



11229  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS  
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

PREVALENCIA DE INFECCION POR  
ENTEROBACTERIAS Y *ACINETOBACTER SP.*  
PRODUCTORES DE  $\beta$ -LACTAMASAS DE ESPECTRO  
EXTENDIDO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**M E D I C O I N T E R N I S T A**

**P R E S E N T A :**

**JUAN LUIS MOSQUEDA GOMEZ**

TUTOR DE TESIS: LUIS ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO

ASESORES: JOSE SIFUENTES OSORNIO

GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

ANGELINA VILLASIS KEEVER



**INCMNSZ**

MEXICO, D. F.

2004.



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.

HOJA DE FIRMAS



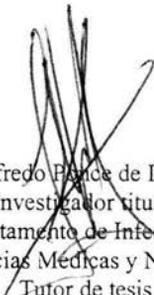
**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

  
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Alfonso Gulias Herrero  
Profesor titular del Curso de Medicina Interna  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"



Dr. Luis Alfredo Parde de León Garduño  
Investigador titular  
Departamento de Infectología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"  
Tutor de tesis



  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## AGRADECIMIENTOS

A Mónica:

A quien quiero, admiro y respeto, le agradezco por su compañía, comprensión y apoyo incondicional que han sido piezas indispensables en el logro de esta meta.

A mis padres:

Quienes con cariño e ilusión siempre me impulsaron a seguir adelante.

A Alfredo:

Por sus enseñanzas en el campo profesional y por su invaluable amistad.

A Ana Lilia, Melissa, Norma y Tomy por que si su apoyo hubiera sido imposible llevar a cabo este proyecto.

## INDICE

|                                 | Página |
|---------------------------------|--------|
| Resumen.....                    | 3      |
| Introducción.....               | 4      |
| Antecedentes.....               | 5      |
| Justificación.....              | 8      |
| Planteamiento del Problema..... | 9      |
| Hipótesis.....                  | 10     |
| Objetivo.....                   | 11     |
| Metodología.....                | 12     |
| Diseño del estudio.....         | 12     |
| Población.....                  | 12     |
| Grupos de estudio.....          | 12     |
| Lugar de realización.....       | 13     |
| Periodo de tiempo.....          | 13     |
| Criterios de inclusión.....     | 13     |
| Criterios de exclusión.....     | 14     |
| Variables.....                  | 14     |
| Procedimientos.....             | 17     |
| Estrategias de recolección..... | 17     |
| Análisis.....                   | 18     |
| Aspectos éticos.....            | 19     |
| Resultados.....                 | 20     |
| Discusión y conclusiones.....   | 25     |
| Bibliografía.....               | 27     |

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados con la presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter* sp y *Enterobacter* sp. en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**Diseño.** Estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles.

**Sitio del estudio.** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Periodo del Estudio.** Enero de 2000 a junio de 2002.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 254 aislados clínicos, 79 (31.1%) obtenidos de hemocultivos, 75 (29.5%) de abscesos intraabdominales y 100 (39.37%) del tracto respiratorio. Los gérmenes aislados se distribuyeron de la siguiente manera *K. pneumoniae* 93 (36.6%), *Enterobacter* sp. 101 (39.7%), *Acinetobacter* sp. 36 (14.1%) y *C. freundii* 24 (9.4%). Se confirmó la producción de BLEE en 35 (12.96%) aislados. Esta producción se observó en 10.75% de los aislados de *K. pneumoniae*, 9.9% de *Enterobacter* sp., 20.8% de *C. freundii* y 22.2% de *Acinetobacter* sp. La producción de BLEE de acuerdo al sitio de aislamiento se distribuyó de la siguiente manera: abscesos intraabdominales 5/75 (6.6%), aislados respiratorios 16/100 (16%) y hemocultivos 12/79 (15.18%). En el análisis univariado se encontraron como factores de riesgo para la producción de BLEE: intubación endotraqueal, hemodiálisis, cirugía y colocación de catéter intravascular. Cuando se realizó el análisis multivariado solo permanecieron la intubación endotraqueal y la duración de la hospitalización previa a la infección como factores de riesgo.

**Discusión.** Los resultados obtenidos en nuestro estudio permiten conocer la magnitud del problema de producción de BLEE entre diversos aislados clínicos en nuestra institución. Es notable la elevada prevalencia de producción de estas enzimas entre *C. freundii* y *Acinetobacter* sp., si bien, es menor que la reportada en otras regiones de Latino América donde alcanza el 45%. Es necesaria una vigilancia permanente de este problema que conduce a una preocupante restricción de las opciones terapéuticas para el manejo de los pacientes con infecciones por gérmenes productores de BLEE.

