



1/1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR *E. COLI* Y
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. ANA PAULINA ZARCO GONZÁLEZ

TUTORA:

DRA. MARTHA AVILÉS ROBLES

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017.





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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA. DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Dra. Martha Avilés Robles

Médico Adscrito del Departamento de Infectología

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis papas por apoyarme, siempre creer en mi e impulsarme a ser siempre la mejor.

Agradezco a mi hermano por su apoyo y por aguantarme tantos años.

Agradezco a mis amigas y mis compañeros por siempre darme animos y recordarme porque estoy aquí.

Agradezco a Karina, mi partner in crime.

Agradezco a mis maestros y mi hospital HIMFG por enseñarme a ser una mejor pediatra y por ser mi casa durante estos 3 años

Agradezco a mis pacientes porque gracias a ellos he aprendido a crecer tanto en lo profesional como en lo personal.

“Y una vez que la tormenta terminó, 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 entró en ella, de eso se trata esta tormenta.”

ÍNDICE

	Páginas
Portada.....	1
Agradecimientos.....	3
Resumen.....	5
Introducción.....	7
Marco Teórico.....	9
Antecedentes.....	20
Planteamiento del problema.....	23
Pregunta de investigación.....	24
Hipótesis.....	25
Justificación.....	26
Objetivos.....	27
Material y Métodos.....	28
Variables.....	29
Descripción y análisis de la información.....	31
Consideraciones éticas.....	32
Resultado	 H
Discusión	40
Conclusiones.....	43
Limitaciones del estudio.....	44
Bibliografía.....	45
Anexos.....	47

RESUMEN

Introducción: La producción de BLEE por parte de diversos patógenos de importancia clínica constituye un importante problema en los pacientes hospitalizados debido a las implicaciones clínicas, terapéuticas y económicas.¹ La terapia inadecuada puede prolongar la hospitalización, fallo terapéutico y podría elevar la mortalidad de ciertos pacientes. De ahí la importancia de conocer e interpretar las nuevas tecnologías y pruebas disponibles para la detección de BLEE.¹ La identificación de factores de riesgo de forma oportuna podría ayudarnos a encaminar medidas para disminuir infecciones por estos microorganismos y es fundamental conocerlos para obtener resultados favorables en nuestros pacientes.

Objetivos: Identificar factores de riesgo asociados a infecciones por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE en niños hospitalizados del HIMFG. Describir la epidemiología de las infecciones por estas bacterias.

Material y método: Estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal y analítico. En el Hospital Infantil de México de abril de 2013 a abril de 2014. Se tomaron como casos a todos los pacientes de 0 a 18 años de edad con infección por *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE aisladas en cultivo estéril. Los controles fueron los pacientes sin crecimiento bacteriano de un cultivo estéril. Para las variables demográficas se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Para la identificación de los factores de riesgo se realizó estadística inferencial mediante el cálculo de razón de momios con sus intervalos de confianza. Se utilizaron chi² y t de student.

Resultados: Se analizaron 94 pacientes, de los cuales 54 fueron casos y 40 controles. El 53% fueron del sexo femenino. La media de edad fue de 5.4 años. Todos los pacientes infectados por *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE presentaron hipotermia ($p < 0.01$). La anemia se asoció a un incremento de 3.6 veces el riesgo de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (IC 95% 1.50 – 8.69, $p < 0.01$), mientras que el uso previo de antibióticos de amplio espectro no presentó

asociación ($p=0.07$). El antecedente de la infección por una bacteria multiresistente se relacionaba con un mayor número de complicaciones ($p= 0.06$). El antecedentes de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE no se asoció a un incremento en la mortalidad de los pacientes.

Conclusiones: En nuestra población la anemia se asocia a un incremento de 3.6 veces el riesgo de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, mientras que el uso previo de antibióticos de amplio espectro y la presencia de dispositivos invasivos no presentaron asociación. Las infecciones por estas bacterias se relacionan con un mayor número de complicaciones y presencia de choque séptico, pero no a una mayor mortalidad.

INTRODUCCIÓN

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), descritas frecuentemente en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y en menor medida en otras enterobacterias, confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro y constituyen un grupo heterogéneo de enzimas.³ Las infecciones en las que están implicadas representan un reto debido a que, con frecuencia, los microorganismos que las producen son también resistentes a otros antimicrobianos, como trimetoprima-sulfametoxazol, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, limitando las opciones terapéuticas.³

La rápida emergencia de la resistencia antimicrobiana débil a las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) tiene un impacto significativo en la salud pública. En los últimos 24 años ha suscitado un gran interés el conocimiento acerca de las BLEE, ya que actualmente es motivo de preocupación y se considera un problema importante de salud pública por sus implicaciones clínicas y económicas.¹

La comunidad médica recae en la experiencia clínica y en las guías publicadas para realizar decisiones médicas y tratamiento empíricos en síndromes infecciosos tales como neumonía adquirida en la comunidad o infecciones del tracto urinario. Desde el final de los 90s, enterobacterias multiresistentes (principalmente *E. Coli*) productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tales como enzimas CTX-M, han emergido desde la comunidad, estableciéndose como una de las causas más importantes de infección de vías urinarias. Reportes recientes han reportado las *E. Coli* productoras de BLEE como causa importante de bacteremias.⁵ Es importante que los clínicos reconozcan las diferentes clases y tipos de β -lactamasas existentes para que se les facilite entender los informes de los laboratorios clínicos sobre BLEE y también que la utilización de cefalosporinas de tercera generación ejerce una presión importante en las bacterias Gram negativas. Esto último genera un problema en Latinoamérica, ya que el 50% de las infecciones hospitalarias son tratadas con antibióticos beta-lactámicos y cerca del 70% de las infecciones de los pacientes extrahospitalarios son tratados con cefalosporinas, lo

que sugiere la existencia de una fuerte presión selectiva en esta zona de América.

1

Los carbapenemicos se han usado como el tratamiento de eleccion para las infecciones severas ocasionadas por enterobacterias productoras de BLEE. Es por eso que es muy importante el rápido diagnostico de las bacterias productoras de BLEE. ⁵

MARCO TEÓRICO

HISTORIA:

La aparición de las Beta-lactamasas es un fenómeno natural, se conoce desde 1940 cuando fue identificada la primera enzima *E. coli*. La primera B-lactamasa mediada por plásmidos fue descrita en 1965, se denominó TEM-1 y se diseminó rápidamente a otros miembros de las enterobacterias y bacterias oxidantes. Poco tiempo después fue encontrada la B-lactamasa SHV-1 (sulfhidrilo variable).¹

La aparición e introducción de los antibióticos B-lactámicos de espectro extendido (piperacilina, ceftazidima, cefotaxima y aztreonam) en los años 80s conllevó a la emergencia de una nueva clase de enzimas beta-lactamasas, las de espectro extendido.¹

La primera de estas enzimas BLEE mediada por plásmidos fue SHV-2 descrita en Alemania en 1983 a partir del aislamiento de *K. pneumoniae* capaz de hidrolizar las oximino-cefalosporinas y aztreonam.¹

Al parecer la primera BLEE reportada en Latinoamérica fue SHV-5 en 1987, en una cepa de *K. pneumoniae* en Chile, en el mismo año se describieron las enzimas SHV-2 y SHV-5 en Argentina producida por cepas de *K. pneumoniae* en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de Buenos Aires. En 1989 también en Argentina se produjo un brote causado por *S. typhimurium* en donde murieron 80 niños por infecciones graves como bacteriemia y meningitis, este microorganismo era productor de una nueva BLEE CTX-M-2. A principios de los 90s, otra nueva BLEE fue descubierta también en Argentina PER-2 y la cual es también frecuentemente detectada en cepas de *E. cloacae*.¹

En 1997 fue encontrada una nueva BLEE la CTX-M-8 en Brasil en cepas de *Enterobacter sp* y *Citrobacter amalonaticus* aisladas de pacientes hospitalizados en UCIs de Río de Janeiro. Además, nuevos tipos de BLEE se han reportado en esta región como la enzima TLA-1 encontrada por primera vez en México a finales de

los 90s en un aislamiento de *E. coli*. En Colombia en 2003 fue descrita CTX-M-12 producida por cepas de *K. pneumoniae*.¹

Los organismos productores de enzimas CTX-M se han convertido el tipo de BLEE más prevalente descrito en los últimos 5 años principalmente en ciertos países de Europa y Sud América.⁵

Tabla 3 β -lactamasas de espectro extendido en la familia TEM, SHV, CTX-M y otras nuevas familias de β -lactamasas

