



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

TESIS:

“Prevalencia de cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en el Hospital Infantil del Estado de Sonora”

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. RICARDO ADRIAN BASTIDA FLORES

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DURAZO ARVIZU

Directora de Tesis



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

TESIS:

“Prevalencia de cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en el Hospital Infantil del Estado de Sonora”

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

DR. RICARDO ADRIAN BASTIDA FLORES

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA

Jefe del Departamento de Enseñanza,
Investigación, y Capacitación del Hospital
Infantil del Estado de Sonora y Profesor
Titular del Curso Universitario de Pediatría

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS

Director General Del Hospital
Infantil Del Estado De Sonora
Profesor Adjunto del Curso
Universitario de Pediatría

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DURAZO ARVIZU

Medico Adscrito del Servicio de Infectología
Directora de Tesis

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL

Profesor Adjunto del Curso Universitario de Pediatría
Medico Adscrito del Servicio de Infectología
Asesor de Tesis

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2015

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por los cimientos que forjaron en mí, son el pilar más importante de mi vida, gracias por su amor incondicional, por todo su esfuerzo y trabajo, por su paciencia y enseñanza en cada momento. Gracias por darme la dicha de tener una hermosa familia.

A mis hermanos que han sido parte importante en mi camino, los adoro con toda mi alma.

A Mary, mi compañera, mi amiga, mi esposa; por todo su amor, paciencia, ayuda y comprensión, que a pesar de los momentos difíciles siempre ha estado para brindarme su cariño y fortaleza. Eres mi motor.

A mis amigos Eder, Carolina, Betania, Gil, Paulina, Genel, Roxy, Raul, infinitas gracias, son parte de mi mundo, mi vida y mis memorias, puesto que con ustedes esta difícil etapa de mi vida ha sido una de las mejores. Les deseo éxito siempre!

A mis maestros, compañeros residentes y pediatras, gracias por sus consejos y enseñanza, son parte de lo que soy y seré de ahora en adelante.

A mi directora y mi asesor de tesis, Dra. María de los Ángeles Durazo Arvizu y Dr. Manuel Alberto Cano Rangel, por su apoyo y su gran ayuda, su paciencia y enseñanza durante todo este tiempo.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	5
ANTECEDENTES	6
OBJETIVO	16
HIPÓTESIS	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
DISEÑO.....	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES	30
RECOMENDACIONES	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

INTRODUCCIÓN

En la actualidad las cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) representan un problema de salud pública.⁽¹⁾

La sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA) considera a estas enterobacteriaceas como amenazas nosocomiales al igual que *Enterococcus Faecium*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), *Pseudomona* sp. multirresistente, *Acinetobacter baumannii* multirresistente y *Aspergillus*, denominándose como el acrónimo *ESKAPE*, enfatizando que literalmente escapan a la terapia antibiótica.^(2,3)

La prevalencia de cepas productoras de BLEE en el mundo reportada es aproximadamente de 45 y 8.5% en América Latina, 7.6 y 3.3% en Estados Unidos, 22.6 y 5.3% en Europa para *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE respectivamente. En México, Navarro-Navarro y col.⁽⁴⁾ informaron que el porcentaje hospitalario acumulado se observo una mayor prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, 31.8 y 35.3% respectivamente, que la reportada en la literatura mundial.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora en 2009 se detectaron *E. coli* y *K. pneumoniae* probablemente productoras de BLEE en un 30.2% y 44.2% respectivamente.

RESUMEN

Introducción: Las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) representan gran problema de salud debido a su distribución mundial.

Objetivo: Actualizar la prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE.

Material y Métodos: Estudio Transversal y Observacional en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Se incluyeron y analizaron expedientes con desarrollo de cultivos de *K. pneumoniae* y *E. coli* productores de BLEE del 1ro de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2014.

Resultados: Se aisló enterobacterias BLEE en 81 cultivos, prevalencia 89%, total 50 pacientes, 20 corresponden *E. coli* y 30 de *Klebsiella pneumoniae* BLEE. Masculinos 54% y 46% femeninos. Cefalosporinas de amplio espectro estuvo presente en 31 pacientes.

Discusión: En los últimos años se ha producido aumento en la incidencia de enterobacterias productoras de BLEE. La mayoría de los microorganismos fueron *K. pneumoniae*.

Palabras clave: Enterobacterias, Betalactamasas, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el inicio de la terapéutica antibacteriana, ésta se acompañó de la aparición de cepas con algún grado de resistencia a los antibióticos. Los antimicrobianos en su mayoría proceden de una bacteria, tales como aminoglucósidos, macrólidos, glucopéptidos, tetraciclinas, cloramfenicol e incluso betalactámicos, por lo tanto, resulta lógico pensar que las bacterias vecinas y sus productoras son resistentes, sus mecanismos de resistencia en muchos casos son idénticos al que esgrimen las bacterias que hoy causan infecciones. Además debemos considerar que los antibióticos no solo los prescribe el médico sino que son utilizados por toneladas en la avicultura, ganadería y agricultura diezmando a bacterias sensibles dejando solamente aquellas que son resistentes. ⁽⁵⁾

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un problema el cual se ha extendido por todo el mundo, como consecuencia del uso excesivo de antibióticos, muchas veces inadecuado e innecesario; estudios realizados en diferentes partes del mundo reconocen que han contribuido a la emergencia de la resistencia bacteriana. (1,5-8)

Uno de los mecanismos de mayor relevancia es la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), el diagnóstico de sospecha se establece ante la evidencia de resistencia a cefaloporinas de amplio y muy amplio espectro, resistencia a aminoglucósidos, quinolonas y Trimetroprima más sulfametoxazol, reduciendo así las oportunidades terapéuticas a prácticamente carbapenémicos.

