



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E IMPACTO CLÍNICO
DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β LACTAMASAS
DE ESPECTRO EXTENDIDO AISLADAS DE HEMOCULTIVOS
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

P R E S E N T A :

DR. ROBERTO CAMPUZANO CASTILLO

TUTOR:

**DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA HIMFG**

ASESOR:

**D. EN C. NORMA VELAZQUEZ GUADARRAMA
JEFE DEL SERVICIO DE BACTERIOLOGÍA INTESTINAL HIMFG**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud



65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA

Salud para las Nuevas Generaciones

MÉXICO, D. F.

JULIO DE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E IMPACTO CLÍNICO DE
ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β LACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO AISLADAS DE HEMOCULTIVOS EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ROBERTO CAMPUZANO CASTILLO

TUTOR

DRA MARGARITA NAVA FRÍAS
Jefe del Departamento de Infectología HIMFG

ASESOR

D. en C. NORMA VELAZQUEZ GUADARRAMA
Jefe del Servicio de Bacteriología Intestinal HIMFG

MÉXICO, D. F. JULIO DEL 2008

AGRADECIMIENTOS

A Rocío y Agustín, mis padres, por su ejemplo, sus sabios consejos, por acompañarme y guiarme en este camino

A mi hermana Rocío, como siempre, mi admiración y respeto.

A mi esposa Patricia por su paciencia, su apoyo y cariño.

Al regalo más grande que he recibido en la vida, mi hijo

A la Dra. Margarita y a la Dra. Norma por todo el apoyo que me brindaron en la realización de este trabajo, pero sobre todo por su amistad.

A mis amigos y compañeros con quienes día a día fui creciendo como persona y ser humano. Luis Fer, Nadir, Víctor

A mis maestros Dr. Romero R. Dr. Romero Z. Dr. Erick Rosales y a todo el personal de Bacteriología, Virología, Bacteriología Intestinal, Parasitología, por su amistad y enseñanzas recibidas.

Gracias a los niños, que con sus risas y lágrimas, pero sobre todo con su inocencia, nos recuerdan la nobleza del ser humano

ÍNDICE

1. Antecedentes	1
1.1 Generalidades.	1
1.2 Las β lactamasas y su papel en desarrollo de infecciones.	2
1.3 Distribución, clasificación y expresión de β lactamasas por Bush, Jacoby y Medeiros.	3
1.4 Factores de riesgo para el desarrollo de BLEE	4
1.5 El paciente oncológico y las infecciones por enterobacterias.	5
2. Planteamiento del Problema	7
3. Justificación	7
4. Objetivo General	8
5. Objetivos Específicos	8
6. Hipótesis	8
7. Metodología	9
7.1 Tipo de Estudio	9
7.2 Muestra o Población de Estudio	9
7.3 Criterios de inclusión	9
7.4 Criterios de exclusión	9
7.5 Criterios de eliminación	9
7.6 Definición de variables	9
7.7 Metodología	10
7.8 Análisis Estadístico	11
7.9 Consideraciones Éticas	11
8. Resultados	12
9. Discusión	20
10. Conclusiones	24
11. Sugerencias	24
12. Referencias	25

1. ANTECEDENTES

A partir de 1990, se reportó un incremento en el número de casos de infecciones de origen microbiano, debido al desarrollo de diversos mecanismos de resistencia. La resistencia bacteriana fue reconocida de manera temprana, con reportes realizados poco tiempo después del descubrimiento de la penicilina, problema que se ha intensificado desde finales del siglo XX y principios del presente siglo. (1)

En países como Estados Unidos, se menciona que hasta 5% de los pacientes hospitalizados, adquiere una infección nosocomial, de las cuales entre 50 y 60% incluyen bacterias multirresistentes; mientras que en unidades de cuidados intensivos, el riesgo de infecciones nosocomiales se incrementa hasta un 75%; situación que en nuestro medio se encuentra con tasas aún más elevadas. (2)(3)(5)

