y no estériles

Factores	Estériles (n=30)		No estériles (n=60)		X ²	p	OR	IC95%
	N	%	N	%				
Catéter venoso central	28	93	38	63	9.1	0.002	8	1.8-37
Sonda Foley	17	57	33	55	0.02	NS	1	0.4-2.6
Intubación endotraqueal	21	70	30	50	3.2	0.07	2.3	0.9-6
Traqueotomía	1	3	10	17	3.3	0.09*	0.2	0.02-1.4
Sonda naso/oro/gástrica	26	87	34	57	8.1	0.004	5	1.5-16
Cirugía abdominal	7	23	12	20	0.13	NS	1.2	0.4-3.5
Cirugía de tórax	4	13	9	15	0.05	NS	0.9	0.3-3
Cirugía genitourinaria	0	0	11	18	6.2	0.014*	1.6	1.3-1.9
Inmunosupresión	17	57	41	68	1.19	NS	0.6	0.2-1.5

X²= Chi cuadrada *Prueba exacta de Fisher OR = relación de momios,

IC = intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo establecen una asociación estadísticamente significativa entre bacteriemias o infección del SNC por *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE entre ser recién nacido o lactante, tener catéter venoso central, sonda naso u orogástrica, así como el antecedente de cirugía genitourinaria y uso de quinolonas en colonizaciones e infección localizada. Esto confirma lo sugerido por la literatura tanto en estudios realizados en población de adultos como en niños (1) (24) (29) (33) (34), donde se establecen conclusiones semejantes. En estos y otros estudios, además, se encontró una asociación estadística con el uso previo de otros antibióticos, sobre todo el de cefalosporinas, situación que nosotros no logramos identificar en este trabajo, probablemente por sesgo en la selección de los controles.

La intubación endotraqueal también mostró ser un factor de riesgo marginal, posiblemente por el tamaño de la muestra no fue significativo OR 2.3 (IC95% 0.9-6), a diferencia de otros autores como Chingai Mai en Tailandia en un estudio realizado entre 2005 y 2006, encontró como único dispositivo relacionado con BLEE la ventilación mecánica OR 1.9 (IC 95% 1.17-3.25) (24)

La presencia de cepas de enterobacterias productoras de B-lactamasas de espectro extendido en ambientes intrahospitalarios, se ha convertido en un problema creciente en todo el mundo, especialmente debido a que contribuyen a elevar la tasa de morbilidad, mortalidad y los costos hospitalarios. (2)

En este contexto, desde hace más de una década se han informado un incremento de bacilos Gram negativos de origen enteral, como *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, causantes de brotes nosocomiales principalmente en unidades de cuidados intensivos. Los hallazgos en este estudio coinciden con lo descrito en la literatura al comunicar una mayor incidencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales. (35) (36)

Algunos casos requirieron de atención en unidades de cuidados intensivos, sobre todo los lactantes y recién nacidos, posiblemente por su mayor gravedad, lo que explica la exposición incrementada a los diversos procedimientos invasivos y quirúrgicos que predominaron en el grupo de bacteriemia y de infecciones del SNC como infecciones nosocomiales, problema

importante también en las diversas unidades hospitalarias del mundo (10), (36) lo cual se hace más evidente en las áreas donde se atienden los pacientes más críticos, por lo que la necesidad de recursos terapéuticos y de sostén fueron también mayores, como lo fue la indicación de antimicrobianos de amplio espectro del tipo de los carbapenems a pesar de estar regulados por un subcomité de antimicrobianos del hospital, lo cual consideramos se justificó por ser la opción ideal ante la afectación sistémica, los hallazgos en cultivos de sangre o LCR y la susceptibilidad antimicrobiana.

La estancia hospitalaria prolongada fue otro factor evidente en estos paciente, donde se presentó una sobreestancia de alrededor de 20 días, de acuerdo a las estadísticas de la Unidad, muy probable por las infecciones nosocomiales agregadas, las cuales se encontraron en una misma proporción, entre los grupos.