En los últimos años se ha observado un progresivo incremento de la producción de estas enzimas en especies de la familia *Enterobacteriaceae*, principalmente en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en forma de brotes epidémicos nosocomiales, causando infecciones graves e incluso mortales. ⁽⁹⁾

La literatura mundial reporta aproximadamente una prevalencia de 19.23% de cepas *E. coli* y 38.8% de *K. pneumoniae* productoras de BLEE. ^(10, 11) En América Latina se reporta una prevalencia de 45% y 8.5%, 7.6% y 3.3% en Estados Unidos, y en Europa 22.6% y 5.3% respectivamente.

En México en 2005 se detectaba 5.8% de cepas probablemente productoras de BLEE. En 2011 se publica una mayor prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, 31.8 y 35.3% respectivamente. ⁽⁴⁾

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora en 2009 se detectaron *E. coli* y *K. pneumoniae* probablemente productoras de BLEE en un 30.2% y 44.2% respectivamente.

Es de suma importancia conocer el comportamiento de los microorganismos, conocer los patrones de sensibilidad y resistencia, para la toma de decisiones a la hora de instaurar un tratamiento con antimicrobianos, seleccionando la terapia apropiada en pacientes con sospecha de infecciones causadas por gérmenes productores de BLEE; así pues, por tal motivo nos damos a la tarea de investigar este problema tomando como base el estudio previo realizado en octubre del 2009 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de BLEE en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo que comprende de Enero del 2014 a Diciembre del 2014?

ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas han tenido y tienen una gran influencia en la historia de la humanidad ya que se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad. De los 53 millones de muertes ocurridas en todo el mundo en el año 2002, una tercera parte fueron debidas a enfermedades infecciosas, y durante los últimos años los antibióticos, uno de los descubrimientos terapéuticos con mayor repercusión en la práctica clínica, se han utilizado con tal profusión que su elevado consumo ha conducido a un incremento notable del desarrollo de resistencias de los patógenos más frecuentes e importantes frente a los antimicrobianos de uso más común.⁽¹⁾

Los antibióticos están presentes en la naturaleza como productos metabólicos de ciertos microorganismos, por lo que la resistencia a estos compuestos puede sugerir un fenómeno natural de supervivencia^(12,6), como parte de un proceso de selección natural descrito en la teoría Darwiniana, al ser sometidas a una mayor presión.

Las bacterias han logrado adaptarse eficazmente a través del tiempo desarrollando mecanismos de resistencia contra los antimicrobianos, teniendo así que el uso inapropiado de agentes antimicrobianos (dosis y medicamentos inadecuados, uso irracional, etc.) aumenta la selección de cepas resistentes y favorece su multiplicación y propagación horizontal, y asociado al poco desarrollo de nuevos antibióticos, hace que cada vez tengamos menos opciones de tratamiento ante las enfermedades infecciosas.

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 Sir Alexander Fleming descubriera la penicilina hasta la época actual, el desarrollo de la antibioterapia ha permitido modificar el curso de las enfermedades infecciosas. El mismo Sir Alexander Fleming en una entrevista con el New York Times en 1945 advirtió que el uso inapropiado de la penicilina podría llevar a una selección de cepas resistentes “formas mutantes” de *S. Aureus* que podría causar infecciones más severas en el huésped o en otras personas con las que el huésped estuviera en contacto. ⁽⁷⁾

Nos encontramos en el umbral de lo que algunos autores llaman “la era post antibiótica”⁽¹²⁾ , y así, aunque ya en 1961 el comité de Expertos sobre Antibióticos de la Organización Mundial de la Salud manifestaba que “La resistencia de las bacterias a los antibióticos es el principal obstáculo para su uso con éxito” y, “a largo plazo, su efecto más importante se ejerce sobre la comunidad, ya que la eliminación de las cepas sensibles implica la diseminación de las resistentes”.⁽⁷⁾ Lo que Amabile llamo su efecto social.⁽⁵⁾

Las infecciones nosocomiales constituyen un problema en la mayoría de los hospitales y su frecuencia es muy variable, al igual que los tipos y localización, los informes más frecuentes se refieren a vías urinarias, heridas quirúrgicas, neumonía, flebitis, bacteriemia, tejidos blandos y vías respiratorias altas.

Los microorganismos causales y la frecuencia varían entre distintos hospitales e incluso durante distintos periodos de tiempo, siendo las bacterias Gram negativo pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* los recuperados con mayor frecuencia de muestras clínicas debido a su amplia distribución en la naturaleza, suelo, agua, plantas y flora intestinal del humano y de muchos animales ^(6,9)

Con una presión selectiva dramática, prescribimos antibióticos por toneladas, tanto en la clínica como para la avicultura, la ganadería y hasta para los campos de golf, diezmando a las bacterias sensibles primero, dejando solo a las bacterias resistentes, reemplazando en pocos días a la población de bacterias sensibles diezradas.⁽⁵⁾

Generalmente se encuentran implicados en infecciones graves, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud pública mundial, teniendo peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, debido en parte a que los tratamientos antimicrobianos instaurados antes de conocer el agente etiológico del proceso no son efectivos en un importante número de casos.⁽⁹⁾

En los años 80 se atribuyó el uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam al desarrollo de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), descritas fundamentalmente en cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.*, aunque también en microorganismos no fermentadores como *Pseudomona aeruginosa*.^(10,12)

Algunas especies (*Shigella spp.*, *Yersinia Pestis*) se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios, mientras que otras (*E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, etc.) forman parte de la microbiota normal, sin embargo pueden comportarse como patógenos oportunistas.

Este patrón de multi resistencia supone una dificultad terapéutica, que explica su asociación en numerosos estudios con mayor mortalidad, aumento de estancia hospitalaria y coste económico. En un inicio se asociaba la presencia de *E. Coli* con BLEE en áreas quirúrgicas y de cuidados intensivos, sin embargo los últimos trabajos publicados centran su atención en aislamientos en infecciones adquiridas en la comunidad.⁽¹²⁾

RESISTENCIA MEDIADA POR BLEEs

Los betalactámicos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de síntesis del peptidoglicano. Actúan como sustratos competitivos de distintas enzimas participantes en la síntesis de membrana, esencialmente de las transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP), ya que presentan una similitud estructural con el extremo D-alanina-D-alanina del pentapéptido que enlaza las cadenas de *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina del peptidoglicano. En presencia de antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se

inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas.