β -LACTAMASA	MICROORGANISMO	PAIS DE ORIGEN	AÑO DE AISLAMIENTO	CIM (μ g/ mL)				Ref
				CAZ	CTX	AZT	IMP	
TEM-3	<i>K. pneumoniae</i>	Francia	1984	64	32	16	< 0,5	60
TEM-6	<i>E. coli</i>	Alemania	1987	128	1	64	< 0,5	61
TEM-10	<i>K. pneumoniae</i>	EE.UU	1989	64	1	32	< 0,5	62
TEM-12	<i>E. coli</i>	EE.UU	1987	4	0,06	0,25	< 0,5	63
TEM-26	<i>K. pneumoniae</i>	EE.UU	1988	256	1	32	< 0,5	64
TEM-48	<i>K. pneumoniae</i>	Polonia	1995	128	32	128	< 0,5	76
TEM-52	<i>K. pneumoniae</i>	Francia	1997	64	32	16	> 0,5	65
TEM-144	<i>S. enterica</i>	Uruguay	2005	128	2	32	< 0,5	56
SHV-2	<i>K. ozaenae</i>	Alemania	1983	16	32	32	< 0,5	66
SHV-4	<i>K. pneumoniae</i>	Francia	1987	128	128	256	< 0,5	67
SHV-5	<i>K. pneumoniae</i>	Chile	1987	128	64	256	< 0,5	47
SHV-12	<i>K. pneumoniae</i>	Suiza	1996	> 128	32	> 128	< 0,5	68
CTX-M-2	<i>S. typhimurium</i>	Argentina	1989	2	256	32	< 0,5	49
CTX-M-4	<i>S. typhimurium</i>	Rusia	1998	2	512	32	< 0,5	69
CTX-M-8	<i>E. cloacae, E. aerogenes, C. amalonaticus</i>	Brasil	1997	1	16	32	< 0,5	51
CTX-M-12	<i>K. pneumoniae</i>	Kenia	2000	0,5	32	2	< 0,5	70
TOHO-2	<i>E. coli</i>	Japón	1995	4	> 512	256	< 0,5	71
PER-2	<i>S. typhimurium</i>	Argentina	1993	64	64	64	2	50
TLA-1	<i>E. coli</i>	México	1998	> 256	> 256	> 256	1	52
BES-1	<i>S. marsecens</i>	Brasil	1999	4	64	512	< 0,5	54
GES-1	<i>K. pneumoniae</i>	Francia	1998	4	0,5	< 0,5	< 0,5	53

CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; AZT: aztreonam; IMP: imipenem.

1

EPIDEMIOLOGIA:

En Colombia la prevalencia de BLEE se encuentra por encima del 40%. Adicionalmente estudios realizados en la costa Atlántica colombiana, ha mostrado prevalencias del 37.6% en Enterobacteriaceae y del 47.6% en los no-

fermentadores. En otros estudios, en la zona andina colombiana se ha demostrado prevalencia en un rango del 10-13% para *E.Coli* y del 30% para *K. pneumoniae*.²

La epidemiología de los organismos productores de enzimas CTX-M es muy diferente la de los productres de enzimas TEM o BLEEs derivadas de SHV. CTX-M no están limitadas a infecciones nosocomiales causadas por *Klebsiella spp*, y su potencial de encontrarse mas alla de lo nosocomial exacerba la preocupación de salud publica.⁵

	Country
CTX-M1 ⁸	Italy
CTX-M2 ⁶	Israel, Argentina
CTX-M3 ⁸	Poland
CTX-M9 ⁸	Spain
CTX-M14 ^{6,9}	Spain, Canada, China
CTX-M15 ⁶	Worldwide

Table 1: Global distribution of the most common types of CTX-M β lactamases

5

Segun encuestas realizadas desde el año 2000 en varias ciudades Europeas (España, Grecia, Italia, Inglaterra y Canada) se ha visto una asociacion alarmante de resistencia a otras clases de antibióticos asociados a BLEEs producidas por organismos aislados en la comunidad. Estas encuestas mostraron co-resistencia a cotrimoxazol, tetraciclinas, gentamicina y ciprofloxacino.⁵

Las BLEE son un problema de salud pública con proporciones alarmantes de prevalencia en Latinoamérica que alcanza tasas preocupantes en Colombia, Guatemala, Perú, México, Venezuela, Ecuador, Argentina, Chile, Panamá y Brasil. La producción de BLEE en estos países mostraron variaciones marcadas de un país a otro, con rangos entre un 5% a 73%. Las enzimas más comúnmente encontradas en Latinoamérica son SHV2, SHV-4, SHV-5, CTX-M-2, CTX-M-8 y PER-2.¹

Tabla 2

Prevalencia de BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli* en Latinoamérica (58)

País	Microorganismos		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	β -lactamasa
Argentina	57%	5%	SHV-2, -5, CTX-M-2, PER-2
Brasil	38%	12%	CTX-M-8, SHV-5
Chile	73%	22%	SHV-5, -2
Colombia	44%	27%	SHV-5, -2, CTX-M-12
Costa Rica	32%	7%	SHV-5, -4
Ecuador	26%	27%	SHV-5, -4
Guatemala	52%	27%	SHV-5, -4
México	56%	26%	TLA-1, SHV-5, -12
Perú	*	63%	SHV-2, -5, -12
Uruguay	38%	7%	SHV-5, -2, TEM-144
Venezuela	63%	32%	SHV-5, SHV-2

* Mendes et al. (58) no reportaron prevalencia. Las enzimas SHV, CTX-M y PER son prevalentes en Latinoamérica (47-59).

1

En el Pacífico Occidental la prevalencia de BLEE es del 28.2% para *K. pneumoniae* y 14.2% para *E. coli*. Los tipos de BLEE predominantes son SHV2, SHV-5, SHV-12, TOHO-2, PER-1, TEM-52. Adicionalmente, la prevalencia de BLEE en Europa según lo informado por el SENTRY es del 22.6% para *K. pneumoniae* y del 5.3% para *E. coli*, estos datos son similares a lo informado en otros estudios europeos. Es importante destacar que en Europa se encuentran prevalentemente las BLEE SHV-5, TEM-3, TEM-4, TEM-48 y CTX-M-4. ¹

CLASIFICACIÓN:

La hidrólisis de los antibióticos betalactámicos por las beta lactamasas, es el mecanismo de resistencia más común de esta clase de agentes antibacterianos en bacterias Gram negativas. Ya que las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos son los agentes antibióticos más usados en el tratamiento de enfermedades infecciosas, la presencia y las características de estas enzimas juegan un rol muy importante en cuanto a la selección de una terapia adecuada. ²

La clasificación de las beta lactamasas tradicionalmente se ha basado ya sea en las características funcionales de las enzimas o en su estructura primaria. La clasificación más simple es por la secuencia de proteínas en donde estas se clasifican en 4 clases moleculares, basadas en la secuenciación de aminoácidos. ² Son clasificadas de acuerdo a dos esquemas: Amber y Bush Jacoby Madeiros. La clasificación de Amber posee cuatro clases A, B, C y D y esta basada en la similitud

u homología de los aminoácidos y no toma en cuenta las características fenotípicas.¹

Las clases A, C y D son serino enzimas e incluyen enzimas que hidrolizan sustratos, formando una acil enzima desde un sitio de serina activo, mientras que la clase B son metaloenzimas que utilizan al menos un sitio activo de ion de zinc para facilitar la hidrolisis beta lactamica.²

La clasificación de Bush-Jacoby-Madeiros se basa en la similitud funcional y la característica de inhibición o no por el ácido clavulánico. Según Madeiros las BLEE se definen como aquellas capaces de conferir resistencia a la penicilinas, a todas las cefalosporinas y el aztreonam y que son inhibidas por el ácido clavulánico. Según esta clasificación, la mayoría de las BLEE son derivadas de TEM-1, TEM-2 y SHV-1. No obstante existen otras BLEE que difieren filogenéticamente de TEM y SHV, como las CTX-M y las carbapenemasas tipo OXA común en *Acinetobacter* y las metalo-B-lactamasas VIM e IMP.¹

Grupo 1. Cefalosporinasas: Las enzimas del grupo 1 pertenecen a la clase molecular C, las cuales se encuentran en los cromosomas de muchas enterobacterias y algunos otros microorganismos. Son más activas ante las cefalosporinas que ante bencilpenicilinas y usualmente son resistentes a la inhibición por ácido clavulánico. Cuando se producen en grandes cantidades, especialmente en huéspedes que tienen acumulación reducida de betalactámicos, las enzimas del grupo 1 pueden proveer resistencia a carbapenémicos, especialmente ertapenem.²

TABLE 1. Classification schemes for bacterial β -lactamases, expanded from Bush et al. (16)