## INTRODUCCION

La resistencia a los antibióticos emergió muy poco tiempo después de la introducción de los antibióticos a la práctica clínica. <sup>1</sup> El desarrollo de nuevos antimicrobianos ofreció nuevas alternativas de tratamiento de las infecciones graves por microorganismos resistentes, sin embargo la emergencia de organismos multirresistentes, tales como enterococo resistente a vancomicina o bacilos gramnegativos con resistencia a diversos antibióticos ha ocasionado la aparición de infecciones casi imposibles de tratar. <sup>2</sup>

Los organismos resistentes se ubican habitualmente en el ambiente hospitalario y son particularmente prevalentes en las Unidades de Cuidados Intensivos. <sup>3,4</sup> En este contexto la asociación entre la resistencia antimicrobiana con enfermedades graves se incrementa de manera alarmante. Así, de los más de 2 millones de infecciones nosocomiales que ocurren cada año en E.U.A. 50-60% son producidas por bacterias resistentes. <sup>5</sup> Las tasas elevadas de resistencia incrementan la morbilidad, la mortalidad y los costos asociados con las infecciones nosocomiales.

Los mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos son muy diversos y, con frecuencia, más de un mecanismo puede existir en una misma cepa resistente, por tanto, el tratamiento de las infecciones por estos gérmenes debe hacerse de manera oportuna e individualizada. <sup>6,7</sup>

Los paneles de expertos han concluido que los programas de vigilancia, la educación a los trabajadores de salud y la investigación de nuevos métodos de tratamiento y prevención de infecciones son necesarios para contrarrestar el problema de la resistencia a los antimicrobianos.

## ANTECEDENTES

Para la resistencia a  $\beta$ -lactámicos se han descrito tres mecanismos principales: (1) reducción en la afinidad a la droga por medio de sustitución de aminoácidos en las proteínas fijadoras de penicilinas, (2) alteración en la permeabilidad de la membrana y (3) producción de  $\beta$ -lactamasas que inactivan a la droga.<sup>8</sup> Entre los bacilos gramnegativos el mecanismo de resistencia más importante es la producción de  $\beta$ -lactamasas.<sup>9</sup>

Las denominadas  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) capaces de hidrolizar a las cefalosporinas de amplio espectro fueron primero detectadas en Europa en 1980 y poco después en los E. U.<sup>10,11,12</sup> Estas enzimas son mutantes de las TEM-1, TEM-2, SHV-1 y otras enzimas, todas ellas son producidas más comúnmente por enterobacterias tales como *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* aunque también han sido aisladas de otros bacilos gramnegativos.<sup>9,13,14</sup>

Las BLEE hidrolizan drogas tales como ceftazidima, cefotaxima y aztreonam, tienen además la característica de que pueden ser bloqueadas por inhibidores de beta-lactamasas tales como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.<sup>15</sup>

Los bacilos gramnegativos productores de BLEE pueden poseer genes que codifican más de una BLEE o para resistencia a otros antibióticos usualmente activos contra bacilos gramnegativos como aminoglucósidos y fluoroquinolonas, lo cual obliga al empleo empírico de carbapenémicos y combinaciones que incluyan inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como piperacilina/tazobactam.<sup>16, 17, 18</sup>

La prevalencia en la producción de BLEE se ha incrementado. Según datos del National Nosocomial Infections Surveillance System la frecuencia de *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima se elevó desde 1.5% en 1987 hasta 3.6% en 1990.<sup>19</sup> En 1993 Itokazu et al encontraron que la resistencia a ceftazidima entre *K. pneumoniae* se había elevado hasta el 14.4%, alcanzando incluso el 20% en los

grandes hospitales de enseñanza.<sup>17</sup> El CDC reportó para 1998 que la tasa de resistencia a ceftazidima en *K. pneumoniae* había alcanzado el 10.7% y para *E. coli* el 3.2% en Unidades de Cuidado Intensivo.

En *Enterobacter* sp. se ha documentado resistencia a cefalosporinas de tercera generación especialmente ceftazidima en el 26-48% de los aislados.<sup>3,19,20</sup> En *Acinetobacter lwoffii* la resistencia a ceftazidima alcanza el 12% y el 25-30% en *A. baumannii*.<sup>21</sup> En 1997 Emery et al reportaron producción de BLEE en el 4.4% de aislados de *Citrobacter freundii*, en tanto que para el 2003 Sanguinetti et al encontraron producción en el 57% de los aislados correspondientes a este germen.<sup>22</sup>

33

Cuando se han investigado diferencias en la producción de BLEE por *E. coli* de acuerdo a diferentes sitios de aislamiento se han observado tasas más elevadas en neumonías (30%) que en bacteremias (8.9%) o infecciones de vías urinarias (8.1%), mientras que esto no ocurre con *K. pneumoniae*.<sup>30</sup>

Las tasas más elevadas de resistencia se han observado en hospitales de enseñanza y Unidades de Cuidado Intensivo describiéndose múltiples factores de riesgo para colonización e infección como intubación endotraqueal, hemodiálisis, uso de oximino  $\beta$ -lactámicos, catéteres intravasculares, cirugía abdominal de emergencia, sonda urinaria, hospitalización prolongada y duración más corta del tratamiento con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa.<sup>2,29</sup> A pesar de estos datos y de los numerosos reportes de brotes nosocomiales por estos organismos, la prevalencia de bacterias productoras de BLEE en la mayoría de los hospitales permanece desconocida.