1.1 Generalidades.

De acuerdo con el programa SENTRY en Latinoamérica, las infecciones por bacilos gram negativos a nivel nosocomial, constituyen la primer causa de cuadros de bacteriemias, neumonía, infecciones de herida quirúrgica y de vías urinarias, de ahí la importancia de considerarlas y brindar adecuados esquemas de tratamiento. (6)(10)(19)

En México, la epidemiología de los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales, es semejante a lo reportado en otras regiones de América Latina y Europa, en donde encontramos bacterias como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* principalmente (2)(9)

La resistencia bacteriana es producto directo de la selección mediada por antibióticos, de tal modo, que la frecuencia de microorganismos resistentes es directamente proporcional al grado en el cual los fármacos son empleados, así como al período de tiempo en el cual son utilizados. (4)(7)(15)

Los mecanismos de resistencia son múltiples y variados, además de no ser exclusivos de especie, generalmente se comparten mecanismos e incluso cuentan con la capacidad de transferir esa resistencia de un género bacteriano a otro; e incluyen:

1. Limitar la concentración del antibiótico a nivel intracelular
2. Desarrollo de enzimas neutralizantes del antibiótico
3. Impedir la penetración del antibiótico a sitios blanco
4. Creación de nuevas vías metabólicas
5. Alteración de la permeabilidad de la membrana bacteriana

De acuerdo con Harald J. van Loon et al en el 2005, las fallas en el control de las infecciones y el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, generan una presión selectiva continua, que es capaz de incrementar la resistencia habitual para una bacteria de un 2% hasta un 60%. (8)

Las enterobacterias, tienen una representatividad importante, tanto por su incidencia, como por los mecanismos de resistencia contra antibióticos betalactámicos que han desarrollado. (11)

1.2 Las β -lactamasas y su papel en desarrollo de infecciones.

Se consideran β -lactamasas aquellas enzimas capaces de modificar químicamente el anillo betalactámico que caracteriza a un amplio grupo de antibióticos; se han descrito 3 grupos de bacterias productoras de β -lactamasas, un primer grupo productores de β -lactamasas denominadas clásicas, las cuales van a producir resistencia bacteriana a las amino y carboxipenicilinas, pero con sensibilidad a las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. (7)(13)

Un segundo grupo en que las β lactamasas van a ser de espectro extendido (BLEE), es decir que su acción va a dirigirse contra todas las cefalosporinas incluyendo las de 3a generación, manteniendo la sensibilidad a los inhibidores de betalactamasas y carbapenémicos. Estas bacterias, también presentan resistencia a los aminoglucósidos, con lo cual limitan la eficacia de los betalactámicos, asociándose con una elevada morbimortalidad. (17)(20)

El tercer grupo va a estar caracterizado por producir β -lactamasas resistentes a los inhibidores de las mismas como son: tazobactam, al ácido clavulánico y al sulbactam. Estas bacterias también van a ser resistentes a amino, ureido y carboxipenicilinas. Son sensibles a los carbapenémicos y monobactámicos.

Las BLEE, son una familia de enzimas producidas principalmente por enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque también por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*. Son proteínas que catalizan la hidrólisis del anillo betalactámico, separando el enlace amida, impidiéndole al antibiótico inhibir la síntesis de la pared celular, son capaces de inactivar a las penicilinas y a las cefalosporinas, por lo que los pacientes con infecciones graves causadas por una cepa productora de BLEE tratados con antimicrobianos betalactámicos, tienen mal pronóstico, con una mortalidad elevada, superior al 30% y siendo en algunas series hasta del 100%.

La localización del gen que codifica la BL es variable, pudiendo localizarse en el cromosoma o estar codificada por plásmidos. Las BL cromosómicas son universales en una bacteria específica mientras que la presencia de ellas codificadas por plásmidos es variable y transferible entre las diversas especies bacterianas.