Uno de los mecanismos de resistencia a betalactámicos es la producción de BLEEs estas enzimas son capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo betalactámico; las BLEEs pertenecen a una familia de enzimas producidas por bacilos gramnegativos, siendo este el principal mecanismo de resistencia de gramnegativos. En su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM y SHV a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo, Confieren resistencia a un gran número de antibióticos de uso común como penicilina, ampicilina, cefalosporinas de cualquier generación (excepto cefamicinas), aztreonam y un porcentaje no desdeñable de casos también a los betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas, aminoglucósidos, cloramfenicol, fluoroquinolonas, tetraciclinas y cotrimoxazol, debido al fenómeno muy frecuente que se llama resistencia cruzada ya que las BLEEs codifican plásmidos que portan genes de resistencia móviles (transposones), y el tratamiento de infecciones producidas por estas cepas tiene una mayor dificultad.^(12, 13, 14, 15)

Klebsiella pneumoniae y *Escherichia coli* son las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido mas prevalentes. Observándose en los últimos años un progresivo incremento de la producción de estas enzimas principalmente en *Escherichia coli*, con un comportamiento epidemiológico que en líneas generales difiere del de *K. pneumoniae*, con una forma de diseminación habitualmente no epidémica, con detección esporádica de casos y la percepción

clínica de que un porcentaje de pacientes colonizados o infectados procede de la comunidad.

El primer aislamiento tuvo lugar en Alemania en 1983 a partir de una cepa de *Klebsiella ozaenae* recibiendo el nombre de SHV-2. Las BLEE “clásicas” derivan de las betalactamasas de amplio espectro del grupo 2b (TTEM-1, TEM-2 y SHV-1) de la clasificación funcional de Bush, Jacob y Medeiros; TEM en referencia a Temoniera nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez una cepa *E. Coli* productora de BLEE, y SHV *⟨sulphydril variable⟩* que describe las propiedades bioquímicas de la enzima. ⁽¹⁴⁾

Las bacterias productoras de BLEE son una amenaza en el ámbito hospitalario, y los pacientes infectados por estas bacterias tienen mayor riesgo de mortalidad con un fracaso superior al 50% de los pacientes tratados con cefalosporinas a pesar de que los test de susceptibilidad la reporten como sensible. ^(15,16)

A principios de los ochenta, Shah y Brun-Buisson ⁽¹²⁾ fueron los primeros en describir en Europa la existencia de betalactamasas de transmisión plasmídica con capacidad para hidrolizar cefalosporinas de tercera generación, cuando sólo habían transcurrido 2 años desde la introducción de los oximino-betalactámicos en el mercado. Estas enzimas, aisladas inicialmente en cepas bacterianas de la familia *Enterobacteriaceae*, se bautizaron como betalactamasas de espectro extendido y rápidamente se describieron en EEUU y el resto del mundo. ^(15,16)

Factores de Riesgo

El tratamiento empírico es práctica habitual, así que es importante conocer los patrones de sensibilidad antimicrobiana a la hora de instaurar un tratamiento teniendo en cuenta el tipo de paciente, el origen de la infección, la gravedad y el uso previo de antibióticos. De igual manera resulta imprescindible realizar cultivo a los pacientes con sospecha de infecciones para poder conocer los patrones de resistencia realizando lectura interpretada del mismo, evitando así el uso empírico de antibióticos, fracasos terapéuticos y nuevas resistencias de cepas productoras de BLEE.

Hay múltiples publicaciones que han estudiado factores de riesgo asociados a la adquisición de BLEE, pero estos estudios poseen una gran variabilidad en la metodología, marco de desarrollo del estudio, tipo de microorganismos y el tipo de BLEE así como el tipo de infección o colonización por lo que es difícil extraer conclusiones. ⁽¹⁰⁾ Rivard-Yazigi et al. ⁽¹⁷⁾ reporta al igual que otros estudios donde el tratamiento antibiótico fue el principal factor significativamente asociado con portadores de enterobacterias productoras de BLEE, por lo que los antibióticos juegan un papel muy importante y parece imposible disminuir la incidencia de BLEE sin una restricción drástica de todos los tratamientos antibióticos.

Klebsiella pneumoniae productora de BLEE tiene un comportamiento epidémico, por lo tanto clonal, que se disemina con mayor frecuencia en unidades de cuidados

intensivos pediátricos y neonatales, siendo un microorganismo de adquisición nosocomial; donde los pacientes son sometidos a constantes manipulaciones que incrementa el riesgo de transmisión horizontal y también una mayor presión antibiótica que aumenta el riesgo de selección de cepas resistentes e incrementa, a su vez, la presión de colonización en las unidades, siendo estos factores de riesgo relacionados con la adquisición de enterobacterias productoras de BLEE así como la estancia hospitalaria prolongada. En cuanto a *Escherichia coli* productora de BLEE en general, se distribuye entre la población hospitalizada como casos esporádicos y desde el punto de vista molecular suelen ser policlonales. Dentro de los factores de riesgo se considera la co-morbilidad de los pacientes, presencia de catéter urinario y uso de antibióticos previos específicamente oximino-betalactámicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona). Epidemiológicamente se ha observado un diferente comportamiento en relación al tipo de betalactamasa producida por las enterobacterias. Las cepas de *E. coli* BLEE productoras de SHV-TEM muestran similitud con *K. pneumoniae* BLEE con un comportamiento epidémico y diseminación en áreas de riesgo, no así las que producen CTX-M que suelen tener distribución esporádica y ser policlonales, aunque se han descrito diseminaciones clonales, especialmente por BLEE CTX-M15. ⁽¹⁰⁾

La colonización con BLEE puede resultar de transmisión de paciente a paciente (horizontal) y/o la emergencia o selección durante la terapia antibiótica. Según diferentes estudios, la resistencia se ha asociado al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y quinolonas, constituyendo con ello la aparición de

microorganismos productores de BLEE, pero no siempre el personal médico ha tenido en cuenta este hecho y el papel que tiene la aplicación de un correcto uso de antibióticos. ⁽¹⁴⁾ Dada la relativa importancia, diferentes intervenciones se pueden implementar.