Un problema importante en el estudio de gérmenes productores de BLEE es la dificultad en su detección ya que a diferencia de sus predecesores muchas de estas enzimas no confieren resistencia a  $\beta$ -lactámicos que sea fácilmente identificable en las pruebas rutinarias de susceptibilidad a antibióticos, ya que si bien producen resistencia a cefalosporinas de tercera generación o aztreonam, la producción de  $\beta$ -lactamasas AMPc mediadas por plásmidos pueden mostrar efectos similares.<sup>23-25</sup>

La aparición de las BLEE en el entorno internacional ha despertado una preocupación enorme ante la posibilidad de que un grupo grande de antibióticos –todos los  $\beta$ -lactámicos con excepción de los carbapenémicos- se vuelva inútil. Por ello, se han desarrollado diversos métodos para procurar su detección temprana. El primer método involucra el uso de criterios modificados de susceptibilidad para ciertas drogas a manera de escrutinio, este abordaje fue desarrollado a causa de que los resultados para algunos gérmenes productores de BLEE pueden caer en el rango de susceptibilidad para cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y aztreonam.<sup>26</sup> Este abordaje incrementa la detección de BLEE pero le falta sensibilidad y especificidad.<sup>23,26</sup>

El segundo abordaje para la detección de BLEE se basa en el uso de inhibidores de  $\beta$ -lactamasas para potenciar la actividad de la droga en estudio contra la cepa evaluada lo que se utiliza actualmente como prueba confirmatoria.<sup>25,27,28</sup>

## JUSTIFICACION

El incremento en las tasas de producción de BLEE entre los bacilos gramnegativos en el ambiente hospitalario dificulta la elección del tratamiento antibiótico ya sea este de manera empírica o dirigida y para esto se requiere de un mejor conocimiento de la epidemiología en cada institución. Desafortunadamente, las tasas de producción de BLEE son desconocidas en la mayoría de las instituciones en México. Por ello, consideramos necesario conocer la prevalencia de las infecciones por bacilos gramnegativos productores de BLEE dentro de nuestro hospital, como un ejemplo de los hospitales mexicanos de tercer nivel, ello permitirá mejorar el tratamiento de los pacientes con este tipo de infecciones. Es además necesario identificar los factores de riesgo que se relacionan con la producción de BLEE ya que esto favorecerá el diseño de programas que conduzcan a la prevención de infecciones con este tipo de gérmenes y permitirá administrar un tratamiento temprano adecuado cuando los casos se presenten.

## PROBLEMA

### Problemas generales.

a.-¿Cual es la prevalencia de BLEE en infecciones por *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Acinetobacter* sp. y *Enterobacter* sp. en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubiran (INCMNSZ).

### Problemas específicos

a.-¿ Es diferente la prevalencia de BLEE en los diferentes sitios de infección por estos gérmenes?

b.-¿ Es diferente la prevalencia de producción de BLEE entre los gérmenes estudiados?

c.-¿Cuales son los factores de riesgo que se relacionan con la producción BLEE en nuestro hospital?

## HIPOTESIS

### General

a.-Existe una alta prevalencia de BLEE en las infecciones por *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Acinetobacter* sp y *Enterobacter* sp. en nuestro hospital .

### Específicas

b.-La prevalencia de BLEE en *Acinetobacter* sp. es más elevada que en el resto de los gérmenes.

c.-La prevalencia de BLEE es diferente entre los diferentes sitios de aislamiento siendo más elevada en aislados del tracto respiratorio.

d.-Los pacientes con intubación endotraqueal, hemodiálisis, uso de oximino  $\beta$ -lactámicos, catéteres intravasculares, cirugía, cateterización urinaria, mayor duración de estancia intrahospitalaria y duración más corta de tratamiento con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa tienen una prevalencia más elevada de BLEE.

## OBJETIVOS

### Objetivos generales

a.-Determinar la prevalencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en infecciones por *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Acinetobacter* sp y *Enterobacter* sp. en el INCMNSZ

### Objetivos específicos

a.-Identificar diferencias en la prevalencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en los diferentes sitios de aislamiento de los gérmenes.

b.-Identificar diferencias en la prevalencia de producción de BLEE entre los gérmenes estudiados

c.-Conocer cuales son los factores de riesgo que se relacionan con la producción BLEE en nuestro hospital.

## METODOLOGIA

### Diseño

Las características más importantes de nuestro estudio son las siguientes:

- a) De acuerdo a la comparación de los grupos se trata de un estudio de casos y controles no pareado.
- b) De acuerdo a la intervención en el estudio se trata de un estudio observacional.
- c) De acuerdo a la recolección de los datos se trata de un estudio retrospectivo ya que la información del estudio será obtenida de los datos consignados previamente en los expedientes clínicos.
- d) De acuerdo a la determinación de BLEE corresponde a un estudio transversal.

