



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

TESIS TITULADA

Frecuencia de los factores de riesgo conocidos para bacteriemias por Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

PRESENTA

DRA. ZULEYMA NIETO GARCÍA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS

DR. ALFREDO TORRES VILORIA

México, D.F. Agosto, 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.

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la División de Medicina Interna
Investigador principal
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y en la División de Medicina Interna, Subdirección de Medicina, bajo la dirección del Dr. Alfredo Torres Vilorio.

***Frecuencia de los factores de riesgo conocidos para bacteriemias por
Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)
en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital
General Dr. Manuel Gea González.***

COLABORADORES:

Investigador principal: **Dr. Alfredo Torres Vilorio**

Investigador asociado principal: **Dra. Zuleyma Nieto García**

Investigador asociado: **Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa**

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios por permitirme seguir en este camino llamado vida, a mis padres por todo su amor, enseñanzas, sacrificios y paciencia; a mis hermanos por ser mi guía y por su confianza; a mis sobrinos por llenarme de felicidad con cada sonrisa.

A mis maestros, los doctores que sin nada a cambio me han enseñado durante estos 4 años, por su paciencia al inicio de la residencia.

A mis pacientes por su confianza y comprensión, por permitirme aprender a través de ellos, por poner en mis manos su vida.

A mi nueva familia, mis compañeros de generación por crecer juntos, por levantarme, por sus palabras de aliento en días difíciles, por su amistad.

A mi querido Hospital Gea González por cobijarme desde hace 5 años.

Y una vez que la tormenta termine, no recordarás cómo lo lograste, cómo sobreviviste ni siquiera estarás seguro si la tormenta ha terminado realmente, pero una cosa si es segura, cuando salgas de esa tormenta no serás la misma persona que entro en ella, de eso se trata esta tormenta

INDICE

Resumen	7
Abstract	8
1. Introducción	9
2. Material y Métodos	12
3. Resultados.....	13
7. Discusión	18
9. Conclusiones	20
11. Bibliografía.....	21
12. Anexo	23

Frecuencia de los factores de riesgo conocidos para bacteriemias por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Nieto-García Z¹, Ramírez-Hinojosa JP², Torres-Viloria A³, Zacarías-Castillo R.⁴

¹ Residente de Cuarto Año de Medicina Interna, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Distrito Federal, México.

² Médico Internista e Infectólogo, Adscrito del Servicio de Infectología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Distrito Federal, México.

³ Médico Internista, Adscrito del Servicio de Medicina Interna, Hospital General “Dr. Manuel Ge González”, Distrito Federal, México.

⁴ Médico Internista y Endocrinólogo, Jefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, Distrito Federal, México.

Introducción: Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas codificadas por plásmidos conocidas por su capacidad de hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos que confiere resistencia a estos fármacos. Estos microorganismos representan crecientes desafíos para los médicos debido al aumento en su prevalencia, la elevada mortalidad y el tratamiento difícil. La identificación de los factores de riesgos y la terapia inicial adecuada es fundamental para obtener resultados favorables.

Objetivo: conocer la frecuencia de los factores de riesgo conocidos para bacteriemias por *E. coli* BLEE en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Materiales y métodos: Este es un estudio de 27 meses retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal realizado en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González con bacteriemia causada por *Escherichia coli* BLEE. Los datos fueron recolectados de enero 2013 a marzo 2015, 61 pacientes fueron identificados.

Resultados: Del total de pacientes la media de edad fue de 56.31 años, 51.9% (32/61) fueron hombres. Las principales comorbilidades fueron: Diabetes mellitus tipo 2 60.6% (37 pacientes) de los cuales el 83.7% se encontraban con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada documentada por HbA1c mayor a 7%, Hipertensión arterial sistémica 41%, insuficiencia hepática 9.8%, enfermedad renal crónica 8.2% e infección por VIH 4.9%. El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 14.4 días. El 47.54% (29/61) de los pacientes tenían uso de antimicrobianos en los 90 días previos a su ingreso y de ellos el 27.58% tenían antecedente de dos o más antimicrobianos. La prescripción más frecuente fueron las quinolonas con un 17.6%. El 100% de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano empírico al ingreso al hospital, de ellos únicamente el 13.11% (8/61) recibió tratamiento empírico adecuado. El número medio de días de retraso en la recepción de tratamiento antibiótico definitivo adecuado fue de 1.15 días. Respecto al lugar de adquisición el 78.7% fueron adquiridas en la comunidad, 11.5% nosocomiales y 9.8% asociadas a los cuidados de salud. Respecto al patrón de susceptibilidad, todos los aislamientos fueron sensibles a amikacina y carbapenémicos. El 98.3% de los pacientes presentaron hipoalbuminemia. Dentro de los desenlaces el 95% de los pacientes fueron dados de alta por mejoría y de ellos el 31% continuaron tratamiento antimicrobiano ambulatorio en la Clínica de ertapenem, el 17% reingreso en un periodo de 30 días por infecciones de vías urinarias. Se reportó 4.91% de mortalidad intrahospitalaria.