El aislamiento de contacto de los portadores, actualmente es recomendado por varias guías, sin embargo existe la preocupación de que podría en algunos casos disminuir la calidad de atención. Algunas intervenciones puede incluir desde técnicas de barrera (uso de guantes, batas etc.), aislamiento completo con grupo de enfermeras designado. Es probable que el impacto de cualquier intervención dependa de factores localmente variables, v.gr. el medio ambiente físico, recursos disponibles y epidemiología del patógeno implicado. De Cellès et al ⁽¹⁶⁾ utilizaron un modelo para medir el impacto de aislamiento de contacto para prevenir el contagio de BLEE, con disminución de la incidencia y prevalencia de BLEE durante el periodo de estudio de 14 meses. Sin embargo la evidencia de reducción de transmisión fue débil, siendo consistente con reportes recientes que indican que la transmisión de BLEE es baja en ambiente de no brote, reconociendo que el mayor factor de riesgo para la adquisición de BLEE es el uso de antibióticos.

Las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE son muy limitadas y el fracaso clínico puede deberse a la gran cantidad de bacterias en el sitio de infección, lo que se conoce como efecto inoculo (la concentración mínima inhibitoria [CIM] de las cefalosporinas aumenta

dramáticamente cuando el inóculo aumenta de 10 a 100 veces debido a una carga bacteriana mayor) sumándose a la resistencia intrínseca a betalactámicos, como también lo hace la resistencia cruzada y la inducción de pérdida de porinas. ^(11,14)

La farmacodinamia (Pd) de los antimicrobianos ha influido de manera decisiva en la definición de los índices farmacocinética (Pk)/Pd como elementos predictivos de la eficacia clínica de estos compuestos, contribuyendo a la consideración de las categorías clínicas utilizadas en la interpretación del antibiograma.

La lectura interpretada del antibiograma se ha convertido en una herramienta imprescindible para establecer medidas epidemiológicas en el control de las infecciones producidas por las bacterias resistentes y en la aplicación de las políticas de antimicrobiano, siendo el primer escalón en el reconocimiento de los mecanismos de resistencia. ⁽¹¹⁾

OBJETIVOS

- ▶ Obtener la prevalencia de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el HIES en el periodo del 1ro de Enero del 2014 al 31 de Diciembre 2014.
- ▶ Comparar resultados (prevalencia) con estudio previo (2009) y literatura mundial.
- ▶ Identificar por servicio la presencia de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE.
- ▶ Identificar patrones de resistencia cruzada con otros antimicrobianos.
- ▶ Identificar asociación entre tratamiento antibiótico previo y desarrollo de infecciones por cepas productoras de BLEE para establecer medidas de prevención.
- ▶ Conocer la tasa de mortalidad

HIPOTESIS

La prevalencia de cepas de *K. pneumoniae* y *E. Coli* productoras de BLEE es mayor a la prevalencia mostrada en 2009 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

JUSTIFICACION

La resistencia bacteriana es un problema antiguo, sin embargo de gran relevancia en la actualidad ya que la presencia de microorganismos multi resistentes es cada vez más frecuente, a pesar de contar con nuevos medicamentos antibióticos disponibles.

Se han descrito varios factores de riesgo para desarrollar infecciones por bacterias gramnegativas productoras de BLEE entre los que se encuentran la duración de las hospitalizaciones, tratamientos antimicrobianos previos y por periodos prolongados, la gravedad del paciente y enfermedad de base, realización de procedimientos invasivos.

Actualmente, diversas investigaciones han demostrado que un 38.8% de *K. pneumoniae* y un 19.23% de *E. coli* son productoras de BLEE. ^(10, 11,18) En un estudio realizado en el HIES en 2009 se detectaron 44.2% de cepas de *K. pneumoniae* y 30.2% de *E. coli* probablemente productoras de BLEE. ⁽¹³⁾

Dada la importancia hospitalaria que reviste la detección de BLEE, es relevante conocer el contexto epidemiológico local al respecto, efectuando una actualización respecto a los resultados obtenidos en el estudio previo realizado en el HIES.

Ya que los microorganismos productores de BLEE frecuentemente son multi resistentes a distintos antimicrobianos, y se relaciona con fallas terapéuticas, representan un serio problema creciente de salud en el control de infecciones en los hospitales, por el alto coste que generan y estancias hospitalarias prolongadas con mayor riesgo de reinfección. ^(10, 12,14)

La vigilancia constante de la prevalencia de microorganismos productores de BLEE contribuye a conocer la dimensión del problema y llegar a definir estrategias para su control.

DISEÑO

Es un estudio Descriptivo, Transversal, observacional, retrospectivo.

Universo de Estudio

Resultado de cultivos que desarrollen cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE

Sitio de Estudio

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora se revisaran resultados de cultivos que desarrollen cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* obtenidas consecutivas en el laboratorio de microbiología del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo del 1ro de Enero del 2014 al 31 de Diciembre de 2014, se realizara la base de datos en programa Microsoft Excel tomando como variables edad, sexo, sitio de obtención de la muestra para cultivo, numero de antibióticos previos, comorbilidad, y reactantes de fase aguda para su análisis.