### Población

Pacientes en los que se hayan identificado *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Acinetobacter* sp y *Enterobacter* sp. de aislados respiratorios, abscesos intraabdominales o hemocultivos entre enero de 2000 y junio de 2002. Estos pacientes serán identificados de la base de datos del laboratorio de Microbiología.

### a) Grupos de estudio

- 1.- Casos: Pacientes en los que los gérmenes aislados fueron productores de BLEE.
- 2.-Controles: Pacientes en los que los gérmenes aislados no fueron productores de BLEE.

b) Lugar de realización

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" el cual es un hospital de referencia nacional que brinda atención de tercer nivel a pacientes adultos en la Ciudad de México y cuenta con 200 camas.

c) Periodo

De enero de 2000 a junio de 2002

d) Criterios de inclusión

- 1) Se incluirán los pacientes en los que se hayan identificado *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Acinetobacter* sp y *Enterobacter* sp. de aislados respiratorios, abscesos intraabdominales o hemocultivos entre enero de 2000 y junio de 2002.
- 2) Para el grupo de casos se incluirán los pacientes con los aislados clínicos ya mencionados que resulten ser productores de BLEE
- 3) En el grupo de controles se incluirán los pacientes cuyos aislados clínicos no sean productores de BLEE.

#### e) Criterios de exclusión

- 1) Se excluirán los pacientes cuyos aislados clínicos no se encuentren disponibles o no sean recuperables del banco de cepas del laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ
- 2) Se excluirán aquellos pacientes de los que no se cuente con el expediente clínico.

#### VARIABLES

##### Variable dependiente

###### *Producción de BLEE.*

Definición: Producción de  $\beta$ -lactamasas con capacidad para hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido identificadas por criterios y métodos establecidos.

Nivel de medición: nominal

Categoría: producción de BLEE, o no producción de BLEE.

##### Variables independientes

###### *Edad.*

Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación

Nivel de medición: Numérica.

Unidad de análisis: años

*Sitio de aislamiento.*

Definición: Sitio del cual se obtiene la muestra en la que se identifica el germen de interés.

Nivel de medición: nominal.

Categoría: Absceso intraabdominal, secreción de tracto respiratorio, hemocultivo

*Estancia intrahospitalaria.*

Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso.

Nivel de medición: Numérica

Unidad de análisis: días

*Estancia intrahospitalaria previa a la infección.*

Periodo de tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta el aislamiento del germen de interés.

Nivel de medición: Numérico

Unidad de análisis: días.

*Enfermedades concomitantes*

Definición: Enfermedades que acompañan al proceso infeccioso por el cual se está evaluando al paciente.

Nivel de medición: nominal

Categoría: Diabetes mellitus, historia de trasplante, infección por VIH, insuficiencia renal crónica, cáncer, neutropenia.

### *Procedimientos invasivos previos a infección*

Definición: Procedimientos invasivos realizados al paciente previo a la detección del proceso infeccioso de interés

Nivel de medición: Nominal.

Categoría: Hemodiálisis, cirugía, colocación de catéteres intravasculares, colocación de sonda urinaria, colocación de sonda nasogástrica.

### *Antibióticos pre-infección*

Definición: Antibióticos administrados previo a que se identificará el proceso infeccioso de interés.

Nivel de medición : Nominal

Categoría: cefepime, ceftriaxona, ceftazidima, cefuroxima, ciprofloxacino, ofloxacino.

## PROCEDIMIENTOS

### a) Proceso microbiológico de las muestras.

Los bacilos gramnegativos incluidos en el estudio fueron recuperados del banco de cepas del laboratorio de Microbiología del INCMNSZ. Todas las cepas de *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Acinetobacter* sp y *Enterobacter* sp. obtenidas de muestras respiratorias, hemocultivos y abscesos intraabdominales entre enero de 2000 a junio de 2002 fueron recuperadas de su almacenamiento a  $-70^{\circ}\text{C}$  y se inocularon en medio caldo cerebro-corazón que se incubó a  $35^{\circ}\text{C}$  por 16-18 hrs; posteriormente se resembraron en agar Mac Conkey y se incubaron en las condiciones anteriores.

A partir del cultivo puro se realizó escrutinio inicial con prueba de microdilución en placa utilizando caldo Müeller Hinton y sal de ceftazidima ( $32\mu\text{g/ml}$ ) de acuerdo a los estándares de NCCLS considerando sugestivos de la producción de BLEE aquellos con lecturas de CMI  $> 1.0\mu\text{g/ml}$ . A los aislados sugerentes de producir BLEE se les realizó prueba fenotípica confirmatoria mediante microdilución en placa utilizando la combinación de ceftazidima y ácido clavulánico ( $0.25\text{-}256/4\mu\text{g/ml}$ ) corroborándose la presencia de BLEE ante una reducción mayor de 3 log con respecto a la lectura inicial (REF).