Conclusiones: La identificación de pacientes con factores de riesgo potenciales para el desarrollo de infecciones por *E. coli* BLEE es esencial para poder iniciar una terapia antimicrobiana empírica temprana y adecuada con la finalidad de evitar el desarrollo de bacteriemias que incrementan la morbi-mortalidad intrahospitalaria.

Abstract

Background: Extended-spectrum b-lactamase (ESBL) are plasmid encoded enzymes known for their ability to hydrolyze cephalosporins and monobactams which confers resistance to this drugs. This pathogens represents increasing challenges to physicians because of rising prevalence, high mortality and challenging treatment. Identifying risks factors and early appropriate therapy is critical for favorable outcomes.

Objective: Describe the frequency of the risk factors known to be related to ESBL *E. Coli* in patients hospitalized in Internal Medicine of the Hospital General Dr. Manuel Gea González

Material and Methods: This is a 27 months retrospective, observational, descriptive and transversal study performed in patients hospitalized in the department internal medicine of the Hospital General Dr. Manuel Gea González with bloodstream infection caused by ESBL-producing *Escherichia coli*. Data were collected from January 2013 –march 2015. Sixty-one patients with with bloodstream infection caused by ESBL-producing *Escherichia coli* were identified.

Results: The mean age was 56.3 years, of the patients, 51.9% were men. The main comorbidities found were type 2 Diabetes Mellitus (60.6%) Hypertension (41%), Liver failure (9.8%, Chronic renal disease (8.2%) and HIV 4.9%, for those with Diabetes mellitus 83.7% has HbA1C >7%, the mean number of days under hospitalization was 14.4%, Almost half the patients had been under antimicrobial treatment the previous 90 days before admission. 8 patients had been under treatment with 2 or more antimicrobials. Quinolones were the most frequently used antimicrobials previous to admission with almost 18% of cases. All patients received empirical treatment during bacteremia, from who in only 13.1% was found to be adequate. The mean time until adequate treatment was 1.15 days. 78.7% of the bacteremias were community acquired, all isolated organisms were susceptible amykacin and carbapenems. All the analysed patients were found to have hypoalbuminemia. There was 4.91% of hospital mortality, 31% completed antimicrobial treatment as outpatients. There were 17.1% readmissions secondary to an urinary tract infection.

Conclusions: The identification of patients with risk factors for bloodstream infections with ESBL is essential, so adequate empirical therapy could be assessed and a potential reduction in morbidity and mortality could be gained. So important are the costs related to the potential reduction in hospital stay if the therapy could be brought in an early way.

INTRODUCCIÓN:

Los antibióticos betalactámicos constituyen el principal grupo de antibióticos y el más utilizado para el tratamiento de las infecciones humanas. En 1928 Fleming observó el efecto inhibitorio de un hongo filamentoso el *Penicillium chrysogenum*, sobre el crecimiento de bacterias en una placa de cultivo, pero fue hasta la década de los cuarenta cuando se consiguió la producción industrial de la penicilina gracias a los estudios de Florey y Chain. Estos antibióticos presentan como estructura básica el anillo betalactámico, formado por la condensación de alanina y beta-dimetilcisteína. Tienen acción bactericida, actúan impidiendo la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, que es el componente que confiere estabilidad y rigidez a la bacteria protegiéndola de la ruptura osmótica. Estos antibióticos se unen a lo que se denomina genéricamente como proteínas ligadoras de penicilina, cuya función es catalizar una serie de reacciones de transpeptidación y carboxipeptidación necesarias para la síntesis del peptidoglicano de la pared bacteriana. Esta familia de antibióticos viene definida químicamente por la presencia de un anillo betalactámico, originándose cinco grandes grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes, monobactams e inhibidores de las betalactamasas. (1)