La clasificación propuesta por Jack y Richmond en 1970 y posteriormente ampliada por Richmond y Stykes en 1973, fue la que se utilizó hasta que Bush en el año 1989 propusiera una clasificación basada en la actividad enzimática o afinidad de las enzimas por diferentes sustratos y su sensibilidad a la acción inhibitoria por el ácido clavulánico. Esta clasificación fue revisada en 1995 y es la que se utiliza en la actualidad. (23)

Por otro lado Ambler (1980) propuso una clasificación en función de los mecanismos de interacción enzima-sustrato y la secuencia de aminoácidos de las β -lactamasas en la que distinguen cuatro clases de enzimas designados como A, B, C y D.

1.3 Distribución, clasificación y expresión de β -lactamasas Bush, Jacoby y Medeiros (1995)

GRUPO	Sustrato preferido	Inhibidas por ac.clavulánico	Enzimas representativas	CLASE Ambler
1	Cefalosporinas	No	AmpC, MOX-1	C
2.a	Penicilinas	Si	(A,B,C,D) <i>S.aureus</i>	A
2.b	Penicilinas, cefalosporinas 1ª generación	Si	TEM-1, TEM-2, SHV-1	
2.b.e	Penicilinas, cefalosporinas 1ª y 3ª generación, monobactamas	Si	TEM-3-29,43-44, SHV 1-10, K-1	
2.b.r	Penicilinas, inhibidores de betalactamasas	Si/No	TEM 30-41	
2.c	Penicilinas, carbenicilina	Si	PSE-1, PSE-3, PSE-4	
2.d	Penicilinas, cloxacilina	Si/No	OXA-1-10 OXA 11-19	D
2.d.e	Penicilinas, cloxacilina, cefalosporinas 1ª-3ª generación	Si/No		
2.e	Cefalosporinas 1ª-3ª generación	Si Si	Cefuroximasas NMC-A, Sme-1	A
2.f	Cefalosporinas 1ª-3ª generación, penicilinas, carbapenemes			
3	Cefalosporinas 1ª-3ª generación, penicilinas, carbapenemes	No	L1,CcrA,IMP-1	B
4	Penicilinas	No	SAR-2	No Definida

Las enzimas de la clase A, en especial las series TEM y variable sulfhidrilo (SHV) se expresan en forma predominante en la *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae* confiriéndoles altos niveles de resistencia a la mayoría de antibióticos usados en la actualidad. Son de especial interés por su presencia en clínicas, hospitales y en las unidades de cuidado intensivo. Además son generadoras de β -lactamasas de espectro extendido. Se presentan cada vez con mayor frecuencia en varias tribus de la familia Enterobacteriaceae, como son: *Salmonella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteae* spp, *Pseudomonas* spp, *Klebsiellae* spp. (9)(10)(16)

Durante las décadas de los 80 y principios de los 90, la inmensa mayoría de las BLEE encontradas eran del tipo TEM o SHV, habiéndose descrito hasta la fecha más de cien variantes distintas derivadas de las β -lactamasas TEM-1 o TEM-2 y más de cincuenta de SHV-1, lo que da idea de la gran diversidad evolutiva que han sufrido estas enzimas en un corto periodo de tiempo debido, a la presión selectiva de los antibióticos. En 1989 se describió un nuevo tipo de BLEE, las cefotaximasas o CTX-M, estas enzimas se caracterizan por conferir resistencia de alto nivel a la cefuroxima, cefotaxima y cefepima.

Una mención especial merecen las β -lactamasas de clase C (AmpC). Estas enzimas codificadas en el cromosoma de muchas bacterias gram-negativas y de la mayor parte de las enterobacterias, poseen la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y son naturalmente resistentes a la inhibición por los inhibidores clásicos. Además, la producción de la mayoría de estas enzimas es inducible indirectamente por la acción de los β -lactámicos, e incluso por los inhibidores de β -lactamasas.