En este estudio las infecciones tanto sistémicas como las localizadas en otros órganos por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, fueron pacientes inmunocomprometidos, gravemente enfermos, con estancias hospitalarias prolongadas y con exposición a diversos dispositivos invasivos así como procedimientos quirúrgicos diversos, lo que evidencia infecciones asociadas con la atención. En este sentido la preocupación en los programas de control de infecciones, es que pueden ocurrir como brote (epidemia) u ocurrencia regular (endemia), por lo que es importante determinar si dichas infecciones nosocomiales fueron ocasionadas por la misma clona, lo que implicaría una transmisión horizontal o de lo contrario si los brotes son policlonales y pudieran deberse a presión selectiva impuesta por el uso de antibióticos lo cual no fue realizado en este estudio, por lo que a futuro es necesario identificar los casos colonizados o infectados, realizar análisis epidemiológico molecular por “campos pulsados” y poder definir el origen clonal, en tanto la recomendación internacional es extremar las precauciones de contacto de estos casos e intensificar el uso adecuado de antimicrobianos. (10)

El antecedente de uso de quinolonas sobresalió como factor asociado a colonización o infección localizada por este tipo de microorganismos al igual a lo referido por Jiménez y Cols., quienes encontraron que el factor de riesgo para el cual se determinó mayor asociación, en el

análisis multivariado fue el uso de antibiótico previo, lo mismo fue corroborado por Un-In Wu con el antecedente de cefalosporinas de tercera generación. (15) (25)

En este estudio, el uso previo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación por más de dos semanas, fue casi en dos quintas partes de los pacientes, sin alcanzar diferencia significativa entre los grupos, quizá porque este es un factor asociado tanto para infección sistémica como para posible colonización o infección localizada por este tipo de microorganismos como también ya ha sido descrito por otros autores (1) (33), quienes seleccionaron para sus estudios pacientes con enterobacterias no BLEE como controles.

El predominio de prescripción de quinolonas en el grupo de los pacientes con aislamientos no estériles quizá fue orientado por los antibiogramas y por la condición de gravedad de los niños y la dificultad para definir entre colonización o contaminación de infección, por el tipo de muestras (urocultivos tomados a través de sondas vesicales o secreciones bronquiales obtenidas por aspiración de pacientes con cánulas endotraqueales, cultivo de secreciones de heridas) en los cuales estos aislamientos son poco confiables.

A pesar de los inconvenientes metodológicos que pudieran existir en este estudio, se observó que existe un problema importante de infección nosocomial, por causas multifactoriales relacionados con el hospedero y los procedimientos invasivos y de intervención terapéutica tanto quirúrgica como médica, que prolongaron la estancia hospitalaria y los costos de la atención así como mayor mortalidad que el resto de pacientes del hospital y que se hizo más evidente en los casos que presentaron aislamientos en sangre y LCR.

Se requiere realizar más estudios de factores de riesgo y epidemiología molecular con el fin de definir el comportamiento clonal entre las áreas del hospital y el personal involucrado y poder dirigir las estrategias de control hacia los sitios críticos de la Unidad.

CONCLUSIONES

Se identificó a *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE como causa frecuente de infección nosocomial, asociada a recién nacidos y lactantes con procedimientos invasivos y de intervención terapéutica tanto quirúrgica como médica, que prolongaron la estancia hospitalaria y con mayor mortalidad que el resto de pacientes del hospital.

Se requiere realizar estudios de epidemiología molecular con el fin de definir el comportamiento clonal entre las áreas del hospital y el personal involucrado y poder dirigir las estrategias de control hacia los sitios críticos de la Unidad.

Se deberán reforzar las precauciones de contacto tanto en pacientes colonizados como infectados por enterobacterias BLEE positivas.

Continuar con el control efectivo de uso de antibióticos.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividad	JUNIO 2014	JULIO 2014	AGO 2014	SEP 2014	OCT 2014	NOV 2014	DIC 2014	ENE 2015	FEB 2015
Revisión bibliográfica									
Realización de protocolo									
Revisión por el comité de ética									
Autorización del proyecto									
Recolección de datos									
Procesamiento y análisis de datos estadísticos									
Presentación de resultados y examen									

BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña A M, Rodríguez G G, Rodríguez G P, Herrera L P. Use of antibiotics and expression of extended spectrum betalactamases (ESBL) in bacteremic Agents. *Revista Chilena Pediatría*. 2011; 82(3): p. 198-203.
2. Navarro Sánchez Ortiz MD. Bacteremias por *Escherichia coli* Productor de Betalactamasas de espectro extendido: Epidemiología Clínica y Molecular Sevilla: Universidad de Sevilla; 2009.
3. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteremias por *Escherichia coli* productor de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE): significacion clínica y perspectivas actuales. *Revista Española de Quimioterapia*. 2011; 24(2): p. 57-66.
4. Baral P, Neupane S, Marasini BP, Ghimire KR. High prevalence of multidrug resistance in bacterial uropathogens from Kathmandu, Nepal. *BMC research notes*. 2012; 5(1): p. 38.
5. Hansen DS, Schumacher H, Hansen F, Stegger M, Hertz FB, Schonning K. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) in Danish clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, β -lactamase distribution, phylogroups, and co-resistance. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012 Marzo; 44(3): p. 174-181.
6. Polsfuss S, Bloemberg GV, Meyer V, Böttger EC, Hombach M. Evaluation of a diagnostic flow chart for detection and confirmation of extended spectrum β -lactamasas (ESBL) in *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18(12): p. 1194-1204.
7. Ambler RP, Coulson AF, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, Levesque RC, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamasas. *Biochemical Journal*. 1991 Mayo; 276(Pt 1): p. 269-270.

8. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Junio; 39(6): p. 1211-1233.
9. Morejón García M. Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina.* 2013 Octubre-Diciembre; 52(4): p. 272-280.
10. Paterson DL, Yu VL. Extended-Spectrum β -Lactamases: A Call for Improved Detection and Control. *Clinical Infectious Diseases.* 1999; 29(6): p. 1419-1422.
11. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in South America. *Clinical Microbiology and Infection.* 2008; 14(1): p. 154-158.
12. Peirano G, Sang JHK, Pitondo-Silva A, Laupland KB, Pitout JDD. Molecular epidemiology of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* over a 10 year period in Calgary, Canada. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012; 26: p. 1-7.
13. Jacoby GA, Walsh KE, Mills DM, Walker VJ, Oh H, Robicsek A, et al. qnrB, another plasmid-mediated gene for quinolone resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006 Abril; 50(4): p. 1178-1182.
14. Malagon-Londoño G, Álvarez Moreno C. *Infecciones Hospitalarias.* Tercera ed. Colombia: Medica Panamericana; 2010.
15. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo en infección y colonización por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Biomédica.* 2014; 34(1): p. 16-22.
16. Kuster SP, Hasse B, Huebner V, Bansal V, Zbinden R, Ruef C, et al. Risks factors for infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and

Klebsiella pneumoniae at a tertiary care university hospital in Switzerland. *Infection*. 2010 Febrero; 38(1): p. 33-40.

17. Polsfuss S, Bloemberg GV, Giger J, Meyer V, Hombach M. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and CLSI screening parameters for the detection of extended-spectrum β -lactamase production in clinical Enterobacteriaceae isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; dkr400.
18. Kaftandzieva A, Trajkovska-Dokic E, Panovski N. Prevalence and molecular characterization of Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae*. *Prilozi*. 2011; 32(2): p. 129-141.
19. Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria that produce extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). *Clinical Microbiology and Infection*. 2005 Julio; 11(4): p. 1-16.
20. Shin J, Kim J, Wie SH, Cho YK, Lim SK, Yeom JS, et al. Fluoroquinolone Resistance in Uncomplicated Acute Pyelonephritis: Epidemiology and Clinical Impact. *Microbial Drug Resistance*. 2012 Abril; 18(2): p. 169-175.
21. Somily AM, Alsubaie SS, BinSaeed AA, Torchyan AA, Alzamil FA, Al-Aska AI, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the neonatal intensive care unit: does vancomycin play a role? *American journal of infection control*. 2014; 42(3): p. 277-282.
22. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI. The clinical epidemiology and aoutcomes of bacteremic biliary and infections caused by antimicrobial resistan pathogens. *The American journal of gastroentreology*. 2012; 107(3): p. 473-483.
23. Briales A, Rodríguez-Martínez JM, Velasco C, de Alba PD, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, et al. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants qnr

and aac(6')-Ib-cr in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases in Spain. *International journal of antimicrobial agents*. 2012 Mayo; 39(5): p. 431-434.