Bush-Jacoby group (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros group (1995)	Molecular class (subclass)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by		Defining characteristic(s)	Representative enzyme(s)
				CA or TZB*	EDTA		
1	1	C	Cephalosporins	No	No	Greater hydrolysis of cephalosporins than benzylpenicillin; hydrolyzes cephamycins	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI ^b	C	Cephalosporins	No	No	Increased hydrolysis of ceftazidime and often other oxymino- β -lactams	GCI, CMY-37
2a	2a	A	Penicillins	Yes	No	Greater hydrolysis of benzylpenicillin than cephalosporins	PC1
2b	2b	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	No	Similar hydrolysis of benzylpenicillin and cephalosporins	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	No	Increased hydrolysis of oxymino- β -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penicillins	No	No	Resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	No	No	Increased hydrolysis of oxymino- β -lactams combined with resistance to clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam	TEM-50
2c	2c	A	Carbenicillin	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Carbenicillin, cefepime	Yes	No	Increased hydrolysis of carbenicillin, cefepime, and ceftiprome	RTG-4
2d	2d	D	Cloxacillin	Variable	No	Increased hydrolysis of cloxacillin or oxacillin	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and oxymino- β -lactams	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Carbapenems	Variable	No	Hydrolyzes cloxacillin or oxacillin and carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	Yes	No	Hydrolyzes cephalosporins. Inhibited by clavulanic acid but not aztreonam	CepA
2f	2f	A	Carbapenems	Variable	No	Increased hydrolysis of carbapenems, oxymino- β -lactams, cephamycins	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1) B (B3)	Carbapenems	No	Yes	Broad-spectrum hydrolysis including carbapenems but not monobactams	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
3b	3	B (B2)	Carbapenems	No	Yes	Preferential hydrolysis of carbapenems	LI, CAU-1, GOB-1, FEZ-1 CphA, Sfh-1
NI	4	Unknown					

* CA, clavulanic acid; TZB, tazobactam.
^b NI, not included.

2

Grupo 2. Serin beta lactamasas. El grupo funcional 2, incluye a las clases moelculares A y D, y representa el grupo mas grande de beta lactamasas, debido al aumento en la identificación de beta lactamasas de espectro extendido en los últimos 20 años. El subgrupo 2 de penicilinasas representa un grupo pequeño de betalactamasas con un espectro relativamete limitado de hidrolisis, dentro de las cuales predominan las beta lactamasas en cocos Gram positivos y ocasionalmente enterococos. Estas enzimas hidrolizan bencilpenicilinas y derivados de las penicilinas, tienen muy pobre hidrolisis contra cefalosporinas, carbapenemicos y monobactamicos.²

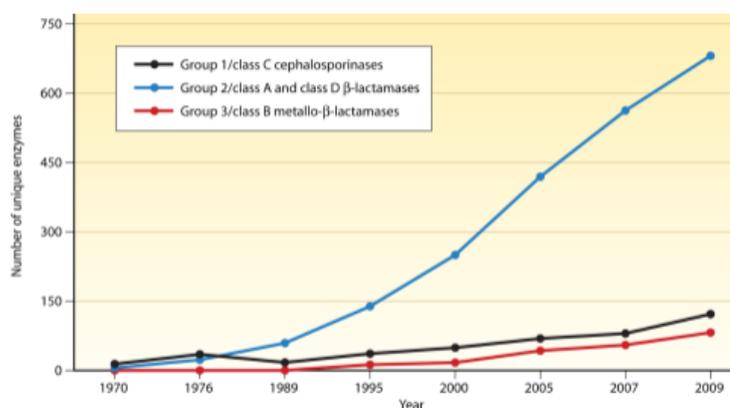


FIG. 1. Increase in numbers of group 1, 2, and 3 β -lactamases from 1970 to 2009. Shown are group 1/class C cephalosporinases (black), group 2/class A and class D β -lactamases (blue), and group 3/class B metallo- β -lactamases (red).

2

El subgrupo 2a se inhibe por ácido clavulánico y tazobactam. Este subgrupo contenía 20 beta lactamasas en 1995, posteriormente fue incrementando hasta 25 en 2009. El subgrupo 2b son las beta lactamasas que hidrolizan rápidamente penicilinas y cefalosporinas tales como cefalotina, son altamente inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. Se incluyen las enzimas TEM-1, TEM-1 y SHV-1. En este subgrupo se encuentran las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales son enzimas de amplio espectro las cuales tienen actividad en contra de penicilinas, cefalosporinas de 3ra generación y aztreonam.²

Grupo 3. Metallo beta lactamasas. Estas enzimas difieren de los otros grupos, ya que requieren un ion de zinc en su sitio de activación. Funcionalmente se distinguen por hidrolizar carbapenémicos. En contraste con el grupo 2, estas enzimas no son inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam. Se inhiben por quelantes como EDTA, ácido dipicolínico y 1, 10 fenantrolina.²

DIAGNÓSTICO:

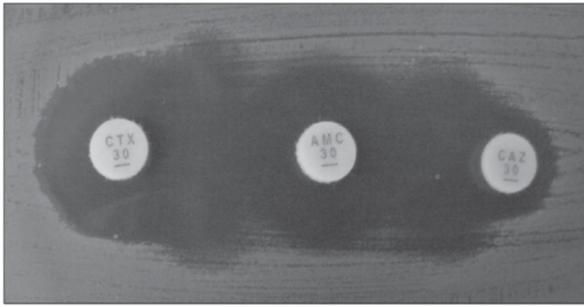
El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI por sus siglas en inglés) ha establecido recomendaciones para el tamizaje y confirmación de BLEE en *E. Coli* y *Klebsiella spp.* Las pruebas para la detección de BLEE se agrupan en las de tamizaje inicial (doble disco y combinación de disco) y las de confirmación (CMI en caldo, E-TEST y pruebas moleculares). El CLSI ha aprobado las pruebas fenotípicas de tamizaje difusión de disco y confirmatorias de CMI.¹

Técnicas de tamizaje:

1. **-Aproximación de doble disco:** es la técnica fenotípica inicial más utilizada en los laboratorios de microbiología clínica. La prueba consiste en colocar un disco de amoxicilina/clavulanato(20/20mcg/ml) en el centro de una placa de Mueller Hinton a distancia de 20 mm de uno de Ceftazidima (30 mcg) y Cefotaxima (30 mcg). El sinergismo observado entre algunas de las cefalosporinas y la amoxicilina/clavulanato expresa la producción de BLEE.

1

Figura 1



Expresión de una BLEE tipo SHV-12 en una cepa de *E. coli* aislada en Montería, método de aproximación de disco de Jarlier et. al (22).

1

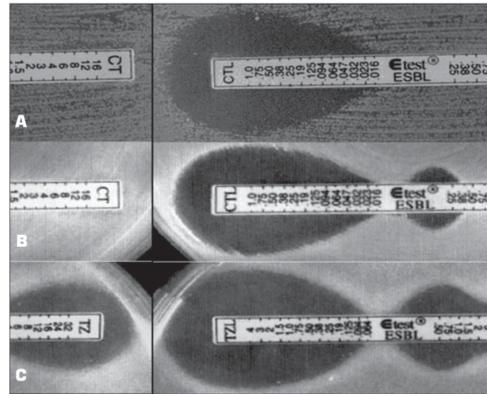
2. **-Combinación de disco:** compara los diámetros de inhibición de los discos de cefotaxima o ceftazidima en combinación con clavulanato. Un incremento de >5mm en el diámetro de la zona de inhibición de la combinación cefalosporina/clavulanato comparado con las zonas de los antibióticos sin inhibidor confirma la detección de BLEE. ¹

Técnicas confirmatorias:

1. **-CMI:** esta técnica utiliza cefalosporinas con la adición de una concentración de 4mcg/ml de ácido clavulánico; una disminución en la CMI de >3 diluciones dobles de ceftazidima y cefotaxima en combinación con el clavulanato comparada con la CMI de las cefalosporinas sin el inhibidor confirma la producción de BLEE. ¹
2. **-E-TEST-ESBL:** son tiras impregnadas de antibióticos, poseen una excelente sensibilidad y especificidad para detectar y confirmar las BLEE. A pesar de ser la prueba más fácil de usar para detectar las BLEE, su uso rutinario en los laboratorios clínicos es limitado por su alto costo. ¹

Figura 2

Tiras Etest ESBL (AB Biodisk, Solna, Sweden). **A.** La reducción de la CIM de ceftazidime mayor o igual a 3 diluciones en la presencia de clavulonato se interpreta como una prueba positiva para BLEE. La figura muestra una cepa de *E. coli* aislada en Montería. **B.** La tira Etest ESBL, en ocasiones, es difícil de interpretar por la baja producción de enzima y por la zona fantasma. **C.** La deformación de los elipses de inhibición también son un problema para la interpretación de la prueba, el clavulonato de la ceftazidima/clavulonato se difunde dentro del agar e interfiere con la lectura de la CIM para la mitad de la tira que contiene ceftazidime solo.