1.4 Factores de riesgo para el desarrollo de BLEE.

Hoy en día, *Klebsiella pneumoniae* constituye uno de los microorganismos nosocomiales prevalentes y sabemos que el uso de antibióticos de amplio espectro, de manera indiscriminada, ha contribuido con tal situación; incluso, se describe el fenómeno de co-selección, en el cual el uso de antibióticos de manera frecuente, permite la selección de bacterias resistentes incluso a otros fármacos de estructura química diferente. Si bien existen mutaciones cromosómicas responsables de la resistencia a antimicrobianos, también juegan un papel importante los determinantes genéticos codificados por plásmidos. (12)(13)(14)(22)

En Latinoamérica no se habían reportado BLEE hasta 1985. En este mismo año en Chile se informó de la primera *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE derivada de SHV y se denominó SHV-5 (12).

Existe una elevada prevalencia de infección por Enterobacterias productoras de BLEE, que varía de acuerdo a las distintas series, en naciones industrializadas como Estados Unidos y Europa, se menciona entre 1 y 4%, mientras que para naciones como la nuestra, se encuentra entre 31.9 y 45.4%. (18)(21)

En relación a las características epidemiológicas de los brotes de cepas productoras de BLEE, los factores de riesgo asociados a la adquisición de estas infecciones, son múltiples. Entre ellos se encuentran las infecciones nosocomiales, administración previa de antibióticos (en particular aquellos de amplio espectro), ventilación mecánica asistida, uso de catéteres urinarios, arteriales, venosos; tiempo de estancia hospitalaria y estancia en unidades de cuidados intensivos; pacientes post-trasplante de órgano sólido, desnutrición, inmunocompromiso, enfermedades crónicas.

Chow y colaboradores en 1991, identificaron especies multirresistentes de *Enterobacter* en 69% de sujetos con bacteriemia causada por microorganismos de esta familia, y como dato agregado, antecedente de haber recibido tratamiento con cefalosporinas de tercera generación durante las 2 semanas previas al inicio del evento.(2)

La edad, constituye un factor de riesgo importante, pues se ha observado que las infecciones por Enterobacterias productoras de BLEE, se presentan con mayor frecuencia en la edad pediátrica, ello especialmente favorecido por la transmisión cruzada, a través del personal de salud.

Paterson et al en el año 2000, realizó un estudio prospectivo, internacional de infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, encontrando que los microorganismos productores de BLEE causaron el 30.8% de las infecciones nosocomiales, observando de manera agregada que aquellos antibióticos que contenían el grupo oximino, habían ejercido presión selectiva para el desarrollo de cepas productoras de BLEE y la ausencia de tratamiento con un antibiótico activo contra estos microorganismos, se asoció con mayor mortalidad. (14)

1.5 El paciente oncológico y las infecciones por enterobacterias.

El paciente oncológico, constituye un grupo prioritario de atención en nuestra unidad hospitalaria, y gracias a los avances tecnológicos, constituye un problema y reto diagnóstico-terapéutico debido a los numerosos eventos de inmunosupresión a que son sometidos estos pacientes como efecto secundario a los fármacos quimioterápicos recibidos, así como ser hospitalizados de manera frecuente debido a eventos infecciosos, los cuales obligan al uso en numerosas ocasiones de antibióticos de amplio espectro, generando presión selectiva y desarrollo de cepas resistentes, lo cual culmina en una falla terapéutica que prolonga en un círculo vicioso de manera inevitable, la estancia hospitalaria.

Las infecciones por enterobacterias, constituyen hasta el día de hoy, la causa más frecuente de infección en pacientes oncológicos, (hasta un 18-24%) tanto adquiridas en la comunidad como de origen nosocomial; si bien la mayoría de estos pacientes cursan sin evidencia de foco infeccioso, sabemos que el efecto de los quimioterápicos, condiciona translocación de la flora bacteriana colonizante del tubo digestivo, en particular del colon, produciendo así los eventos infecciosos. La constante presión antibiótica ha generado el desarrollo de diversos mecanismos

de resistencia bacteriana, entre ellos la producción de BLEE, lo cual implica un incremento en el dispendio de recursos humanos y materiales para control de los eventos infecciosos, que culminan en una cascada de eventos que llevan en algunas ocasiones al desarrollo de infecciones graves e incluso la muerte. (21)(22)(25)

El uso de antibióticos de amplio espectro como primera línea en estos individuos, continúa siendo motivo de controversia, tomando en consideración que las infecciones por cepas productoras de BLEE se asocian a una mala evolución clínica, con deterioro hemodinámico y estado de choque, por lo tanto las sugerencias actuales en tratamiento se dirigen a evitarlas o tratar de disminuir su incidencia (22)(23).