### b) Estrategia de recolección de datos.

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes incluidos y se recabó la información de acuerdo al formato anexo que incluyó la siguiente información.

1.-*Ficha de identificación*: Esta parte consta de 5 preguntas donde obtuvimos datos personales como nombre, número de registro, edad y sexo.

2.-Datos clínicos: Consta de 11 preguntas que son: la fecha de ingreso, la fecha de egreso, la fecha de defunción, la fecha de detección de la infección, el tiempo de hospitalización, los diagnósticos de ingreso, los diagnósticos de egreso, el germen aislado, el sitio de aislamiento, los factores asociados y los antibióticos utilizados antes del diagnóstico de la infección.

### **ANALISIS**

Se utilizaron porcentajes para describir el tipo de bacterias detectadas en los cultivos y se compararon mediante análisis de varianza y  $\chi^2$ . Las características clínicas de los casos y los controles fueron comparadas utilizando t-student y U-Mann-Whitney dependiendo del tipo de distribución paramétrica de la población. Se evaluaron los factores de riesgo para desarrollar infección por un germen productor de BLEE utilizando Razón de Momios e intervalos de confianza, las variables que mostraron significancia estadística fueron evaluadas mediante un análisis de regresión logística. Se consideró estadísticamente significativo tomando en cuenta un valor de  $p < 0.05$ .

## ASPECTOS ETICOS

Por tratarse de un estudio retrospectivo, donde la información primordial provendrá de los expedientes clínicos y de los estudios de laboratorio de organismos bien identificados y previamente reportados como patógenos, consideramos que no fue necesario solicitar consentimiento informado de los pacientes, en virtud de que los métodos empleados en este estudio y sus resultados no modificaron en absoluto las decisiones terapéuticas ni el pronóstico de los pacientes, no obstante hemos mantenido estricta confidencialidad en relación a los resultados del estudio y se mantiene el anonimato de todo aquel paciente cuyo agente patógeno mostró un resultado positivo.

## RESULTADOS

**Descripción general de los pacientes.** Identificamos 272 casos de infección por los bacilos gramnegativos de interés. Se excluyeron 18 pacientes, dos de ellos fueron excluidos por falla en la recuperación de la cepa. Dieciséis casos más fueron excluidos por tener información incompleta en el expediente médico. Una total de 254 casos fueron incluidos en el análisis final. La edad promedio del grupo fue de 49 años y la mediana de 48 años (DE 17.16, límites de 17-93).

**Sitio de aislamiento.** De los 254 aislados clínicos 79 (31.1%) se obtuvieron de hemocultivos, 75 (29.5%) de abscesos intraabdominales y 100 (39.37%) del tracto respiratorio.

**Gérmenes aislados.** En cuanto a los gérmenes aislados se distribuyeron de la siguiente manera *K. pneumoniae* 93 (36.6%), *Enterobacter* sp. 101 (39.7%), *Acinetobacter* sp. 36 (14.1%) y *C. freundii* 24 (9.4%).

De las 254 cepas recuperadas 112 (44.09%) mostraron una CMI >1.0 µg/ml para ceftazidima. Se confirmó la producción de BLEE en 33 (12.99%). Fig. 1

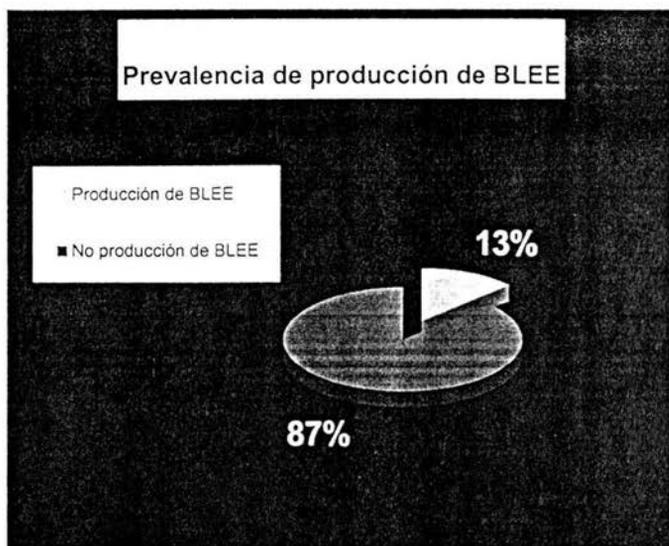


Figura 1

**Producción de BLEE.** La producción de BLEE se observó en 10/93 (10.75%) *K. pneumoniae*, 10/101 (9.9%) *Enterobacter* sp. , 5/24 (20.8%) *C. freundii* y 8/36 (22.2%) *Acinetobacter* sp. ( $p=0.04$ ). La producción de BLEE de acuerdo al sitio de aislamiento se distribuyó de la siguiente manera: abscesos intraabdominales 5/75 (6.6%), aislados respiratorios 16/100 (16%) y hemocultivos 12/79 (15.18%), ( $p=0.08$ ). Gráfico 1 y 2.