1

3. **-Pruebas automatizadas:** Existen pruebas confiables el sistema MicroScan ESBL plus permite confirmar las BLEE en *Klebsiella spp* y *E. coli*. También esta disponible la tarjeta Vitek ESBL, que permite la detección inicial de β -lactamasas por la resistencia a cualquier cefalosporina de amplio espectro y el reporte de resistencia extendida a todas las cefalosporinas. ¹

Métodos bioquímicos para la identificación de BLEE.

Uno de los procedimientos para confirmar las BLEE es el isoelectroenfoque (IEF), el análisis del perfil de antibióticos y la cinética enzimática. El IEF permite conocer el punto isoeléctrico (pI) de las BLEE, su limitación actual se debe a la existencia de diferentes BLEE con pI idéntico. ¹

Métodos moleculares para la identificación de BLEE. Se aplican cuando ha sido confirmado el fenotipo de BLEE. Entre ellas esta la de PCR fáciles de realizar y están bien estandarizadas, algunas permiten la secuenciación del producto. Son las más importantes actualmente para la identificación de las BLEE, estas técnicas utilizan “cebadores” específicos para detectar mutaciones puntuales bajo ciertas condiciones estrictas de laboratorio. Permiten la identificación de todas las BLEE existentes especialmente las más prevalentes en Latinoamérica como TEM, SHV y CTX-M.¹

FACTORES DE RIESGO:

En un inicio, la descripción de BLEE se englobaba en el contexto de brotes hospitalarios que frecuentemente implicaban *K. pneumoniae* y BLEE derivadas de SHV-1 o de TEM-11,⁵. En los últimos años se ha detectado el incremento de las BLEE del tipo CTX-M.³

Las BLEE producidas por bacilos gram-negativos son debidas entre otras causas a la excesiva administración de las cefalosporinas de tercera generación. Los factores de riesgo para la aparición de bacterias productoras de BLEE incluyen la administración previa de las cefalosporinas de amplio espectro y aminoglicosidos, estancia hospitalaria prolongada, estancia en UCI, cateterización urinaria y severidad de las infecciones.¹

Se discutirá éste tema ampliamente en el área de los antecedentes.

TRATAMIENTO

La presencia de BLEEs complica la selección de antibióticos, particularmente en pacientes con infecciones serias tales como bacteremia. Esta es la razón por la que las bacterias productoras de BLEE son más frecuentemente multirresistentes a varios antibióticos.⁵

Los antibioticos que regularmente se utilizan para tratamiento empírico de infecciones graves adquiridas en la comunidad son las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona), las cuales usualmente no son efectivas contra bacterias productoras de BLEE. Esta resistencia a multiples medicamentos tiene una implicación mayor para la selección de un tratamiento empírico adecuado. Mientras se esperan los resultados de los cultivos y las susceptibilidades, se da manejo empírico el cual se prescribe al momento del diagnostico clínico de la infección.⁵

En varios estudios se ha visto que la falla o el retraso en un tratamiento adecuado, resulta en un aumento en la mortalidad en infecciones causadas por microorganismos productores de beta lactamasas. Otro de los problemas para seleccionar un regimen empirico, es escoger un agente que tenga actividad adecuada en contra de los microorganismos infectantes. La elección del tratamiento debe de ser individualizado, basado en los antibiogramas de cada institución, los cuales tienden a ser diferentes de hospital a hospital, de ciudad a ciudad y de país a país. El siguiente problema concerniente a el tratamiento de las infecciones productoras de BLEE, es que aunque el agente antibiótico seleccionado tengo actividad en contra de la bacteria in vitro, la eficacia clínica no esta siempre garantizada. Se cree que esto puede ocurrir debido al efecto del inculo que ocurre cuando la concentración minima inhibitoria aumenta (por ejemplo cuando el antibiótico pierde actividad) con el aumento del tamaño del inculo de la bacteria. Este efecto se ha descrito para cefalosporinas, combinaciones como piperacilina/tazobactam y en menor importancia con las quinolonas. Por lo tanto debido a todas estas preocupaciones, los carbapenemicos, incluyendo imipenem, meropenem y ertapenem, han sido reconocidos como el tratamiento de elección para causar infecciones ocasionadas por microorganismos productores de BLEE, ya que estos agentes cuentan con hidrolisis altamente estable, se distribuyen adecuadamente en los tejidos a altas concentraciones y no presenta efecto de inculo.⁵

ANTECEDENTES:

Se ha señalado que cerca del 30% de las bacteriemias son causadas por gérmenes productores de BLEE. En Latinoamérica se han informado frecuencias entre 14 y 45% de cepas BLEE en bacteriemias causadas por *E. coli*, valores que se encuentran por encima de lo que se ha descrito en otras regiones, ello podría deberse al uso poco racional de las cefalosporinas y a tratamientos empíricos inadecuados. Se han señalado como factores asociados a adquirir cepas productoras de BLEE: la exposición previa a antibióticos, especialmente oximinocefalosporinas, brotes nosocomiales, procedimientos invasivos, líneas centrales, ventilación mecánica, admisión a UCI, inmunosupresión, comorbilidades, malignidad, hospitalizaciones en el año previo y tiempos hospitalarios prolongados.

4

Los estudios sobre el impacto de la producción de BLEE en los resultados clínicos presentan hallazgos heterogéneos. Algunos estudios no han encontrado diferencias en las tasas de mortalidad comparadas en pacientes con bacteriemias producidas por cepas productoras y no productoras de BLEE en tanto que otros han encontrado mayores tasas de mortalidad en bacteriemia entre los patógenos productores de BLEE, además, se ha informado que los pacientes con bacteriemia por *E. coli* y *Klebsiella spp.* productoras de BLEE presentan una mayor estancia y gasto hospitalario, un mayor fracaso de tratamientos empíricos y un mayor requerimiento de UCI.⁴

Según Adrianzen et al, se realizó un estudio de cohortes retrospectiva, para la cual se incluyó a todos los pacientes mayores de 16 años que fueron hospitalizados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre enero de 2006 y diciembre de 2008, y que cumplían criterios de diagnóstico para bacteriemia causada por *E. coli* o *Klebsiella spp.* Se clasificó a los pacientes de acuerdo a la producción de BLEE por la cepa infectante. Los estudios sugieren que la edad, admisión a la UCI y otros dispositivos invasivos son también factores de riesgo. En dicho estudio estos factores solo presentaron asociación a mortalidad en el análisis bivariado pero no

demonstraron significancia después del ajuste multivariado. Además, a pesar de encontrarse mayores porcentajes para el grupo BLEE, la comparación entre las cohortes BLEE y no BLEE no demostró diferencias para factores asociados con la adquisición de cepas BLEE previamente descritos como comorbilidades, inmunosupresión, malignidad y dispositivos invasivos. ⁴

Dos reportes recientes en Israel y España mostraron que *E. coli* productora de BLEE es una causa muy importante de infecciones y bacteremias adquiridas en la comunidad. Ben Ami y colegas de Tel-Aviv, Israel, investigaron pacientes con bacteremia adquirida en la comunidad causada por bacterias Gram negativas, los cuales se admitieron a un hospital, se encontró que el 14% estaban causadas por organismos productores de BLEE (principalmente *E. coli* CTX-M). También se encontró que los pacientes residentes de asilos tenían mayor riesgo de contraer bacteremia por estos microorganismos. ⁵

Rodríguez-Bano y colegas reportaron 43 casos observados prospectivamente con bacteremias ocasionadas por *E. coli* productora de BLEE durante 4 años en Sevilla, España. Donde se reportó que el 51% de las infecciones ocurrieron en la comunidad y estaban causados principalmente por enzimas tipo CTX-M. El origen más frecuente de la infección era una infección de vías urinarias, y la terapia empírica con cefalosporinas y fluoroquinolonas se asociaba a una mayor mortalidad. ⁵

Un informe de Urban et al en un hospital de Nueva York asoció la disminución de BLEE en *K. pneumoniae* en un 44% en todo el hospital y 87% en la UCI con la restricción de las cefalosporinas de tercera generación, pero se produjo un brote de *A. baumannii* resistente a imipenem. Meyer et al, informaron un brote que involucró a 155 pacientes, en el cual todos aquellos pacientes que recibieron terapia empírica con cefalosporinas de amplio espectro fallecieron. De igual forma Naumovski et al, comunicaron un brote entre 13 pacientes hospitalizados en una unidad oncológica de niños, de la cual dos pacientes fueron tratados con cefalosporinas de tercera generación y fallecieron. ¹