Los betalactámicos son activos frente a bacterias gram positivas, gram negativas y espiroquetas. El espectro antimicrobiano de la penicilina G va desde los cocos gram positivos y gram negativos hasta bacilos gram positivos, tanto facultativos como anaerobios y algunos bacilos gram negativos. La obtención de derivados semisintéticos del ácido 6-aminopenicilánico permitió disponer de preparados activos por vía oral, los cuales presentan mayor resistencia a las betalactamasas y mayor acción sobre bacterias gram negativas (aminopenicilinas, penicilinas anti pseudomonas y penicilinas antiestafilocócicas). Mientras que las cefalosporinas de primera generación son muy activas frente a los coco gram positivos, las sucesivas generaciones son más activas frente a los bacilos gram negativos. (1)

Los carbapenémicos son dentro de los betalactámicos los que presentan mayor espectro. El aztreonam posee una muy buena actividad frente a bacterias gram negativas aerobias y facultativas pero carece de actividad frente a gram positivos y anaerobios. Por último los inhibidores de las betalactamasas, presentan elevada afinidad frente a las betalactamasas a las que se unen de manera irreversible protegiendo de esta manera a los betalactámicos de su acción. Aisladamente poseen poca actividad antibacteriana, se utilizan asociados a otros betalactámicos siendo su función fundamental permitir a éste recuperar su actividad sobre microorganismos que se han hecho resistentes por producción de betalactamasas. (1)

Las bacterias a lo largo del tiempo han producido una amplia variedad de mecanismos de resistencia, con el fin de contrarrestar el efecto de los antibióticos. La eficacia de los antibióticos betalactámicos está en continuo reto debido a la emergencia de cepas bacterianas resistentes. (2) Entendemos por resistencia bacteriana la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. Puede estar mediada por genes cromosómicos o material extracromosómico (DNA plasmídico). La resistencia cromosómica aparece por mutación, por el contrario los plásmidos y transposones pueden ser autotransferibles entre bacterias. La

transferencia de este material genético se realiza a través de diversos mecanismos como son la transformación, conjugación y transducción. (2)

La resistencia a betalactámicos esta medida por varios mecanismos entre los que se describen os siguientes.

- Alteraciones en el lugar de acción (proteínas fijadoras de penicilina)
- Alteraciones de la permeabilidad
- Mecanismo de eflujo o expulsión del antibiótico
- Producción de enzimas: betalactamasas

El mecanismo de resistencia más frecuente es la producción de betalactamasas tanto de codificación cromosómica como plasmídica.(1)

Las betalactamasas son enzimas que se unen al grupo carboxilo y rompen el enlace amídico del anillo betalactámico lo cual hace que se pierda la capacidad de unión a las proteínas fijadoras de penicilina por lo que no se puede impedir la síntesis de la pared celular.(1)

Las primeras betalactamasas reconocidas fueron las penicilinasas, que no afectan a los gramnegativos. Luego de la introducción de la ampicilina en los inicios de los sesenta se describió una betalactamasa que la hidrolizaba que se denominó betalactamasa TEM-1. Posteriormente se descubrió una enzima relacionada, la TEM-2. Ambas enzimas son de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación lo que explicó su rápida dispersión. En aislados de *Klebsiella pneumoniae* se encontró otro tipo de betalactamasa denominado SHV-1. Estas betalactamasas son capaces de hidrolizar a las aminopenicilinas y frecuentemente, pero no siempre, a los antibacterianos descubiertos posteriormente como las cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas. Dado que estas betalactamasas ampliaban el espectro de hidrólisis de la penicilinasas, se les denominó betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) (3)

A principios de los ochentas Shan y Brun-Buisson fueron los primeros en descubrir en Europa la existencia de betalactamasas de transmisión plasmídica con capacidad para hidrolizar cefalosporinas de tercera generación, cuando solo habían transcurrido 2 años desde la introducción de los oximino-betalactámicos. En 1983 Knothe y Shah aislaron una cepa de *Klebsiella ozaenae* resistente a cefotaxima, la enzima tenía propiedades relacionadas con la BLEA SHV-1 por lo que fue denominada como SHV-2. Estas enzimas, aisladas inicialmente en cepas bacterianas de la familia *Enterobacteriaceae*, se denominaron betalactamasas de espectro extendido (BLEE). La mayoría de ellas han evolucionado como resultado de mutaciones en el centro activo de las betalactamasas plasmídicas clásicas TEM-1, TEM-2 Y SHV-1; estas modificaciones de la cadena amioacídica que surgen como respuesta a presión ejercida por el amplio uso de las cefalosporinas de tercera generación les permite modificar su perfil de sustrato mejorando su capacidad de hidrólisis frente a los betalactámicos. (4)