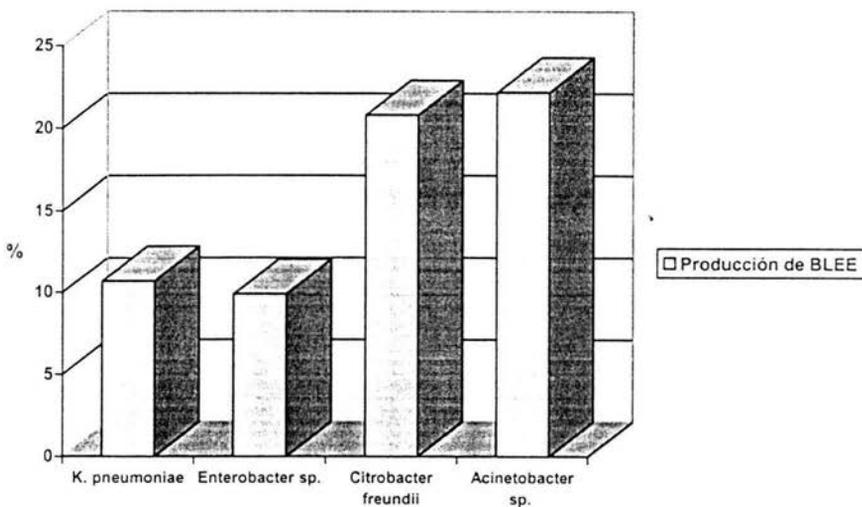
**Análisis de factores de riesgo para producción de BLEE.** En el análisis univariado los factores de riesgo que se asociaron a la presencia de infección con gérmenes productores de BLEE fueron: intubación traqueal, hemodiálisis y colocación de catéter intravascular. Los pacientes del grupo de casos presentaron también un periodo más largo de hospitalización preinfección, así como una duración total de la hospitalización más prolongada en el grupo de casos que en los controles. Tabla 1.

No se encontraron diferencias significativas en relación al uso de antibióticos previo a la infección, procedimientos como colocación de sonda foley o sonda nasogástrica, uso de esteroides e inmunosupresores, ni condiciones comórbidas.

Las únicas variables que permanecieron como factores de riesgo independientes después de el análisis multivariado fueron la intubación endotraqueal (RM 2.8; 95% IC, 1.15-6.89;  $p = 0.02$ ) y una estancia hospitalaria mayor de 10 días antes de detectarse el proceso infeccioso (RM 3.24; 95% IC, 1.43-7.33;  $p = 0.004$ ).

**Mortalidad en relación a producción de BLEE.** Al comparar la mortalidad entre ambos grupos no se observó un incremento en el riesgo entre los pacientes con infecciones por gérmenes productores de BLEE (RM 1.96; 95% IC, 0.86-4.45;  $p = 0.1$ ).

**Gráfico 1**  
**PRODUCCION DE BLEE DE ACUERDO AL GERMEN AISLADO**



**Gráfico 2**  
**PRODUCCION DE BLEE DE ACUERDO AL SITIO DE AISLAMIENTO**

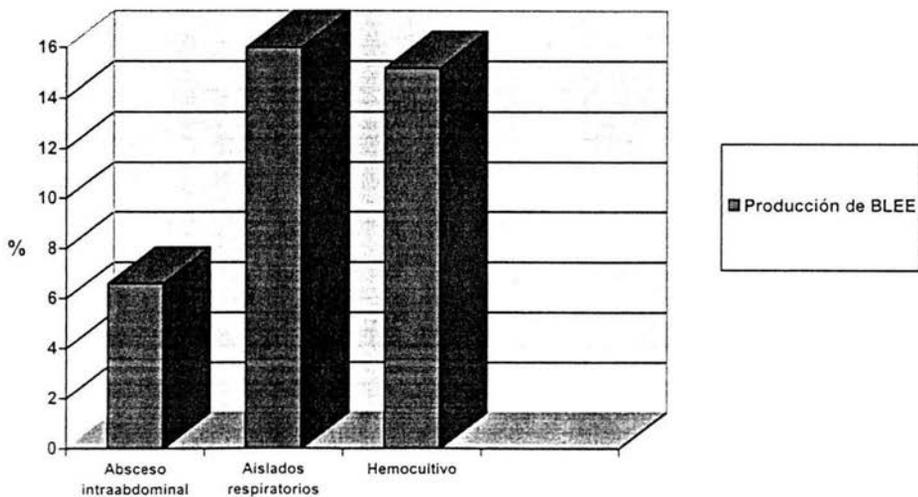


Tabla 1.