En 2006, Díaz et al se realizaron un estudio multicéntrico en España a nivel nacional

para conocer la epidemiología y factores de riesgo de infecciones ocasionadas por *E. coli* y *K. Pneumoniae* productoras de betalactamasas. Se recogieron 1.021 cepas de *E. coli* y 162 cepas de *K. pneumoniae*. Se aislaron cepas de *E. coli* productora de BLEE en los 44 hospitales participantes y cepas de *K. pneumoniae* productora de BLEE en 34 hospitales. El porcentaje de producción de BLEE entre las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue del 4,04% (rango de 0,4 a 20,3) y del 5,04% (rango de 0 a 30), respectivamente. Entre los casos de *E. coli* productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 32%, se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en el 37% y se consideró nosocomial en el 29%.⁷

El Sistema Europeo de Vigilancia de Resistencias Antimicrobianas en patógenos invasores (EARSS) observó que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación asociada con la producción de BLEE en *E. coli* aumentó en casi todos los países europeos incluidos en el estudio, y concretamente en España creció del 1,6 a 4,1% en el período 2001-2003.³

Nuevos genes variants de BLEE han emergido actualmente. La mayoría son variantes de las beta lactamasas de TEM-1 y SHV-1, con la sustitución de 1 o más aminoácidos, lo cual confiere Resistencia de amplio espectro a cefalosporinas y aztreonam. Estos cambios alteran el sitio catalítico, permitiendo hidrólisis por parte de cefalosporinas y monobactámicos. Casi todos los genes codificadores de BLEE tiene mutaciones G/A, lo cual especifica sustituciones glicina/serina y glutamato/lisina en aminoácidos 238 y 240 respectivamente. En general la sustitución en la posición 238 (SHV-2) confiere un gran aumento en la resistencia a cefotaxima, mientras que la sustitución en la posición 240 (SHV-5) confiere una alta resistencia a Ceftazidima. Estas mutaciones se han documentado en aislamientos de *K. pneumoniae* en hospitales en Mexico, las cuales se han implicado en brotes de alta mortalidad.⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diseminación global de enterobacterias productoras de betalactamasas de amplio espectro, supone un gran reto para el control de infecciones nosocomiales y para la salud pública. Brotes ocasionados por organismos productores de beta lactamasas han sido descritos frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales de diversas partes del mundo. De manera local, las diferentes instituciones de salud requieren identificar los factores de riesgo asociados a las infecciones causadas por estos microorganismos a fin de dirigir medidas encaminadas a disminuir la incidencia de estas infecciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a infección por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

HIPOTESIS

Los principales factores de riesgo asociados a infecciones causadas *por E. coli* y *Klebisella pneumoniae* productoras de betalactamasas son la estancia hospitalaria prolongada, el uso previos de antibióticos de amplio espectro y la presencia de dispositivos invasivos tales como catéteres venosos centrales, sondas urinarias, y cánula endotraqueal.

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones causadas por microorganismos productores de beta lactamasas de espectro extendido, actualmente son un problema nosocomial muy importante a nivel mundial. En los últimos años se han identificado diversos factores de riesgo asociados la incremento de infecciones por estos microorganismos. Debido a que las infecciones nosocomiales son frecuentes en nuestra Institución, conocer la epidemiología y los factores de riesgo asociados a estas infecciones permitirán encaminar medidas para poder disminuir la incidencia de las infecciones causadas por estos microorganismos.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

- Identificar los factores de riesgo asociados a infecciones por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE en niños hospitalizados del HIMFG

Objetivos secundarios:

- Describir la epidemiología de las infecciones por estas bacterias
- Describir el patrón de susceptibilidad de estas bacterias
- Describir las complicaciones y mortalidad asociadas a dichas infecciones

MATERIAL Y METODOLOGIA

Diseño:

Estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal, analítico

Tiempo de estudio:

Abril de 2013 a abril de 2014

Lugar de estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Caso:

Pacientes con infección por *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE aisladas de un cultivo estéril.

Control:

Pacientes de la misma edad y sexo pero sin crecimiento de un cultivo estéril en el mismo periodo de tiempo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos
- 1 día a 18 años de edad
- cultivos de sitio estéril positivos para *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta lactamasas de espectro extendido.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con más de un microorganismo identificado en el mismo periodo de estudio.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con datos incompletos en expediente clínico

J5F-56 @G.

Variables demográficas: edad, sexo, sala de procedencia, sala de aislamiento

Variables: diagnóstico de base, diagnóstico infeccioso, días de estancia intrahospitalaria, complicaciones.

Variables dicotómicas: signos vitales al ingreso del paciente (presencia o ausencia de taquicardia, taquipnea, bradicardia, bradipnea, fiebre, hipotermia e hipotensión), laboratorios a su ingreso (presencia o ausencia de leucopenia, leucocitosis, bandemia, anemia y trombocitopenia), las complicaciones presentadas durante la hospitalización (ingreso a UTIP, choque séptico, muerte), dispositivos invasivos (presencia o ausencia de CVC, sonda urinaria, sonda nasogástrica, cánula endotraqueal, sonda pleural).

Variable	Definición operativa	Clasificación
VARIABLES DEMOGRAFICAS		
Edad	Edad en años cumplidos referidos al momento del estudio.	Cualitativa, Razon, Continua
Sexo	Genero	Cualitativa, Nominal
Sala de procedencia	Lugar de hospitalización donde ingreso el pacientes.	Cualitativa, Nominal
Sala de aislamiento	Lugar de hospitalización donde se encontraba el paciente cuando se hizo el aislamiento de <i>E. Coli</i> o <i>K. Pneumoniae BLEE</i>	Cualitativa, Nominal
VARIABLES		
Diagnóstico de Base	Diagnostico por el cual se conoce al pacientes en el HIMFG	Cualitativa, Nominal
Diagnóstico infeccioso	Diagnostico de ingreso	Cualitativa, Nominal
Complicaciones	Eventos secundarios relacionados a la infección inicial del paciente.	Aleatoria discreta
VARIABLES DICOTOMICAS		
Taquicardia	Es el incremento o aceleración de la frecuencia cardiaca por encima de los valores normales	Aleatoria discreta
Taquipnea	Es un aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales	Aleatoria discreta

Bradycardia	Es la disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de los valores normales	Aleatoria discreta
Bradipnea	Es la disminución de la frecuencia respiratoria por debajo de los valores normales	Aleatoria discreta
Fiebre	Es un síndrome de cuyo signo principal es la hipertermia por encima de 38.3	Aleatoria discreta
Hipotermia	Es la temperatura corporal anormalmente baja.	Aleatoria discreta
Hipotension	Es una baja presión arterial, por debajo de los valores normales para la edad.	Aleatoria discreta
Leucopenia	Trastorno de la sangre caracterizado por la disminución del número de glóbulos blancos en la sangre.	Aleatoria discreta
Leucocitosis	Es un aumento de los glóbulos blancos en la sangre por encima de los valores normales.	Aleatoria discreta
Bandemia	Es un exceso de glóbulos blancos inmaduros en sangre.	Aleatoria discreta
Anemia	Es una disminución de los glóbulos rojos en la sangre por debajo de los valores normales	Aleatoria discreta
Trombocitopenia	Es una disminución de la cantidad de plaquetas circulando en sangre.	Aleatoria discreta
UTIP	Es una instalación especial dentro del área hospitalaria que proporciona medicina intensiva.	Aleatoria discreta
Choque séptico	Es un estado anormal grave, en el cual hay sepsis con hipotensión que no mejora con reanimación hídrica.	Aleatoria discreta
Muerte	Es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo y con eso el fin de la vida.	Aleatoria discreta
Cateter venoso central	Es un acceso venoso central, sirve para administrar líquidos y medicamentos por vía intravenosa.	Aleatoria discreta
Sonda urinaria	Cateterización vesical que permanece en la vejiga.	Aleatoria discreta
Canula endotraqueal	Es un catéter que se inserta en la tráquea con el propósito de establecer y mantener una vía aérea permeable.	Aleatoria discreta
Sonda nasogastrica	Dispositivo que se introduce por la nariz y llega al estómago para cumplir distintos objetivos.	Aleatoria discreta
Sonda pleural	Tubo flexible y hueco que se inserta dentro del tórax el cual actúa como drenaje.	Aleatoria discreta

DESCRIPCIÓN Y ANALISIS DE LA INFORMACIÓN:

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Se buscaran en las libretas de hemocultivos y LCR los datos de pacientes con aislamiento de *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE. De la misma forma se buscaran los controles siendo éstos los pacientes que cuentan con cultivos de sitio estéril con aislamiento para *E.coli* y *K. pneumoniae* no productoras de betalactamasas (pareados por edad y sexo).

Posteriormente se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes en busca de las variables y se obtendrá la información de interés. Se revisaran variables tanto de los casos como de los controles para así encontrar los principales factores de riesgo asociados a infecciones ocasionadas por *E.coli* y *K. pneumoniae* BLEE en pacientes hospitalizados del HIMFG.