La implementación de estrategias para combatir la resistencia a los diversos antimicrobianos, incluye la identificación temprana de pacientes en riesgo, así como el uso de una terapia antibiótica adecuada. Schwaber y colaboradores en el 2006, observaron que las bacteriemias causadas por Enterobacterias productoras de BLEE, se asocian a efectos adversos de tipo clínico y económico, con incremento en la mortalidad, estancia hospitalaria, y retraso en inicio de terapia apropiada. (24)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuales son las características epidemiológicas y el impacto clínico de Enterobacterias productoras de BLEE aisladas en hemocultivos de pacientes oncológicos del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

3. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por microorganismos resistentes, en particular por aquellos productores de BLEE, constituyen un problema de salud mundial, que se intensifica en las áreas de atención al paciente grave, donde los factores de riesgo son más frecuentes.

El aumento en la prevalencia de infecciones nosocomiales causadas por microorganismos productores de BLEE, requiere la aplicación de estrategias que permitan evitar su diseminación, mediante acciones de prevención; así como promover el uso racional de antibióticos para evitar un mayor incremento en los patrones de resistencia microbiana.

La aparición de bacterias productoras de BLEE, tiene importantes repercusiones clínicas y terapéuticas; ya que los microorganismos tienen codificada la producción de BLEE en plásmidos que pueden ser transmitidos a otros microorganismos, lo cual condiciona un incremento en la incidencia de las infecciones causadas por los mismos, en especial entre pacientes hospitalizados. El aislamiento de cepas productoras de BLEE limita considerablemente las opciones terapéuticas teniendo que recurrir en muchas ocasiones a tratamientos costosos y extensos.

La emergencia de resistencia, es cada vez más rápida; los pacientes que presentan infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE, se encuentran en riesgo de falla terapéutica, y por lo tanto, estancia hospitalaria prolongada y aumento en las tasas de mortalidad; que finalmente se traduce en incremento en los costos para el paciente y la institución.

La realización del presente trabajo permitirá identificar factores de riesgo para la presencia de microorganismos productores de BLEE, y con ello poder orientar al personal médico de la institución, sobre el fortalecimiento de estrategias de prevención, además de elegir la terapia empírica inicial más adecuada para cada paciente. Asimismo, permitirá disminuir la incidencia de cepas resistentes y eventos infecciosos graves, que a su vez implican una serie de complicaciones derivadas de hospitalizaciones prolongadas en cuanto a costo, repercusión nutricional y desarrollo de un círculo vicioso de desnutrición y enfermedad.

4. OBJETIVO GENERAL

Identificar las características epidemiológicas y el impacto clínico de Enterobacterias productoras de BLEE aisladas en hemocultivos de pacientes oncológicos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el perfil de susceptibilidad a los antibióticos de uso frecuente en el aislamiento de las enterobacterias
2. Clasificar a las cepas productoras y no productoras de beta lactamasa de espectro extendido.
3. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEE.
4. Evaluar el impacto clínico en los pacientes con base en la presencia de cepas productoras y no productoras de beta lactamasa.

6. HIPÓTESIS

La presencia de Enterobacterias productoras de BLEE determina un mayor impacto clínico en pacientes oncológicos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de Estudio

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal y comparativo.

7.2 Muestra o Población de estudio

Pacientes oncológicos con aislamiento de Enterobacterias en muestras de hemocultivos y que hayan sido hospitalizados durante el periodo establecido del 01 de Enero de 2006 al 31 de Diciembre de 2007. El tamaño de la muestra determinado por conveniencia.