Las betalactamasas de espectro extendido se definen como enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas (ampicilina, piperacilina), las oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima y cefepima) y los monobactámicos (aztreonam) sin alterar las cefamicinas (cefoxitina y cefotetan) o los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem). Son enzimas

codificadas por plásmidos que permiten a las bacterias que las producen ser resistentes a la acción de estos antibióticos. (5) Habitualmente se trata de varios miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, particularmente *Escherichia coli* (*E. coli*) y *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) sin embargo también pueden ser encontradas en bacterias gram negativas no fermentadoras como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. (6)

Durante los años 1980 y 1990 *Klebsiella spp* fue la mayor responsable de la producción de BLEE, dando paso, a partir de 2000 a un aumento en la producción de BLEE por *Escherichia coli* principalmente de la enzima CTX-M. (7)

Hoy en día se conocen más de 140 BLEE diferentes de la familia TEM, que generalmente tienen mayor actividad sobre la ceftazidima que sobre la cefotaxima y prevalecen en los Estados Unidos y Europa. Hay más de 50 BLEE de tipo SHV que tienen efecto similar sobre la cefotaxima y la ceftazidima y son de distribución universal y un nuevo grupo que prevalece en Sudamérica y Europa del este, las BLEE CTX-M cuya designación se refiere a su efecto particular sobre la cefotaxima y ceftriaxona. (4)

La incidencia de infecciones causadas por estas bacterias ha ido en aumento de manera exponencial; aunado a esto se ha ampliado su ambiente de incidencia; si en un primer momento se aislaban únicamente en medio intrahospitalario, actualmente también se han detectado asociados a cuidados sanitarios extrahospitalarios y adquiridas en la comunidad. Incluso se ha evidenciado la colonización intestinal por gramnegativos productores de BLEE lo que supone un mayor riesgo de padecer bacteriemias e infecciones urinarias. (8)

La producción de BLEE no solo es relevante en el contexto de infecciones nosocomiales sino que también constituye un problema de salud pública con respecto a infecciones adquiridas en la comunidad. Las BLEE asociadas a infecciones adquiridas en la comunidad son principalmente causadas por *E. coli* que producen BLEE tipo CTX-M y se ha visto que las infecciones de vías urinarias constituyen el principal síndrome clínico observado en este contexto. Las bacteriemias también se pueden observar originadas principalmente por infecciones del tracto urinario o biliar. (9)

Con respecto a las infecciones nosocomiales por microorganismos productores de BLEE la mayoría de los estudios refieren a *K. pneumoniae*. Los síndromes clínicos observados en este escenario incluyen infecciones del tracto respiratorio, heridas, tracto urinario, bacteriemias e intra-abdominales (10)

El impacto clínico de infecciones asociadas a microorganismos productores de BLEE se ha estudiado fundamentalmente en pacientes hospitalizados especialmente en aquellos con bacteriemias. A este respecto se ha encontrado que las bacteriemias por *Enterobacteriaceas* BLEE vs no BLEE se asocian con un retraso en el inicio de una terapia antimicrobiana apropiada o el tratamiento antimicrobiano iniciado de forma empírica puede ser inapropiado. Este factor se cree es el principal responsable para el incremento de la mortalidad relacionada a bacteriemias por *E.coli* y *K. pneumoniae* BLEE. (11)

Los factores de riesgo para infección nosocomial de pacientes hospitalizados con microorganismos productores de BLEE son: incremento en estancia hospitalaria, estancia en ICU, gravedad de la enfermedad, colocación de catéteres, intervenciones quirúrgicas, procedimientos invasivos. ,

terapia de reemplazo renal, ventilación mecánica. Use de antibióticos particularmente oximino betalactámicos o fluoroquinolonas.(6)

La tasa de producción de BLEE varía a nivel mundial; de acuerdo a datos de la red de vigilancia europea, la resistencia a cefalosporinas de 3ª generación para *E.coli* y *K. pneumoniae* son del 27.5% y 8.5% respectivamente. Los reportes de acuerdo a países de forma individual van de 2.6%-24.8% para *E.coli* y de 1.7%-75.6% para *K. pneumoniae*. (5)

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. El universo del estudio fueron expedientes clínicos de pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” con diagnóstico de bacteriemias por *E. coli* BLEE.