Se generará una base de datos en Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para las variables demográficas se realizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Para la identificación de los factores de riesgo se realizará estadística inferencial mediante el cálculo de razón de momios con sus intervalos de confianza. Se utilizarán chi² (variables categóricas) y t de student (variables continuas).

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Con base en la Ley General de Salud, (Diario Oficial de la Federación 18-01-2007), Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo 1, Artículo 17 esta investigación se clasifica como una categoría I: estudio sin riesgo, ya que durante el presente proyecto no se utilizaron ninguna toma de muestra de productos biológicos y la información se obtuvo directamente de los expedientes del archivo clínico del hospital.

Se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenidos de cada paciente y solo se usarán para los fines del estudio.

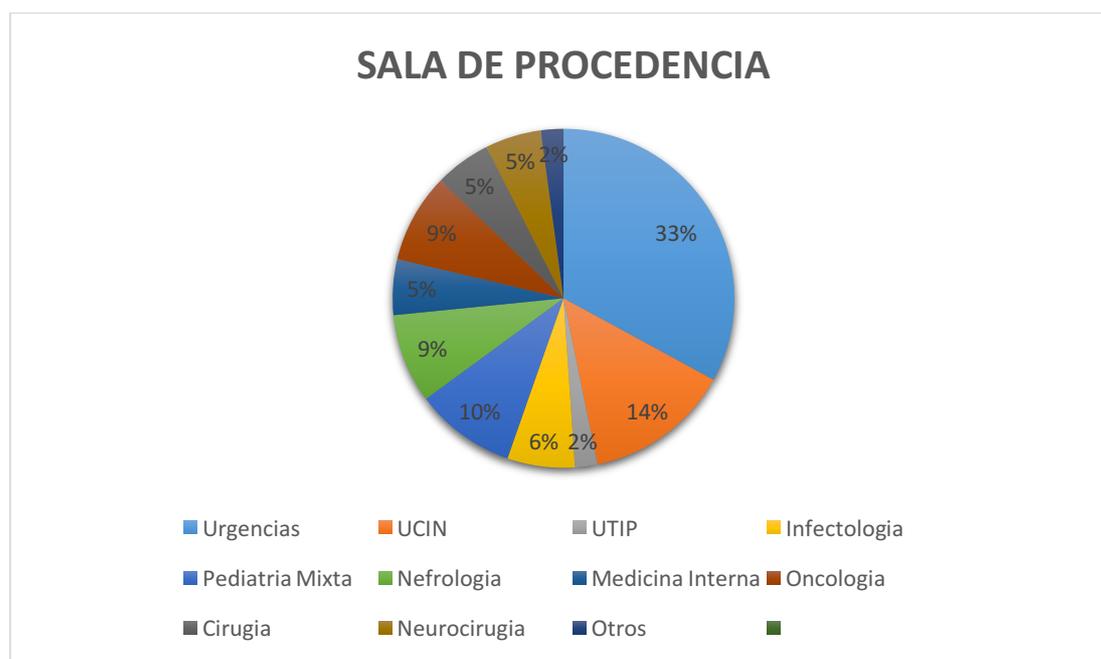
RESULTADO

Datos demográficos.

Para este estudio se revisaron un total de 94 pacientes, de los cuales 40 fueron controles y 54 fueron casos. Se examinaron los expedientes de todos los pacientes que tuvieron hemocultivos ya sea centrales o periférico positivos para *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE (casos), y se buscaron los controles que tuvieran características similares en cuanto a edad, sala de procedencia y sala de aislamiento. El 53% (50) del total fueron del sexo femenino y el 46% (44) del sexo masculino. Se encontró una media de edad de 5.4 años.

Se revisaron pacientes de todas las salas de hospitalización del HIMFG, se encontró que el 33% de los pacientes provenía de la sala de urgencias, sin embargo las salas donde más se realizaron aislamientos por *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE fueron la UCIN en un 14% (poner entre paréntesis la n de cada una de las salas), la sala de urgencias con un 12% y la sala de infectología y nefrología con un 11% cada una. En la gráfica 1 se puede observar las salas de procedencia de los pacientes y en la gráfica 2 las salas donde se encontraban los pacientes al momento del aislamiento microbiológico.

Gráfica 1. Salas de procedencia de los pacientes con aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE. (n=94)

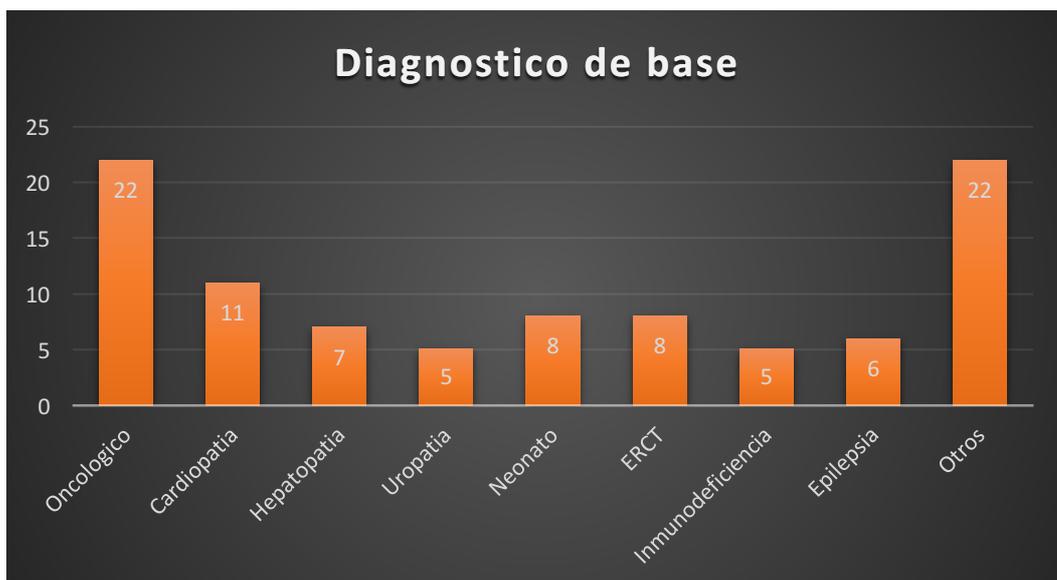


Gráfica 2. Salas de aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (n=94)



Los tipos de pacientes más comunes en nuestro estudio fueron los pacientes oncológicos 23% (22), cardiopatas 13% (11) y otros diagnósticos 23% (22). Ver Gráfica 3.

Gráfica 3. Diagnósticos de base de los pacientes del estudio. (n=94)



Del total de pacientes (94), un 30% (29) presentó fiebre al inicio de su internamiento, el 68% (64) de los pacientes contaba con catéter venoso central y un 58% (55) no presentó complicaciones durante su estancia intrahospitalaria. Del 41% (39) que presentó complicaciones, la más común fue choque séptico en un 26% del total de los pacientes. Hubo un total de 14 muertes en este estudio, las cuales no se asociaron a infección ocasionada por *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE.

Se encontró que un 41% (38) del total de los pacientes estudiados contaban con diagnóstico infeccioso de sepsis, seguido de un 19% (20) de infección de vías urinarias, un 10% (10) otros diagnósticos y un 6% (6) infección relacionada a catéter.

Asociación de signos vitales de ingreso con infección por *E.coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLEE

En base a la tabla 1. podemos encontrar que en cuanto a los signos vitales de ingreso, la variable más significativa fue la hipotermia. Un 91% (49) de los pacientes infectados por *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE presentaron hipotermia ($p < 0.01$). Un 60% de los pacientes con infección por *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE presentaron taquicardia, sin embargo no fue estadísticamente significativo. En cuanto a los demás signos vitales ninguno se encontró significancia estadística.

TABLA 1. Asociación de signos vitales de ingreso con infección por *E. Coli* y *K. Pneumoniae* productoras de BLEE

SIGNOS VITALES	BLEE		p
	NO	SI	
Taquicardia			
No	53% (13)	48% (12)	
Si	39% (27)	60% (42)	p0.26
Bradicardia			
No	41% (38)	58% (54)	
Si	99% (2)	1% (0)	p0.09
Hipotensión			
No	43% (34)	56% (45)	

Si	40% (6)	60% (9)	p0.87
Fiebre			
No	18% (12)	81% (53)	
Si	96% (28)	3.4% (1)	p0.01
Hipotermia			
No	90% (40)	9% (4)	
Si	1% (1)	91% (49)	p0.01
BLEE=betalactamasas de espectro extendido			

Resultados de laboratorio

Al comparar los estudios de laboratorio al momento del diagnóstico de la infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE observamos que la anemia fue más frecuente en los pacientes con este tipo de infecciones (66%, p=0.02). El resto de parámetros de laboratorio de encuentra resumido en la Tabla 2. Se realizó una relación donde se encontró que la presencia de anemia genera un riesgo importante para adquirir infecciones ocasionadas por *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE con un OR de 3.6

TABLA 2. Laboratorios iniciales de casos y controles

LABORATORIOS	BLEE		p
	NO	SI	
Leucopenia			
No	42% (30)	57% (40)	
Si	41% (10)	58% (14)	p0.91
Leucocitosis			
No	45% (26)	54% (31)	
Si	37% (14)	62% (23)	p0.45
Bandemia			
No	41% (27)	58% (38)	
Si	44% (13)	55% (16)	p0.76
Anemia			
No	59% (26)	40% (18)	
Si	14% (35)	66% (36)	p0.02
BLEE (betalactamasas de espectro extendido)			

Dispositivos invasivos

En los datos de la Tabla 3 podemos ver que el uso de dispositivos invasivos tales como catéter venoso central, sonda urinaria, cánula endotraqueal, sonda nasogástrica y sonda pleural no mostraron asociación con la presencia de infección ocasionada por *E.coli* o *K. pneumoniae* BLEE.