| <b>Factor de riesgo</b>                          | <b>Producción de BLEE (N=33) n(%)</b> | <b>No producción de BLEE (N=221) n(%)</b> | <b>Análisis univariado</b> | <b>P</b> |
|--|---------------------------------------|---|----------------------------|----------|
| Edad (>50 a)                                     | 15                                    | 110                                       | 0.84 (0.4-1.7)             | 0.64     |
| Estancia intrahospitalaria preinfección (> 10 d) | 21                                    | 61  | 4.5 (2.1-9.8)              | <0.001   |
| Cirugía  | 21(63)                                | 92(41.6)                                  | 2.45(1.14-5.23)            | 0.017    |
| Diabetes mellitus                                | 9(27.2)                               | 80(36.19)                                 | 0.66(0.29-1.49)            | 0.31     |
| HIV  | 1(3.03)                               | 8(3.61)                                   | 0.83(0.1-6.8)              | 0.86     |
| IRC  | 8(24.2)                               | 39(17.6)                                  | 1.49(0.62-3.55)            | 0.36     |
| Hemodiálisis                                     | 5(15.1)                               | 11(4.29)                                  | 3.4(1.1-10.5)              | 0.02     |
| Intubación endotraqueal                          | 25(75)                                | 94(42.53)                                 | 4.22(1.82-9.77)            | < 0.001  |
| Sonda foley                                      | 27(81.8)                              | 149(67.42)                                | 2.17(0.85-5.5)             | 0.09     |
| Sonda nasogástrica                               | 12(36.3)                              | 52(23.52)                                 | 1.85(0.85-4.02)            | 0.11     |
| Catéter intravascular                            | 30(90.9)                              | 150(67.87)                                | 4.7(1.39-16.03)            | 0.006    |
| Trasplante                                       | 0(0)                                  | 3(1.35)                                   | 0.98(0.97-1)               | 0.65     |
| Neutropenia                                      | 3(9.09)                               | 12(5.42)                                  | 1.7(0.46-6.5)              | 0.3      |
| Cáncer   | 7(21.2)                               | 35(15.83)                                 | 1.4(0.57-3.5)              | 0.43     |
| Uso de esteroides                                | 8(24.2)                               | 42(19.0)                                  | 1.36(0.57-3.23)            | 0.48     |
| Uso de inmunosupresores                          | 8(24.2)                               | 30(13.57)                                 | 2.03(0.84-4.9)             | 0.1      |
| Uso de amikacina                                 | 16(48.4)                              | 86(38.91)                                 | 1.9(0.7-3.07)              | 0.29     |
| Uso de cefuroxima                                | 2(6.06)                               | 14(6.33)                                  | 0.95(0.2-4.4)              | 0.95     |
| Uso de ceftriaxona                               | 11(33.3)                              | 73(33.0)                                  | 1.01(0.46-2.2)             | 0.97     |
| Uso de ceftazidima                               | 6(18.1)                               | 28(12.66)                                 | 1.53(0.58-4.03)            | 0.38     |
| Uso de cefepime                                  | 9(27.2)                               | 34(15.38)                                 | 2.06(0.88-4.81)            | 0.08     |
| Uso de ciprofloxacina                            | 1(3.03)                               | 3(1.35)                                   | 2.26(0.22-22.3)            | 0.47     |
| Uso de imipenem                                  | 0(0)                                  | 2(0.9)                                    | 0.99(0.97-1.003)           | 0.58     |

## DISCUSIÓN

Los resultados observados en nuestro estudio son relevantes ya que el conocimiento del problema de infecciones por gérmenes productores de BLEE en nuestra institución permite ubicarnos en el contexto mundial de este problema.

Los datos previos a este respecto en nuestra institución son escasos y solo involucran evaluación de este problema en cepas *E. coli* recuperadas de bacteremias, además de que la evaluación de resistencia mediada por BLEE tanto en nuestra institución como en otros hospitales a nivel internacional es poco conocida en gérmenes diferentes a *E. coli* y *K. pneumoniae*. Este problema toma aún más relevancia con el hecho de que datos recientes colocan a Latino América como la región con más alta prevalencia de *K. pneumoniae* productora de BLEE (45% de los aislados) muy por arriba de Europa (23%), Estados Unidos (8%) y Canadá (5%).<sup>32</sup>

Nuestros resultados son importantes ya que el tratamiento empírico inicial de los pacientes debe basarse en un amplio conocimiento de la epidemiología local, particularmente, nuestra investigación toma relevancia al recordar que la producción de BLEE confiere resistencia a todas las cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos lo cual restringe de manera notable las opciones terapéuticas.

Es difícil comparar la prevalencia de producción de BLEE en nuestro hospital con la reportada en otras series ya que los reportes de este problema entre las enterobacterias a nivel internacional ha mostrado gran variabilidad, aunque es claro que las prevalencias observadas son menores que las más altas reportadas en los grandes hospitales de enseñanza e instituciones de atención de tercer nivel.

Al evaluar la prevalencia de producción de BLEE en relación a los diferentes sitios de aislamiento se observó que esta es más elevada en aislados respiratorios y bacteremias lo cual concuerda con lo reportado previamente para *K. pneumoniae* aunque no ha sido corroborado para otros gérmenes.