Fue una muestra por conveniencia de 87 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: expedientes clínicos completos de pacientes mayores de 18 años, cualquier sexo, con hemocultivo con aislamiento de *E. coli*, que hubieran sido ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” durante el periodo del 1° de enero de 2013 al 31 de marzo de 2015 y que contaran con expediente clínico completo. Como criterios de exclusión: pacientes con hemocultivo con aislamiento de *E. coli* sin patrón BLEE. Se extrajeron variables demográficas: edad, sexo, días de estancia intrahospitalaria, comorbilidades: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, infección por VIH, enfermedades reumatológicas; variables bioquímicas leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, glucosa, BUN, creatinina, VSG, PCR y albúmina; tratamiento antimicrobiano adecuado, folio de hemocultivo con aislamiento de *E. coli* BLEE, antibiograma, desenlace a los 90 días: mejoría o defunción.

El objetivo principal fue conocer la frecuencia de los factores de riesgo conocidos para bacteriemias por *E. coli* BLEE en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González. Como objetivos secundarios se encontraban: conocer la frecuencia de bacteriemias por *E. coli* BLEE, describir la gravedad de las bacteriemias por *E. coli* BLEE, identificar el sitio primario de infección, identificar el lugar de adquisición de la infección (adquirida en la comunidad, asociada a los cuidados de salud o nosocomial), conocer el tiempo de estancia intrahospitalaria, conocer la duración de la terapia antimicrobiana apropiada y la mortalidad intrahospitalaria.

Se utilizó estadística descriptiva para la caracterización de la población, medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS versión 22.0.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se identificaron un total de 183 episodios de bacteriemia por *Escherichia coli* (*E. coli*) en el Hospital General Dr. Manuel Gea González; 125 aislamientos cumplieron características de *E. coli* BLEE y de ellos 87 pacientes fueron ingresados en el servicio de Medicina Interna, 61 pacientes se incluyeron en esta revisión.

La mediana de edad fue de 56.31 años, 32 (51.9%) fueron hombres y 29 (47.5%) fueron mujeres. Las principales comorbilidades fueron: Diabetes mellitus tipo 2 con 60.6% (37/61) de los cuales el 83.7% se encontraban con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada documentada por HbA1c mayor a 7%, Hipertensión arterial sistémica 41% (25/61), insuficiencia hepática 9.8% (6/61: 2 Child-Pugh B y 4 Child-Pugh C) enfermedad renal crónica 8.2% (5/61) e infección por VIH 4.9% (3/61). El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 14.39 días (4-46 días).

El 47.54% (29/61) de los pacientes tenían uso de antimicrobianos en los 90 días previos a su ingreso y de ellos el 27.58% (8/29) tenían antecedente de uso de más de un antimicrobiano. Tabla 1

Tabla 1. Antimicrobianos utilizados en los 90 días previos a hospitalización		
Antimicrobiano	n	%
Sin uso de antimicrobianos	32	52.5
Aminoglucósidos	5	8
Amoxicilina	1	1.6
Cefalosporinas 1ª Gen	2	3.3
Cefalosporinas 2ª Gen	1	1.6
Ceftriaxona	10	16
Ertapenem	2	3.3
Tigeciclina	1	1.6
Quinolonas	11	17.6
Trimetoprim/Sulfametoxazol	3	4.9
No especificado	4	6.6

El 100% de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano empírico al ingreso al hospital, de ellos únicamente el 13.11% (8/61) recibieron tratamiento empírico adecuado. Tabla 2. El número medio de días de retraso en la recepción de tratamiento antibiótico definitivo adecuado fue de 1.15 días. En la tabla 3 se muestran el escalamiento a tratamiento antimicrobiano adecuado.

Tabla 2. Tratamiento Antimicrobiano Empírico Inicial

Antimicrobiano	n = 61	%
Ceftriaxona	50	81.9
Ertapenem	5	8.2
Meropenem	1	1.6
Piperacilina/Tazobactam	4	6.6
Trimetroprim/Sulfametoxazol	1	1.6

Tabla 3. Tratamiento de Escalamiento

Antimicrobiano	n = 53	%
Doripenem	1	1.8
Ertapenem	41	77.3
Imipenem	2	3.8
Meropenem	3	5.7
Piperacilina/Tazobactam	6	11.3

Respecto al lugar de adquisición el 78.7% fueron adquiridas en la comunidad, 11.5% nosocomiales y 9.8% asociadas a los cuidados de salud.

En la tabla 4 se describe la sensibilidad de las cepas aisladas frente a los diferentes antimicrobianos evaluados. Todos los aislamientos fueron susceptibles a amikacina y carbapenémicos.