TABLA 3. Dispositivos invasivos e infección por *E. coli* o *K. pneumoniae* productoras de BLE

DISPOSITIVO	BLEE		p
	NO	SI	
CVC			
No	43% (13)	56% (17)	
Si	42% (27)	57% (37)	p0.9
Sonda urinaria			
No	36% (20)	63% (35)	
Si	51% (20)	48% (19)	p0.1
Tubo endotraqueal			
No	37% (21)	62% (35)	
Si	50% (19)	50% (19)	p0.22
Sonda pleural			
No	41% (38)	58% (54)	
Si	100% (2)	0% (0)	p0.09
SNG			
No	36% (20)	63% (35)	
Si	51% (20)	48% (19)	p0.1
Total			100% (94)
CVC= Catéter venoso central, SNG= Sonda nasogástrica, BLEE= betalactamasas de espectro extendido			

Uso previos de antibióticos de amplio espectro

Los antibióticos que se tomaron en cuenta para la definición de “amplio espectro” fueron: Meropenem, Ceftriaxona, Cefotaxima y Ceftazidima. Observamos que el uso previo de este tipo de antibióticos no tuvo asociación a la presencia de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE y al contrario se comportaba como un factor

protector ($p=0.04$). De los 54 pacientes con infección por BLEE el 29% contaba con el antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro contra un 71% que no.

Se realizó un análisis multivariado con las variables que resultaron significativas en los análisis bivariados. La anemia se asoció a un incremento de 3.6 veces el riesgo de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (IC 95% 1.50 – 8.69, $p<0.01$), mientras que el uso previo de antibióticos de amplio espectro ya no mostró el efecto protector que se había observado, Tabla 4.

TABLA 4. Análisis multivariado de las variables significativas de los análisis bivariados.

	OR	IC (95%)	p
Uso previo antibióticos de amplio espectro	0.43	0.17 – 1.07	0.07
Anemia	3.61	1.50 – 8.69,	<0.01

Complicaciones

Se encontró que un 33% (18) de los pacientes infectados por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE presentaron algún tipo de complicación. Al compararlos con los pacientes con infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* sensibles, observamos que el antecedente de la infección por una bacteria multiresistente se relacionaba con un mayor número de complicaciones ($p= 0.06$).

En cuanto a la asociación de ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica, se encontró que un 21% (20) del total de los pacientes del estudio requirió de este manejo. De los cuales un 50% (10) tenían infección ocasionada por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE..

El choque séptico se encontró como la complicación más frecuente en un 26% (25) de los pacientes. Al comprar esta complicación, observamos que la mayoría de los casos se presentó en el grupo de pacientes que no tenían una infección por *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE (40% VS 16%) ($p=0.01$).

TABLA 5. Choque séptico asociado a infección por *E. coli* o *K. pneumoniae* BLEE

Choque séptico	BLEE		p
	NO	SI	
No	60% (24)	40% (45)	
Si	83% (16)	17% (9)	p 0.01

BLEE=betalactamasas de espectro extendido

Mortalidad

La mortalidad se presentó en el 14.8% (14) de la población estudiada.. El antecedentes de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE no se asoció a un incremento en la mortalidad de los pacientes ($p=0.57$). En la Tabla 6, se puede ver que de los pacientes que murieron, 9 se encontraban infectados por microorganismos productores de beta lactamasas de amplio espectro; únicamente un 16% tuvo mortalidad secundaria a la infección.

TABLA 4. Mortalidad asociada a infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE

Muerte	BLEE		p
	NO	SI	
No	43% (35)	56% (45)	
Si	35% (5)	64% (9)	p0.57

.

.

.

.

DISCUSIÓN

Las infecciones por bacilos Gram negativos productores de BLEE son un problema de salud pública con proporciones de prevalencia alarmantes en Latinoamérica. El propósito y principal objetivo de éste estudio era encontrar factores de riesgo asociados a infecciones ocasionada por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de beta lactamasas de amplio espectro. Se esperaba encontrar que los principales factores de riesgo asociados eran la estancia intrahospitalaria prolongada, el uso de dispositivos invasivos y el uso previo de antibióticos de amplio espectro .

Se consideró que el uso de catéteres venosos centrales podría ser un factor de riesgo importante para la adquisición de infecciones ocasionadas por estos microorganismos productores de BLEE. En nuestro estudio no encontramos dicha asociación; lo que podría sugerir que aunque la invasión por catéteres centrales se asocia a un mayor riesgo de infecciones nosocomiales, no necesariamente correlaciona con la adquisición de una infección por una bacteria productora de BLEE.

En algunos estudios se ha encontrado que tienen más riesgo de adquirir una infección por bacterias productoras del BLEE, aquellos pacientes sometidos a procedimientos invasivos (VMI, CVC, cirugía torácica y abdominal) y aquellos pacientes que se encuentran en Unidades de Cuidados Intensivos.⁸ Esto tampoco fue demostrado en nuestro estudio.

En un estudio realizado en un Hospital Pediátrico en Uruguay, Telechea et al comentan que la infección relacionada a catéteres es la infección intrahospitalaria más frecuente en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y la principal causa de bacteriemia nosocomial; siendo los catéteres venosos centrales (CVC) los causantes de 90% de las infecciones asociadas a catéteres. Se realizó un estudio descriptivo observacional donde se encontró que el uso de dispositivos invasivos si infiere un riesgo importante para infecciones nosocomiales. Es posible que en nuestro estudio no hayamos encontrado dicha asociación debido al tamaño de nuestra muestra y a que la relación casos:controles fue 1:1. En dicho estudio los principales gérmenes aislados fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* (ECN), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* y *Cándida albicans*. En menor numero se encontró bacilos gram negativos productores de beta lactamasas de espectro extendido.¹¹

En el estudio de Acuña y cols se ha observado que los pacientes en los que se utilizaban antibióticos en los 30 días previos a presentar una bacteriemia, presentaban mayor riesgo de que ésta sea producida por una enterobacteria productora de BLEE.⁸

Acuña y cols. realizaron un estudio en el Hospital de Niños Roberto del Río en Chile, donde encontraron que el uso de cefalosporinas de 3° generación durante los 30 días previos a la aparición de un hemocultivo positivo, se asoció de modo estadísticamente significativo con la probabilidad de tener una bacteriemia por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, con un OR de 2.5.⁸ En nuestro estudio se encontró que tanto los casos como controles tenían historia de uso previo de antibióticos de amplio espectro, sin embargo no se contaba con un rango de tiempo específico previo para el uso de estos antibióticos. Se encontró que de los pacientes que tenían infecciones por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, únicamente 16 casos (29%) se encontraron con uso previo de antibióticos de amplio espectro (p0.04).

Al buscar la relación entre el uso previo de antibióticos de amplio espectro y la infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, no se encontró un incremento en el riesgo, si no al contrario, dicha condición se comportó como un factor protector en contra de estas infecciones con un OR de 0.43. Esto es diferente a lo encontrado en otros países, probablemente también debido al número y características de la población estudiada. En un estudio realizado en el Hospital de San Juan de Dios en Costa Rica, Araya Fonseca C et al encontró que el uso previo de cefalosporinas de tercera generación, no es un factor de riesgo asociado a infecciones nosocomiales ocasionadas por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE.¹⁰

En cuanto a la mortalidad secundaria a infecciones ocasionadas por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE, se vio que únicamente un 16% tuvo mortalidad secundaria a la infección. Si bien, esta mortalidad es alta para referirnos a una infección que potencialmente pudo ser prevenible, no encontramos una asociación directa entre la infección por una bacteria multirresistente y mortalidad.