Criterios de Inclusión

Se incluirán todos los resultados de cultivos de pacientes de 1dia a 17^a 11m de edad que desarrollen cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, en pacientes hospitalizados en los servicios de urgencias, infectología, medicina interna, cirugía, oncología, neonatología y terapia intensiva pediátrica, probadas con tarjeta de antibiograma Vitek 2 AST-GN25, según las normas establecidas por el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), donde se estandariza el método de

identificación de BLEE en bacterias gramnegativas. Considerando productoras de BLEE a aquellas bacterias que crezcan a MIC \geq 4 μ g/ml de cefpodoxima o MIC \geq 2 μ g/ml de ceftazidima, aztreonam y ceftriaxona, incluidos en la tarjeta Vitek 2 AST-GN25.

Criterios de Exclusión

Se excluirán resultados de cultivos procedentes de consulta externa o de otro laboratorio.

Criterios de Eliminación

Pacientes trasladados a otra unidad, o con expediente incompleto.

Consideraciones Éticas

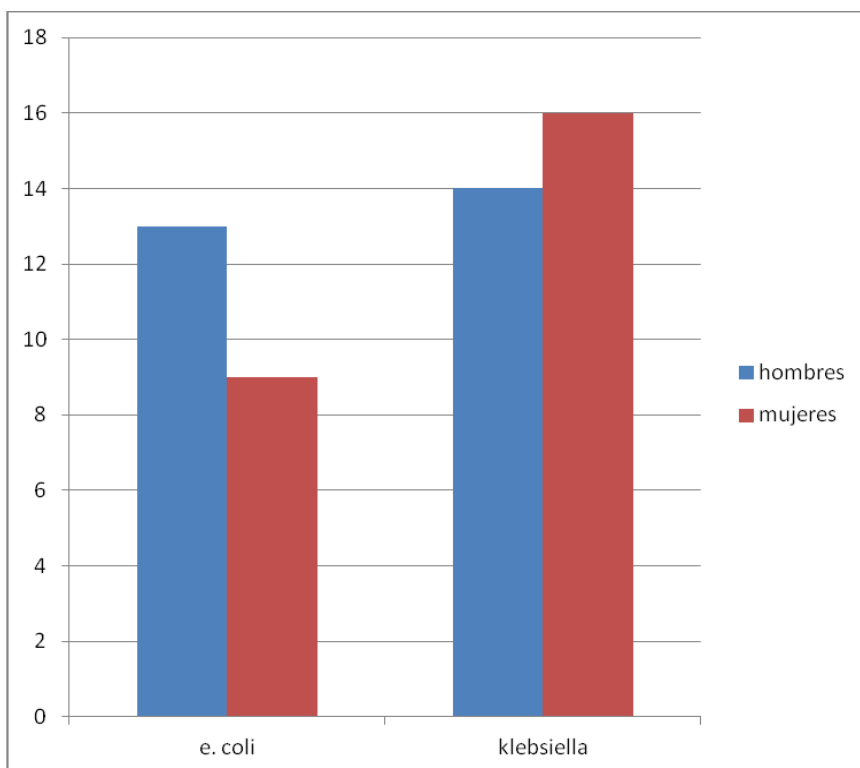
El Presente proyecto estuvo apegado a los principios de la XVIII asamblea medica de Helsinki, Finlandia en 1964, y de las modificaciones hechas por la propia asamblea de Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica. A si como la ley general de salud en materia de investigación científica por ser un estudio transversal, retrospectivo se considero una investigación sin riesgo, por lo cual no requirió de carta de consentimiento bajo información de acuerdo a los artículos 17, 23 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

Resultados

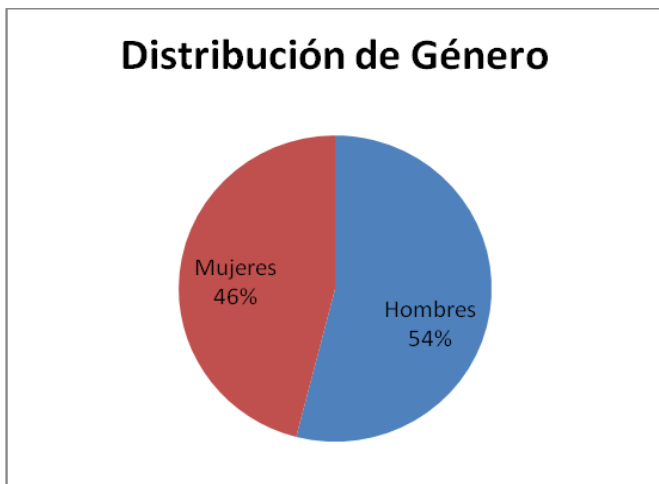
Durante el periodo de estudio se realizaron 2890 cultivos en el laboratorio de microbiología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, de los cuales en 91 de ellos se observó desarrollo de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Se detectó producción de betalactamasas de espectro extendido en 81 cultivos con una prevalencia 89%.

Para propósito de este estudio, de 81 pacientes en los que se detectó crecimiento bacteriano por *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE en solo 50 pacientes se logró obtener un expediente completo.

De los 50 expedientes revisados 20 de ellos correspondieron a cepas de *E. coli* BLEE y 30 para *Klebsiella pneumoniae*.