Tabla 4. Susceptibilidad antimicrobiana en hemocultivos con aislamiento de *Escherichia coli* BLEE de acuerdo a sitio de adquisición

Antimicrobiano	Adquirida en la Comunidad		Asociada a Cuidados de Salud		Nosocomial	
	n	%	n	%	n	%
Cefoxitin	48	56.3	6	33.3	7	57.2
Ciprofloxacino	48	2.1	6	16.7	7	14.3
Nitrofurantoina	48	87.5	6	83.3	7	100
Piperacilina/Tazobactam	48	58.3	6	66.7	7	85.7
Trimetoprim/Sulfametoxazol	48	47.9	6	33.3	7	42.9
Amikacina	48	100	6	100	7	100

En el 67.21% el sitio primario de infección fue urinario y en 24.6% no se logró establecer. Tabla 5

Tabla 5. Sitio primario de infección		
Cultivo	n = 61	%
Urocultivo	41	67.2
Líquidos biológicos	2	3.3
Secreción bronquial	3	4.9
Ningún otro cultivo positivo	15	24.6

En cuanto a las características bioquímicas destaca que el 98.3% (60/61) de los pacientes tenían niveles bajos de albumina y el 50.81% desarrollaron lesión renal aguda. Tabla 6

Tabla 6. Características Bioquímicas al diagnóstico de bacteriemia			
	n	media	
Leucocitos	61	19.0	(1.8-40)
Neutrófilos	60	17.2	(1.5-39)
Linfocitos	61	1.21	(0.20-16)
Hemoglobina	60	12.5	(8.2-18.5)
Plaquetas	61	202.2	(7-516)
VSG	46	54.5	(13-113)
PCR	46	19.19	(0.38-76)

Glucosa	61	227.1	(67-535)
Creatinina	61	1.95	(0.20-8.54)
Albúmina	61	2.24	(1.34-3.66)

Tabla 7. Características de Bacteriemias de acuerdo a sitio de adquisición

	n	x	Rango
Asociada a Cuidados de Salud			
Edad	6	49.1	(37-59)
APACHE	6	7.6	(2-17)
SOFA	6	4	(1-8)
Duración Tx Empírico (días)	4	7	(1-11)
Tiempo Tx Adecuado (días)	6	9.6	(5-16)
Tiempo a defervescencia (días)	6	2.3	(1-5)
Adquirida en la Comunidad			
Edad	48	56.5	(18-91)
APACHE	46	11.02	(2-25)
SOFA	46	4.04	(1-13)

Duración Tx Empírico (días)	48	2.5	(1-14)
Tiempo Tx Adecuado (días)	48	10.7	(2-18)
Tiempo a defervescencia (días)	48	2.1	(1-8)
Nosocomial			
Edad	7	60.8	(35-79)
APACHE	7	11	(4-15)
SOFA	7	5.2	(1-9)
Duración Tx Empírico (días)	7	5.2	(2-15)
Tiempo Tx Adecuado (días)	7	10.2	(4-15)
Tiempo a defervescencia (días)	7	2.5	(1-6)

Tx= tratamiento

Dentro de los desenlaces el 95% de los pacientes fueron dados de alta por mejoría y de ellos el 31% continuaron tratamiento antimicrobiano ambulatorio en la Clínica de ertapenem, el 17% reingreso en un periodo de 30 días por infecciones de vías urinarias. Se reportó 4.91% de mortalidad intrahospitalaria.

Discusión:

El número de casos de bacteremias por *E. coli* BLEE identificadas durante los 27 meses analizados es superior al encontrado en otros estudios realizados en otros países, donde se incluyeron los pacientes de todos los servicios de un hospital y no solo Medicina Interna.

En estudios previos se ha descrito la edad como un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriemias por *E. coli* BLEE, en nuestro estudio el promedio de edad de nuestros pacientes fue menor a lo reportado en la literatura. *Chopra et al* describieron al sexo masculino como un factor de riesgo (OR, 1.42; 95% IC 0.79-2,56) sin ser estadísticamente significativo $p=0.24$ en nuestro estudio la mayoría de los pacientes eran hombres representando un 51.9%. (17)

En el estudio realizado por *Chopra et al* se describen como principales comorbilidades en pacientes con bacteriemias por BLEE, diabetes mellitus con un 42.72% y enfermedad renal crónica con un 54.37%, en nuestro estudio el 60.6% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 descontrolada lo cual se pudo documentar con la medición de HbA1c reportada en más de 7% en el 83.7% de los pacientes, la segunda comorbilidad más frecuente fue Hipertensión arterial sistémica con un 41%, enfermedad crónica degenerativa que no fue descrita en el estudio de Chopra, sin embargo cabe mencionar que en dicho estudio se incluyen otra comorbilidades como son enfermedades hematológicas, que son poco frecuentes en los pacientes ingresados en nuestro hospital debido a que somos un centro de segundo nivel. El 77.67% de los pacientes analizados en el trabajo de Chopra presentaron niveles bajos de albumina y se encontró que dicho parámetro representa un importante factor de riesgo (OR, 9.5; 95% IC 4.10-22.03), siendo estadísticamente significativo en comparación con el grupo control $p < .0001$. El 98.3% de nuestros pacientes analizados presentaron hipoalbuminemia. (17)