En un estudio canadiense, Ofner-Agostini et al encontró que la tasa de mortalidad de los casos de infecciones por bacterias *E. coli* y *K. pneumoniae* fue casi el doble que de los controles, sin embargo tampoco se pudo demostrar una significancia estadística. Además la mortalidad secundaria a bacteriemia en casos

y controles fue de 25% versus 19% lo cual no fue de significancia estadística.⁹

En éste estudio, del total de los pacientes, un 41% contaban con diagnóstico infeccioso de sepsis, de los cuales un 26% (25) presentó choque séptico. Se encontró que la infección ocasionada por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE se asociaba a una mayor frecuencia de presentar choque séptico ($p < 0.01$). Lo cual es un punto tener en cuenta al momento del manejo inicial de estos pacientes, pues probablemente deban ser manejados con una vigilancia más estrecha o en una unidad de cuidados intensivos ante el mayor riesgo de presentar choque séptico.

En un estudio de casos y controles para factores de riesgo asociados a infección por *E. coli* BLEE realizado en Seúl, Yoon Soo et al describieron que encontraron que tener una infección ocasionada por microorganismos productores de beta lactamasas de espectro extendido presentaban un OR de 7.34 para presentar choque séptico ($p < 0.01$).¹²

Á

Á

Á

Á

El uso previo de antibióticos de amplio espectro no presentó asociación a infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE.

Á

No se encontró asociación entre el uso de dispositivos invasivos y la presencia de infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE

Á

Á

El antecedente de una infección por *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE se relaciona con un mayor número de complicaciones (p= 0.06).

Á

Á

La mortalidad de los pacientes con eventos infecciones por enterobacterias productoras de BLEE es similar a la infección por otras enterobacterias sensibles.

Á

Á

La mortalidad de los pacientes con eventos infecciones por enterobacterias productoras de BLEE es similar a la infección por otras enterobacterias sensibles.

Á

Á

La mortalidad de los pacientes con eventos infecciones por enterobacterias productoras de BLEE es similar a la infección por otras enterobacterias sensibles.

Á

Á

Á

Á

Á

mayor significancia estadística. Otra limitante fue que algunos de los expedientes

de los pacientes se encontraban incompletos, por lo que se tuvieron que excluir del

estudio. Otra limitante a considerar es que se realizó un estudio retrospectivo en

donde los factores de riesgo de ese entonces pudieron ser diferentes a los del día

de hoy.

BIBLIOGRAFIA

1. Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiologia, Matar S., Martinez P., Asociación colombiana de infecto logia, VOL 11-1, 2007, 23-32.
2. MINIREVIEW, Updated Functional Classification of β -Lactamases Karen Bush^{1*} and George A. Jacoby² Department of Biology, Indiana University, Bloomington, Indiana,¹ and Lahey Clinic, Burlington, Massachusetts, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2010, p. 969–976
3. Caracterización y epidemiología molecular de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en once hospitales españoles (2004), Karo Diestraa, Teresa M. Coqueb,c, Elisenda Miróa, Jesús Oteod, Carlos Juan Nicolaue, José Camposd, Bartolomé Moyáe, Tânia Curiaob, María Pérez-Vázquezd, Rafael Cantónb,c, Antonio Olivere, Ferran Navarroa y Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(7):404-10
4. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú, Adrianzén D, Arbizu A, Ortiz J, Samalvides F. , Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(1):18-25.
5. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern, Johann D D Pitout, Kevin B Laupland, Lancet Infect Dis 2008; 8: 159–66
6. SHV-type Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) are encoded in related plasmids from enterobacteria clinical isolates from Mexico, Ulises Garza-Ramos, M en C,(1) Esperanza Martínez-Romero, PhD,(2) Jesús Silva-Sánchez, PhD.(1), Departamento de Resistencia Bacteriana, Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Salud Pública.
7. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multiceñtrico

(proyecto GEIH-BLEE 2006) , M. Angel Diaz et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(9):503–510

8. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos, Mirta Acuña Á., Dona Benadof F., Pilar Rodríguez G., Patricio Herrera L., *Rev Chil Pediatr* 2011; 82 (3): 198-203

9. Zaoutis T, Goyal M, Chu J, 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: 942-9.

10. Araya-Fonseca C, Boza-Cordero R, Arguedas-Soto L, Badilla-Baltodano G, García-Santamaría F: Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de betalactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. *AMC* 2007; 49 (2): 90-6.

11. Incidencia y etiología de la bacteriemia asociada al uso de catéteres venosos centrales en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, Dres. Héctor Telechea¹, Magdalena Rodríguez², Amanda Menchaca³ *Arch Pediatr Urug* 2013; 84(3):181-186

12. Risk Factors and Molecular Epidemiology of Community-Onset Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia, Yoon Soo Park, Il Kwon Bae, Juwon Kim, Seok Hoon Jeong, Seung-sik Hwang, Yiel-Hea Seo, Yong Kyun Cho, Kyungwon Lee, and June Myung Kim, *Yonsei Med J* 55(2):467-475, 2014

ANEXOS

Anexo1. Hoja de recolección de datos

PRESENCIA DE E. COLI Y K. PNEUMONIAE PRODUCTORAS DE BLEE EN PACIENTES PEDIATRICOS

Iniciales..... Expediente.....
Fecha de ingreso...../...../..... Fecha de egreso/...../..... DEIH.....
Fecha de inicio del evento infeccioso...../...../..... Fecha fin evento infeccioso...../...../.....

Datos Demográficos:

Edad..... Fecha nacimiento...../...../..... Sexo (1=masculino, 2=femenino)
Procedencia (1=comunidad, 2=hospital, 3=referido de otra institución)
Sala procedencia..... Sala
aislamiento.....

Diagnósticos de base:.....

Diagnóstico infeccioso:

Signos vitales (Al ingreso al protocolo)

	No (=0)	Si (=1)
Hipotensión		
Fiebre		

Número de días con fiebre	
Temperatura máxima	
Temperatura mínima	

Antibióticos previos:

Uso previo de antibióticos (No=0, Si=1).....

NOMBRE DE ANTIBIOTICO	FECHA DE INICIO Y TÉRMINO (día/mes/año)	DIAS PREVIOS AL INICIO DE EVENTO INFECCIOSO
	De: a:	

Dispositivos invasivos:

Presencia de dispositivos invasivos (No=0, Si=1).....

TIPO DE DISPOSITIVO	FECHA DE COLOCACIÓN Y RETIRO (día/mes/año)	DIAS PREVIOS AL INICIO DE EVENTO INFECCIOSO
	De: a:	

Procedimientos invasivos:

Ventilación mecánica: (No=0, Si=1).....

De:/...../.....	a:/...../.....	Duración (días):
-----------------------	----------------------	------------------

Cirugía previa (No=0, Si=1)..... Fecha de cirugía...../...../.....

Tipo de cirugía:

.....

 ...

Otro procedimiento invasivo (No=0, Si=1)..... Fecha del procedimiento...../...../.....

Tipo de procedimiento:

.....

Otro procedimiento invasivo 2: (No=0, Si=1)..... Fecha del procedimiento...../...../.....

Tipo de procedimiento:

.....

Manejo antimicrobiano del evento infeccioso

NOMBRE DE ANTIBIOTICO	FECHA DE INICIO Y TÉRMINO (día/mes/año)	DURACIÓN (días)
	De: a:	

Cultivos positivos

Número Cultivo	Tipo de cultivo	Fecha de toma (día/mes/año)	Fecha de reporte (día/mes/año)	Microorganismo

Susceptibilidades (S: Sensible, I: Intermedio, R: Resistente) y Concentración inhibitoria mínima (CIM) mcg/ml

Número Cultivo	Microorganismo	AN	AM	AMS	FEP	CAZ	CRO	CIP	ETP	GM	IMP	LEVO

AN:ampicilina, AK:amikacina, AMS: ampicilina/sulbactam, FEP:cefepima, CAZ: Cef tazidima, CRO: ceftriaxona, CIP: ciprofloxacina, ETP: ertapenem, GM: gentamicina, IMP: imipenem, LEVO: levofloxacino

Datos de laboratorios al ingreso al protocolo. Fecha...../...../.....

Hemoglobina		Leucocitos	
Plaquetas		Neutrófilos %	
		Bandas %	

EGO: (No=0, Si=1)..... Fecha...../...../..... Técnica.....

pH.....	D.U.....	Nitritos.....	Leucocitos.....	eritrocitos.....
Sedimento: leucocitos.....		Eritrocitos.....		Bacterias.....

Complicaciones: (No=0, Si=1).....

COMPLICACIONES GENERALES	
Choque séptico	
Coagulación intravascular diseminada	
Ingreso a cuidado intensivo	
Falla respiratoria	

Otras complicaciones: (No=0, Si=1).....

Especificar:.....

Desenlace:

Resolución de la infección: (No=0, Si=1).....

Defunción: (No=0, Si=1).....

Defunción asociada a la infección: (No=0, Si=1).....