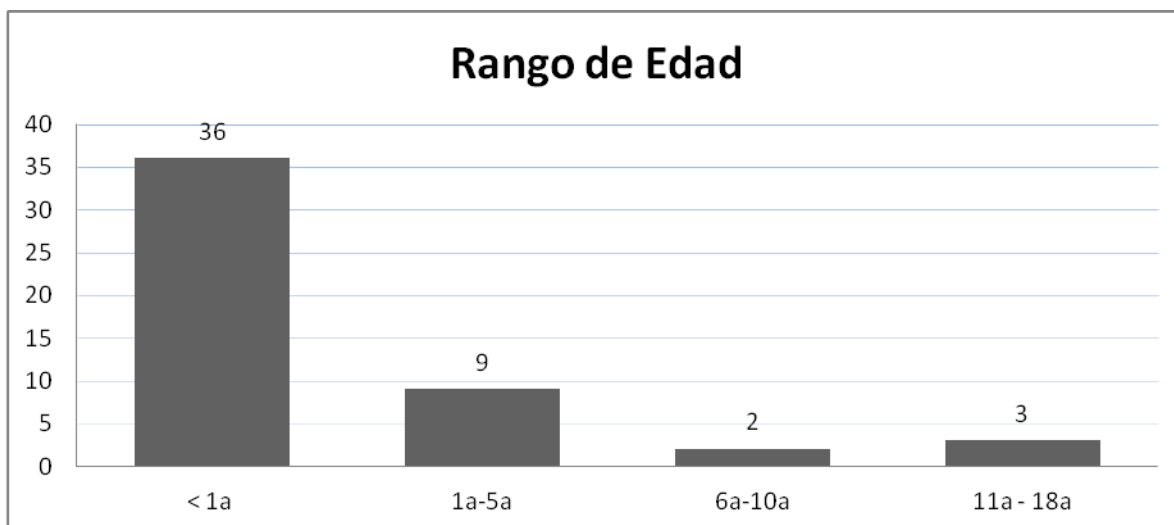


La distribución en cuanto a género fue de 27 (54%) pacientes masculinos y 23 (46%) pacientes femeninos.



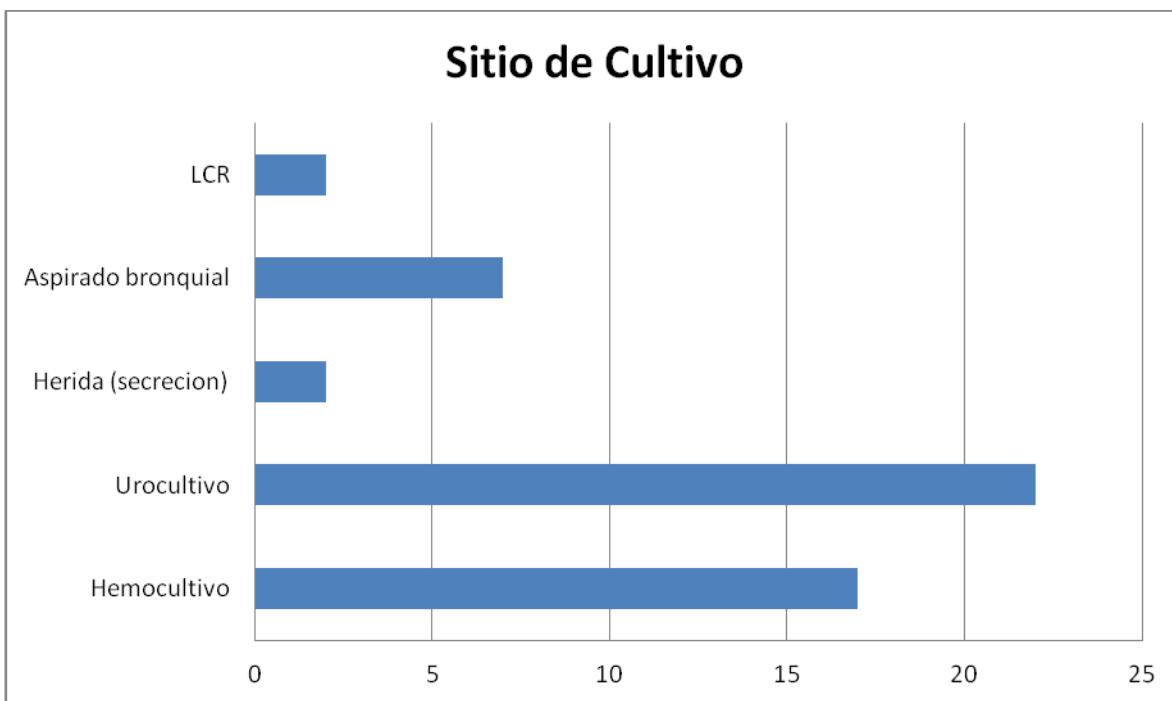
Los días de estancia promedio fue de 32.24 días, con una mínima de 1 día y una máxima de 186 días de estancia hospitalaria.

En cuanto a la distribución de edades se observó un predominio en menores de 1 año que fue de 36 (72%) pacientes, de 1 año a 5 años 9 (18%) pacientes, de 6 a 10 años fueron 2 (4%) pacientes y de 11 a 17 años 11 meses fueron 3 (6%).



De los 50 pacientes 24 fueron portadores de catéter venoso central, y se observó defunción en 4 pacientes con 16.6% de mortalidad.

Respecto al sitio de cultivo se observó un predominio en urocultivo con 22 (44%) de los cuales 6 (27.2%) corresponden a *K. pneumoniae* y 16 (72.7%) a *E. Coli*. En hemocultivo se reportan 17 (34%), correspondiendo 11 (64.7%) para *K. pneumoniae* y 6 (35.3%) para *E. coli*. En cultivo de aspirado bronquial 7 (14%) los cuales en su totalidad se aisló *K. pneumoniae* (100%), aislándose únicamente este organismo de igual manera en cultivo de LCR y de secreción de herida con 2 (4%) cultivos respectivamente.



En cuanto a la tasa de letalidad se observo 6.6%

Fallecieron 6 pacientes observándose una mortalidad de 12% en general.

La diseminación hematológica, lo cual corresponde a cultivos con desarrollo en LCR, catéter venoso central y hemocultivo, se presentó en 19 cultivos, asociando una mortalidad del 63%.

Los pacientes con sepsis (n=11) en asociación con diseminación hematológica (n=8) mostró una mortalidad de 27.27%.

De acuerdo al servicio de estancia hospitalaria al momento del cultivo se identificó producción de betalactamasas de espectro extendido.