24. Chaiwarith R, Pasoqpakdee P, Salee P, Kanjanaratanakorn K, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* acquisition in a tertiary care teaching hospital in Thailand. *Journal of Hospital Infection*. 2009 Marzo; 71(3): p. 285-286.
25. Wu UI, Yang CS, Chen YC, Chang SC. Risk Factors for Bloodstream Infections due to Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2010; 43(4): p. 310-316.
26. Jiménez A, Forero G. actores de riesgo en infección y colonización por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2010; 22: p. 10-20.
27. Han JH, Kasahara K, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Risk factors for infection or colonization with CTX-M extended-spectrum- β -lactamase-positive *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012; 56(11): p. 5575-5580.
28. Guillet M, Bille E, Lecuyer H, Taieb F, Masse V, Lanternier F, et al. Epidemiology of patients harboring extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBLE), on admission. *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2010; 40(11): p. 632-636.
29. Grisar-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *American Journal of Case Reports*. 2007; 13(6): p. 251-257.

30. Instituto Mexicano del Seguro Social. Breviario para la Vigilancia Epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales México; 2010.
31. Ley General de Salud México: Diario Oficial de la Federación; 2007.
32. Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki. Fortaleza.; 2013 Octubre.
33. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase–producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics*. 2005; 115(4): p. 942-949.
34. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, Peña C, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50(1): p. 40-48.
35. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase–producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infection Control*. 2004; 25(3): p. 210-215.
36. Huang Y, Zhuang S, Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection*. 2007; 35(3): p. 339-345.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UMAE HOSPITAL DE PEDIÁTRIA CMNO

Factores relacionados a morbi-mortalidad en pacientes con aislamientos por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en líquidos estériles y no estériles.

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:

NOMBRE _____

NO.AFILICACIÓN _____ FECHA DE INGRESO _____

SEXO _____ EDAD _____ SERVICIO _____ FECHA DE AISLAMIENTO _____

DIAGNÓSTICO DE INGRESO: _____

INFECCIÓN NOSOCOMIAL: SI NO CUALES:

GERMEN AISLADO: *E. coli* BLEE _____ *K. pneumoniae* BLEE _____ AMBOS _____

CULTIVO DONDE SE AISLO EL GERMEN:

AISLAMIENTO DE LIQUIDOS NORMALMENTE ESTERILES: SI NO HEMOCULTIVO _____

LCR _____ OTROS _____

LIQUIDOS NORMALMENTE NO ESTERILES: SI NO SECRECION BRONQUIAL _____

SECRECION DE HERIDA ___ ORINA ___ OTROS _____

ANTIBIOTICOTERAPIA ACTUAL: SI ___ NO ___ PENICILINAS _____ CEFALOSPORINAS: CEFTAZIDIMA _____

CEFO/CEFTRIA ___ CUARTA ___ PIPERA/TAZO ___ CARBAPENEM ___ AMINOGLUC _____

QUINOLONAS _____ OTROS _____

ANTIBIOTICOS PREVIOS (MAS DE 14 DIAS) SI ___ NO ___

PENICILINAS ___ CEFALOSPORINAS:CEFTAZIDIMA ___ CEFO/CEFTRIA ___ CUARTA _____

PIPERA/TAZO ___ CARBAPENEM ___ AMINOGLUC ___ QUINOLONAS ___ OTROS _____

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCION:

CATETER VENOSO CENTRAL: SI___ NO___

SONDA FOLEY: SI___ NO___

INTUBACION ENDOTRAQUEAL: SI___ NO___

TRAQUEOSTOMIA: SI___ NO___

SONDA NASO/ORO/ GASTRICA: SI___ NO___

CIRUGIA ABDOMIAL: SI___ NO___

CIRUGIA DE TORAX: SI___ NO___

CIRUGIA GENITOURINARIA: SI___ NO___

INMUNOSUPRESION: SI___ NO___

FECHA DE EGRESO_____

DIAS DE ESTANCIA: _____ DEFUNCION: SI___ NO___

CAUSA DE EGRESO: MEJORIA _____ DEFUNCION _____ TRASLADO _____ OTROS _____

ELABORADO POR: DRA MARIBEL BAQUERA ARTEAGA R2IP.