7.3 Criterios de inclusión

1. Cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, y *Enterobacter cloacae*, aisladas en hemocultivos de pacientes oncológicos durante el período comprendido.

7.4 Criterios de exclusión

1. Aislamiento en hemocultivo de cualquier otra Enterobacteria distinta a las mencionadas.
2. Cepas aisladas de muestras biológicas distintas a sangre.
3. Pacientes que no cursen con proceso hemato-oncológico diagnosticado al momento de la toma del hemocultivo.

7.5. Criterios de eliminación

1. Falta del expediente o de información clínica.
2. Falta de crecimiento de la cepa en estudio.

7.6 Definición de variables

Impacto clínico: serie de manifestaciones clínicas, evolución y respuesta al tratamiento en relación a eventos de septicemia o bacteriemia, relacionados con la presencia de enterobacterias circulantes en sangre.

Respuesta Inflamatoria Sistémica: conjunto de manifestaciones inflamatorias secundarias a cualquier evento traumático y/o infeccioso, que condicionan variaciones en la frecuencia cardiaca, respiratoria, descontrol térmico y variaciones en la cuenta leucocitaria como leucocitosis o leucopenia.

Sepsis: presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica y evidencia de un foco infeccioso aparente o confirmado por auxiliares de laboratorio.

Choque Séptico: presencia de sepsis acompañada de compromiso hemodinámico caracterizado por presencia de hipotensión.

Falla Orgánica Múltiple: insuficiencia multiorgánica secundaria a hipoperfusión en paciente con evidencia de sepsis grave.

Enterobacterias: bacilos gram negativos en su mayoría, colonizantes habituales del tracto gastrointestinal, responsables de eventos de bacteriemia o sepsis en pacientes con factores de riesgo como inmunocompromiso y/o inmunosupresión, pérdida de integridad de mucosas, desnutrición, entre otros.

β lactamasas: enzimas codificadas por genes presentes en las enterobacterias, que confieren propiedades de resistencia a la acción de los antimicrobianos, específicamente a los betalactámicos y pueden transmitirse en forma de plásmidos entre las especies bacterianas.

BLEE: conjunto de β lactamasas que presentan resistencia a la acción de un gran número de fármacos, en especial a cefalosporinas.

7.7 Metodología

Selección de pacientes

Se buscó en el archivo documental del servicio de Bacteriología Intestinal las cepas de Enterobacterias aisladas en hemocultivos de pacientes oncológicos, durante el período antes mencionado; posteriormente se acudió al archivo clínico del hospital en donde se realizó revisión de expedientes médicos, con la finalidad de obtener información relacionada a la patología de base, presencia de neutropenia, datos de respuesta inflamatoria sistémica, estado de choque, medidas invasivas incluido cateterismo e intubación endotraqueal, exámenes de laboratorio, evolución clínica y respuesta al tratamiento empleado.

Susceptibilidad antimicrobiana

Se colaboró con el servicio de Bacteriología intestinal en la localización y resiembra de las cepas bacterianas, para posteriormente realizar dentro de dicha unidad, pruebas de sensibilidad a los diversos antimicrobianos de uso frecuente en nuestro medio hospitalario. Se realizó la concentración mínima inhibitoria por método de dilución en agar según lo establecido por los estándares clínicos y de laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés)

Identificación de beta lactamasas

En el servicio de Bacteriología intestinal, se estableció la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido según lo establecido por la CLSI. Se usaron discos con 30 µg de cefotaxima (CTX), un disco central con 20µg de amoxicilina mas 10µg con ácido clavulánico (AMC) y un disco con 30 µg de ceftazidima (CAZ), dejando una distancia entre éstos de 20 mm.

Para el control de calidad, en ambos fenotipos se utilizó *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (productora de BLEE) como control positivo y *E. coli* 25922 como control negativo.

7.8 Análisis Estadístico

1. Se realizó descripción de las variables cuantitativas, a través de medias de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución.
2. Se graficó con diagramas de barras e histogramas
3. Se realizó análisis de frecuencia y análisis multivariado mediante chi cuadrada y Fisher's test utilizando el paquete estadístico SPSS versión 16.