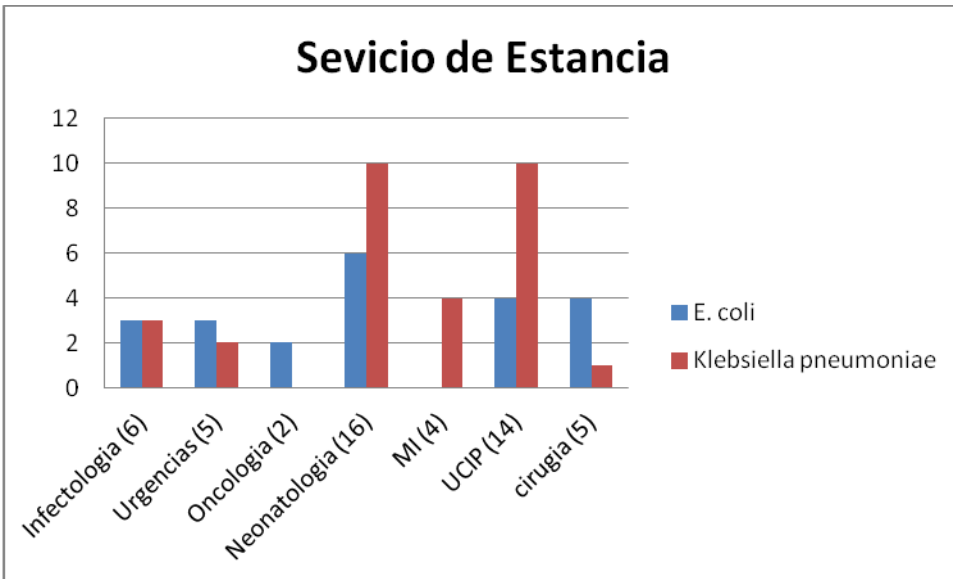
En el servicio de infectología se observaron 6 pacientes, 3 para *E. coli* y 3 de *K. pneumoniae* respectivamente, en el servicio de urgencias fueron 5 pacientes, 2 para *K. pneumoniae* y 3 para *E. coli*.

En el servicio de neonatología fueron 16 pacientes, de los cuales 10 desarrollaron *K. pneumoniae* y 6 *E. coli*.

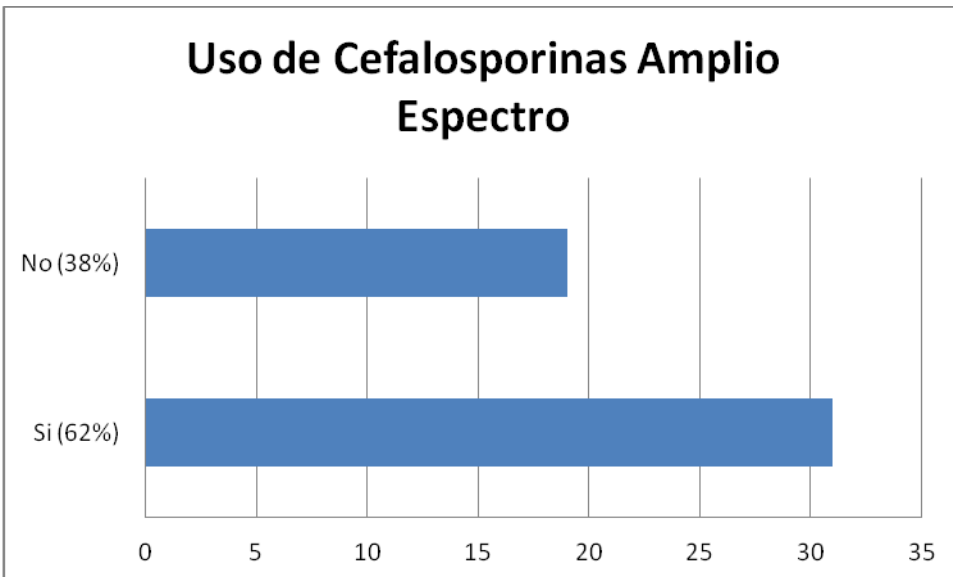
En el servicio de medicina interna solo fueron 4 para *K. pneumoniae*. En el servicio de Oncología se obtuvo desarrollo en 2 pacientes para *E. coli*.

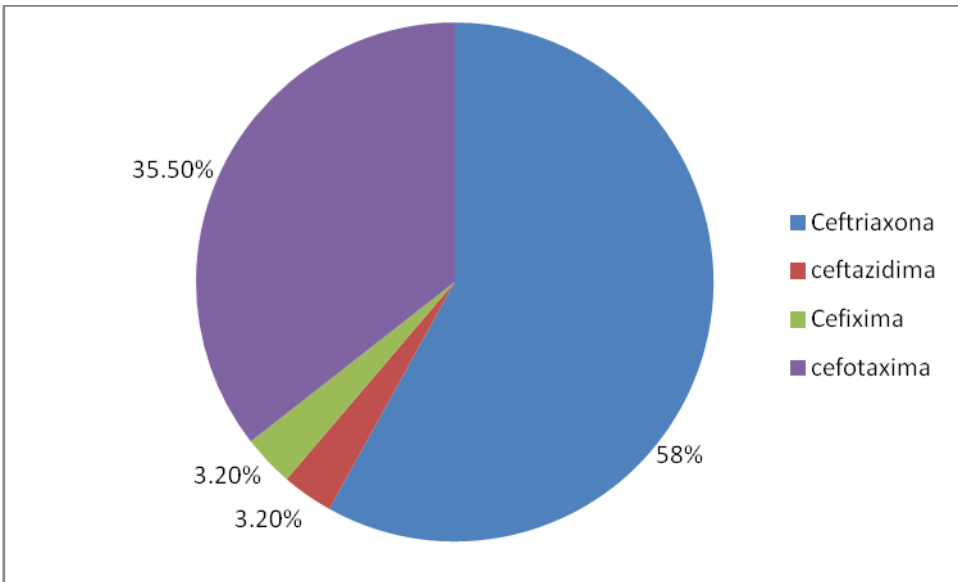
En el servicio de UCIP hubo desarrollo en 14 pacientes, 10 para *K. pneumoniae* y 4 para *E. coli*.