El uso previo de antimicrobianos se ha descrito como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemias por *E. coli* BLEE, en el estudio de *Chopra et al.* la administración previa de cefepime (OR 15.3; 95% IC 5.5-41.9), ampicilina sulbactam (OR 9.0; 95% IC 2.73-29.7), piperacilina tazobactam (OR 5.3 95% IC 1.8-15.3), metronidazol (OR, 8.3; 95% IC 2.5-27.6), linezolid (OR 5.5; 95% IC 1.2-24.8), ceftriaxona (OR, 3.5; 95% IC 1.41-8.7) fueron significativamente más comunes en el grupo de casos en comparación a los controles. En nuestro estudio se documentó que el 47.54% de los pacientes tenían uso de antimicrobianos en los 90 días previos a su ingreso siendo más frecuente la prescripción de quinolonas seguida de ceftriaxona, ninguno de nuestros pacientes tenía antecedente de uso de una cefalosporina de cuarta generación (cefepime). (17)

Chopra et al llegaron a la conclusión de que los predictores independientes para bacteriemias por microorganismos BLEE (*E. coli* y *K. pneumoniae*) son el uso de sonda urinaria permanente, uso previo de cefepime o betalactámicos, catéter venoso central, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hospitalización en los 30 días previos, diabetes, cultivo positivo previo, cualquier tumor en los 5 años previos. De todos estos factores los que se encontraron en nuestro estudio fueron portadores de sonda Foley 6.55%, catéter venoso central 55.73%, uso previo de antimicrobianos (ceftriaxona 16%, cefalosporinas de segunda generación 1.6%, cefalosporinas de primera generación 3.3%, amoxicilina 1.6%) siendo el antimicrobiano más frecuentemente usado en los 90 días previos al episodio de bacteriemia las quinolonas con un 17.6%. (17)

A diferencia de lo descrito en la mayoría de los trabajos publicados sobre bacteriemias por *E. coli* BLEE, en nuestro estudio encontramos que el principal sitio de adquisición de este tipo de infecciones fue en la comunidad esto tal vez explicado por el uso indiscriminado de antimicrobianos en muchos casos incluso por procesos infecciosos banales sin confirmación de una etiología bacteriana. En el estudio de Perianes-Díaz et al 50% de las bacteriemias por *E. coli* BLEE fueron asociadas a los cuidados de salud, 30% nosocomiales y sólo el 20% adquiridas en la comunidad. Nuestros resultados arrojaron que el 78.7% fueron adquiridas en la comunidad. (18)

En cuanto al sitio primario de infección el 67.2% de los pacientes analizados contaban con urocultivo positivo para *E. coli* BLEE, hallazgos similares a los descritos previamente y en el 24.5% de los casos no se documentó algún otro cultivo positivo para *E. coli* BLEE.(18)

En cuanto al uso de tratamiento antibiótico empírico inicial inadecuado o al retraso en la instauración del tratamiento adecuado no se ha mostrado asociación con la mortalidad. (18)

Las principales limitaciones de nuestro estudio son: se trata de un análisis retrospectivo, el tamaño de la muestra y que no fue posible establecer las bacteriemias por infecciones asociadas a catéter.

Las fortalezas de nuestro estudio: primer estudio realizado en un centro de segundo nivel de México, se describen los patrones de susceptibilidad de los hemocultivos.

Conclusiones

El desarrollo de bacteriemias por *E. coli* BLEE se encuentra estrechamente ligado a los factores de riesgo ya descritos en varios estudios previos siendo los más importantes en nuestro medio el uso previo de antimicrobianos, comorbilidades, colocación de catéter venoso central, e hipoalbuminemia. Es imprescindible conocer los factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemias por *E.coli* BLEE para poder identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollo de bacteriemias por microorganismos BLEEs con la finalidad de instaurar, posterior a la toma de los cultivos pertinentes, un tratamiento antimicrobiano adecuado de forma temprana y así poder disminuir la alta morbi-mortalidad que conllevan este tipo de infecciones.