7.9 Consideraciones Éticas

Debido a que se trata de un estudio que se realizó sobre microorganismos conservados en un cepario, con la infraestructura necesaria y catalogada como nivel II de bioseguridad; así como búsqueda en expedientes clínicos, no interfiere con la declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en Junio 1964 para la realización de investigación biomédica.

8. RESULTADOS

Se revisó un total de 234 expedientes clínicos, que contaron con aislamiento de enterobacterias en hemocultivo, de los cuales, 63 correspondieron a pacientes oncológicos recibiendo algún tipo de tratamiento inmunosupresor. Se observó un mayor número de aislamientos durante el año 2007, probablemente en relación a la mejora en los sistemas automatizados de detección posterior a la adquisición del sistema VITEK-2.

De los 63 casos documentados, el 58.7% corresponde al sexo masculino, mientras que el 41.3% restante corresponde al sexo femenino. Además el grupo de edad más afectado, al presentar el mayor número de eventos infecciosos, lo constituye el grupo de menores de 5 años, con un 47.7%, de 6 a 10 años con 26.9% y mayores de 10 años con 25.4%, tal como se observa en la figura 1.

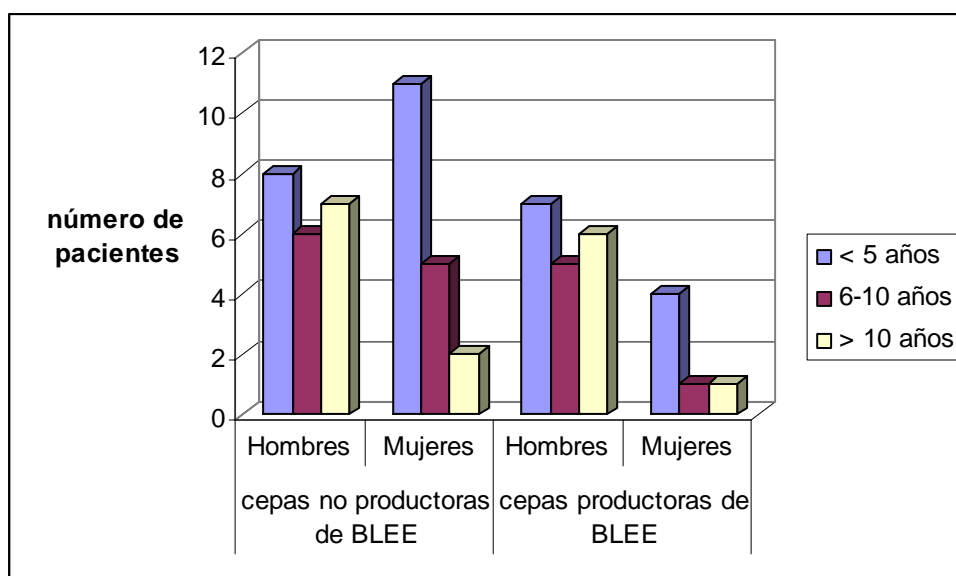


Figura 1. Pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias productoras y no productoras de BLEE, distribuidos por edad y sexo.

Las neoplasias hematológicas constituyeron la entidad más frecuente con una frecuencia del 77.7%, de las cuales, a su vez, el 49.2% fueron neoplasias de tipo linfóide; en todas las variantes oncohematológicas predominó la afección en los varones, con una incidencia de 39 casos (61.9%). El 12.7% correspondió a tumores sólidos, tal como se observa en el cuadro 1.

Cuadro 1. Pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias distribuidos por sexo y diagnóstico oncológico.