Por último en el servicio de cirugía se obtuvo 5 pacientes, 4 para *E. coli* y 1 para *K. pneumoniae*.



Se encontró uso de cefalosporinas de amplio y muy amplio espectro en 31 (62%) pacientes. Predominando el uso de Ceftriaxona en 18 (58%) de los pacientes como antibioticoterapia previa, seguido de Cefotaxima en 11 (35.5%) de los pacientes, y ceftazidima y cefixima en 1 (3.2%) paciente respectivamente.





Discusión

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de enterobacterias productoras de BLEE (principalmente *E. coli*) y se ha encontrado una epidemiología que difiere en líneas generales de la de *K. pneumoniae*. Hasta hace algunos años se caracterizaba por un comportamiento predominantemente no clonal, aun que recientemente se están describiendo brotes por *E. coli* productora de BLEE en hospitales o áreas sanitarias debido a una única cepa clonal.

La mayoría de los microorganismos productores de BLEE eran *K. pneumoniae* que se asociaban a brotes epidémicos en las unidades de terapia intensiva aislados con mayor frecuencia.¹⁹

Respecto a los reactantes de fase aguda se encontró positividad en el 100% (>0.05 PCT) de las defunciones, y en 22 (44%) siendo estadísticamente significativo, sin embargo los valores son muy amplios por lo que debe analizarse específicamente esta variable.

Nuestros resultados muestran que el servicio de neonatología correspondiente a la unidad de cuidados intensivos neonatales, la unidad de cuidados intensivos pediátricos presentan el mayor numero de presentación de casos correspondiente con la literatura medica.^{16, 17}

En cuanto a mortalidad observada es predominante en cepas de *K. pneumoniae* 83% y en *E. coli* de 17% lo cual es congruente con lo encontrado en otras literaturas ya que se considera que *K. pneumoniae* posee mayores herramientas de virulencia.^{17,18}

Conclusiones

La presencia de reactantes de fase aguda PCT mayor a 0.5mg/dl se puede asociar como un factor predictivo de mortalidad.

Se determinó que el uso de cefalosporinas de amplio y muy amplio espectro resulta en la posibilidad de desarrollar cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido.

De igual manera el aislamiento bacteriano en sitios de diseminación hematológica (LCR, catéter venoso central o hemocultivo) se relaciona con un incremento en la mortalidad.

Recomendaciones

Se recomienda evitar el uso deliberado y no justificado, basado solo en la rutina, de cefalosporinas de amplio y muy amplio espectro.

Se recomienda la realización de interconsulta de manera temprana al servicio de infectología para minimizar de esta manera el uso irracional de antibióticos de amplio espectro con riesgo de desarrollo de betalactamasas de espectro extendido.

BIBLIOGRAFÍA

1 Gómez J, et al. Significación clínica de las resistencias bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007). *Rev Esp Quimioter.* 2008; 21(2):115-122

2 Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. *Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE !. An Update from the Infectious Diseases Society of America.* *Clinical Infectious Diseases.* 2009; 48: 1-12.

3 García-Castellanos T, Castillo-Marshal A, Salazar-Rodríguez D. *Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas* *Rev Cubana Salud Publica.* 2014; 40(1).

4 Navarro-Navarro M, Robles-Zepeda R.E, Garibay-Escobar A, Ruiz-Bustos E, *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora.* *Salud Pública Méx* 2011; 53(4): 341-344

5 Amábile-Cuevas CF. Algunas opiniones en torno a la resistencia bacteriana, *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2010; 15(2): 49-52.

6 Pavón RS, Zalazar GM, Morales RM, Rojas PM. Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial. CIENCIA. 2011; 18(2): 164-170.

7 Alanis AJ. *Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era?*. Archives of Medical Research. 2005; 36: 697–705

8 Acuña AM, Benadof FD, Rodríguez GP, Herrera LP. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos. Rev Chil Pediatr. 2011 ; 82(3) 24-33.

9 Fariñas MC, Martínez ML. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, Pseudomona aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(6): 402-409.

10 Peña C, Pujol M. Epidemiología y control de los microorganismos productores de BLEE nosocomiales. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007; 25 (2):18-22

11 Cantón R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(6):375–385

12 García-Vazquez E, Garcia-Hernandez AM, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yague G, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter 2011; 24(2):57-66.

13 Cano-Rangel MA, Pérez-Moya G, Durazo-Arvizu MA, Dórame-Castillo R, Cervantes-Velázquez V, Identificación de Cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, Sospechosas de Producir β -lactamasas de Espectro Extendido en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 2009 Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2010; 27(2): 108-112

14 Miranda-García MC. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. Sanid. mil. 2013; 69 (4): 244-248

15 Morales R. Terapia de bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. Rev Chil Infect. 2003; 20: S24 - S27

16 DeCellés D, Zahar JP, Abadie V, Guillemont D. Limits of patient isolation measures to control extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: model-based analysis of clinical data in a pediatric ward. Infectious Diseases. 2013, 13:187

17 Rivard-Yasigi L, Zahar JR, LeGuillou S, Chalouhi C, Lecuyer H, Bureau C, et. al. Risk factors associated with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae carriage at admission in an infant cohort at a tertiary teaching hospital in France. American Journal of Infection Control. 2013; 41:844-5

18 Perozo-Mena AJ, Castellano-Gonzalez MJ. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en cepas de la familia Enterobacteriaceae. Kasmera. 2009; 37 (1): 25-37

19 Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A, et al. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: Segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(9): 503–510.