Los factores de riesgo observados en nuestra serie son semejantes a los que han sido descritos por otros autores, aunque llama la atención el hecho de que no observamos incremento en el riesgo con el uso de cefalosporinas previo al evento, lo cual es uno de los factores más aceptados para el desarrollo de BLEE, esto pudiera estar en relación al hecho de que no se realizó una estratificación en relación al tiempo de tratamiento con estos fármacos.

Otro factor que pudiera impactar en los factores de riesgo que se concluyen y que pudiera constituir un defecto de nuestro estudio es el hecho de que el grupo de controles estuvo constituido por los pacientes con aislados en los que no se documentó producción de BLEE, sin embargo, en este grupo pudimos haber incluido pacientes que presentaran ya colonización con estos gérmenes condicionada por factores de riesgo semejantes a los de los casos.

Una limitante de nuestro estudio es que el método utilizado para la detección de BLEE, si bien, es el aprobado por la NCCLS ha mostrado incapacidad para su detección en algunos aislados en los que se demuestra producción por otros métodos, lo que puede haber producido una infradetección de las cepas resistentes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 1):S19-S45.
- 2.-Poutsika D. Antimicrobial resistance in the chronically critically patient. *Clin Chest Med* 2001; 22(1):87-103.
- 3.-Archibald L, Phillips L, Monnet D, et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24:211-215.
- 4.-Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 29:245-252.
- 5.-Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:416-420.
- 6.-Dever LA, Dermody TS. Mechanism of bacterial resistance to antibiotics. *Arch Intern Med* 1991; 151:886-895.
- 7.-Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *New Engl J Med* 1996; 335: 1445-1453.
- 8.-Hart SM, Bailey EM. A practical look at the clinical usefulness of the  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Ann Pharmacother* 1996; 30:1130-1140.
- 9.-Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-584.
- 10.-Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1697-1704.
- 11.-Medeiros AA. Nosocomial outbreaks of multiresistant bacteria: Extended-spectrum beta-lactamases have arrived in North America. *Ann Intern Med* 1993; 119:428-430.

- 12.-Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2193-2199.
- 13.-Medeiros AA, Crellin J. Comparative susceptibility of clinical isolates producing extended spectrum beta-lactamases to ceftibuten: Effect of large inocula. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(suppl 3):S49-S55.
- 14.-Nordmann P. Trends in beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 1998; 27(suppl 1): S100-S106.
- 15.-Dubois SK, Marriott MS, Amyes SGB. TEM and SHV-derived extended spectrum  $\beta$ -lactamases: relationship between selection, structure and function. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:7-32.
- 16.-Arpin C, Coze C, Rogues AM, et al. Epidemiological study of an outbreak due to multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* in a medical intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2163-2169.
- 17.-Iltokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, et al. Antimicrobial resistance rates among aerobic gram-negative bacilli recovered from patients in intensive care units: Evaluation of national postmarketing surveillance program. *Clin Infect Dis* 1996; 23:779-784.
- 18.-Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30:473-478.
- 19.-Burwen DR, Banerjee SN, Gaynes RP et al. Ceftazidime resistance among selected nosocomial gram negative bacilli in the United States. *J Infect Dis* 1994; 170:1622-1625.
- 20.-Hanberger H, García-Rodríguez JA, Gobernado M. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA* 1999; 281:67-71.

- 21.-Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, et al. Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum beta-lactam drugs: A 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Cefepime Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:215-228.
- 22.-Emery C, Weymouth L. Detection and clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases in a tertiary-care medical center. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2061-2067.
- 23.-Coudron P, Moland ES, Sanders CC. Occurrence and detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a Veterans Medical Center: seek and you may find. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2593-2597.
- 24.-Jacoby GA, Carreras I. Activities of  $\beta$ -lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:858-862.
- 25.-Sanders CC, Thomson KS, Bradford PA. Problems with detection of  $\beta$ -lactam resistance among nonfastidious gram-negative bacilli. *Infect Dis Clin N Am* 1993; 7:411-425.
- 26.-Thomson KS, Sanders CC. A simple and reliable method to screen isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* for the production of TEM- and SHV-derived extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:549-554.
- 27.-Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, et al. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Clin Microbiol* 1994; 32:691-696.
- 28.-Thomson KS, Sanders CC, Moland ES. Use of microdilution panels with and without  $\beta$ -lactamase inhibitors as a phenotypic test for  $\beta$ -lactamase production among *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1393-1400.
- 29.-Jacoby GA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino- $\beta$ -lactams. *Infect Dis Clin N Am* 1997; 11:875-887.

- 30.-Guzman-Blanco M, Casellas JM, Silva H. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infect Dis Clin N Am* 2000; 14:67-79.
- 31.-Sanguinetti M, Posteraro B, Spanu T, et al. Characterization of Clinical Isolates of *Enterobacteriaceae* from Italy by the BD Phoenix Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Detection Method. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1463-8.
- 32.-Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended spectrum  $\beta$ -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): S94-S103.