BIBLIOGRAFÍA.

1. García C, Martín JF. Penicillins and cephalosporins. *Comprehensive Biotechnology* (Second edition), Volume 3, 2011; 255-268.
2. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6: 671-683.
3. Aharonowitz Y, Cohen G, Martín JF. Penicillin and cephalosporin biosynthetic genes: Structure, organization, regulation and evolution. *Annual Review of Microbiology*. 1992; 46: 461-495.
4. Livermore D. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84.
5. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 657-686.
6. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352: 380-91.
7. Pitout JD. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs*. 2010; 70: 313-33.
8. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Gilaldi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 925-34.
9. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-166.
10. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897-1902.
11. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 913-920.

12. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellingham G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68(2): 108-15.
13. Wu UI, Yang CS, Chen WC, Chen YC, Chang SC. Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43 (4): 310-316.
14. Ferrandez O, Grau S, Saballs P, Luque S, Terradas R, Salas E. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp* 2001; 211(3):119-126.
15. Quirante OF, Cerrato SG, Pardos SL. Risk factors for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(4): 370-6.
16. Perianes ME, Novo I, Solis K, Prolo A, Garcia I, Alonso G. Bacteriemia por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido: factores asociados a mortalidad y reingreso hospitalario. *Med Clin* 2014; 142 (9); 381-86.
17. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, et al Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Kebsiella pneumoniae* : A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control* 2015; 7: 719-23 Epub
18. Kaya O, Akcam FZ, Gonen I, et al. Risk factors for bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a Turkish hospital. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7: 507-12.

ANEXO I

Hoja de recolección de datos

Protocolo: Frecuencia de los factores de riesgo identificados para bacteriemias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

1. Expediente: _____ 2. Sexo: Masculino Femenino 3. Edad: _____ años

4. F.I.U: _____ 5. F.I.M.I _____ 6. F. alta _____ 7. Días de estancia intrahospitalaria _____

8. Diagnóstico de ingreso: _____

9. Comorbilidades

9.1 Diabetes mellitus SI NO última HbA1c _____

9.2 Hipertensión arterial sistémica SI NO

9.3 Enfermedad renal crónica SI NO

9.4 Insuficiencia hepática SI NO Child-Pugh _____

9.5 Cáncer SI NO

9.6 Infección por VIH SI NO

9.7 Enfermedad reumática SI NO Especifique _____

9.8 Otras enfermedades SI NO Especifique _____

10. Gravedad

10.1 APACHE II _____ SOFA _____

10.2 Vasopresor SI NO

10.3 Ingreso a UTI SI NO

11. Hospitalización 90 días previos: SI NO

12. Lugar de adquisición de la infección

Adquirida en la comunidad

Asociada a los cuidados de salud

Nosocomial

13. Antimicrobianos

13.1 Terapia antimicrobiana previa SI NO

13.2 Tipo de antibiótico _____ No especificado

13.3 Terapia antimicrobiana inicial durante hospitalización _____

13.31 Fecha de inicio _____ 13.32 Duración de tratamiento _____

13.33 Escalamiento SI NO Antibiótico _____ Fecha _____ Días de tx _____

13.34 Terapia antimicrobiana apropiada: SI NO

14. Microbiología

14.1 Folio de Hemocultivo (HC) positivo para *E. coli* BLEE _____

14.2 Sitio de aislamiento HC central HC Periférico Ambos No especificado

14.3 Antibiograma (Marque con una "S" si es sensible y "R" si es resistente)

Ceftriaxona Cefotaxima Ceftazidima Ciprofloxacino Meropenem

Imipenem Ertapenem Piperacilina/tazobactam Amikacina

15. Sitio primario de infección:

Otros cultivos con aislamiento de para *E. coli* BLEE SI NO

Urocultivo SI NO Folio _____

Cultivo secreción bronquial SI NO Folio _____

Otros SI NO Folio _____ Especifique _____

16. Fiebre (inicio)

Último pico de fiebre (fecha) _____ Días de tratamiento con carbapenémico _____

Defervescencia: _____ días

17. Procedimiento invasivo

Catéter venoso central	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Sonda urinaria	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Intubación orotraqueal	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Cirugía	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

18. Desenlaces:

18.1 Alta

Mejoría	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Clínica ertapenem	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Defunción	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

18.2 Reingreso a los 90 días SI NO Especifique causa _____

19. Laboratorios

Leucos _____ Neu _____ Linf _____ Hb _____ Plaq _____ VSG _____ PCR _____

Glu _____ BUN _____ Cr _____ Alb _____