	Cepas no productoras de BLEE		Cepas productoras de BLEE		TOTAL
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
T. Sólido	7	4	2	1	14
LLA	8	8	10	0	26
LMA	6	6	6	5	23
TOTAL	21	18	18	6	63

Se observó que el estado nutricional, juega un papel importante en el desarrollo de eventos infecciosos, al incrementar aún más el estado de inmunosupresión que caracteriza a los pacientes oncológicos, secundario a la aplicación de agentes quimioterápicos. El 59% de los pacientes cursó al momento de la infección con algún grado de desnutrición, siendo la desnutrición leve, la hallada con más frecuencia (48%). Figura 2.

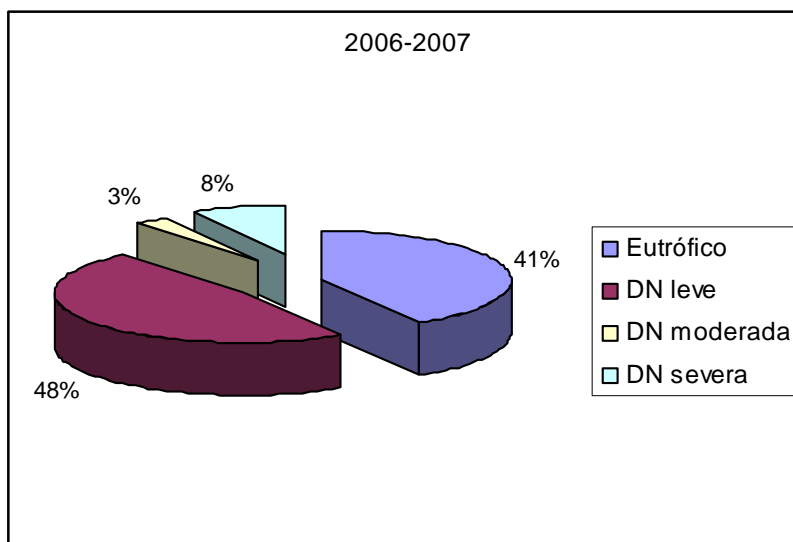


Fig. 2. Estado nutricional de pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias.

Dentro de los factores de riesgo observados, encontramos que en los 63 pacientes estudiados, la estancia hospitalaria prolongada (> 14 días) se observó en el 28.6% de los casos, la ventilación mecánica asistida en un 15.9% y la administración de antibióticos previo al evento en un 23.8%, no fueron elementos constantes en los pacientes, incluso no se correlacionaron con la severidad del evento infeccioso desarrollado (Cuadro 2); sin embargo, existen otros factores como el tratamiento inmunosupresor en un 92.1%, la presencia de neutropenia en un 81% y el uso de catéter venoso central en un 60.3%, como elementos asociados con mayor frecuencia a eventos infecciosos en nuestra población de estudio.

Cuadro 2. Factores de riesgo en pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias productoras y no productoras de BLEE.

n=63	NO BLEE	BLEE
> 14d estancia	20.6%	7.9%
VMA	7.9%	7.9%
ATB previos	14.3%	9.5%
Tx. Inmunosup.	*54%	38.1%
Neutropenia	47.6%	33.3%
CVC	36.5%	23.8%

- Estadísticamente significativo Fisher test $p < 0.05$

Todos los pacientes recibieron algún esquema antibiótico al momento del ingreso a la unidad hospitalaria, ya que cumplieron con los criterios de neutropenia y fiebre, por lo cual recibieron el esquema indicado vigente al momento de la evaluación (ceftazidima+amikacina en 2006 y cefepima+amikacina en 2007); el 17.4% de los pacientes ameritó inicio de manejo con carbapenémicos, mientras que el 30.2% requirió progresión de una cefalosporina a carbapenem con base en los hallazgos clínicos de sepsis grave o choque séptico. De los 24 pacientes con cepas productoras de BLEE, el 45.8% (11 pacientes) ameritaron manejo con carbapenémicos; del grupo de no productores de BLEE, el 48.7% (19 pacientes) lo ameritó. La mayor parte de los pacientes en los cuales se realizó progresión a carbapenem. Se presentó un total de 8 defunciones, de las cuales 6 se presentaron en pacientes que recibían un carbapenem, sin observar diferencia alguna entre los grupos productor y no productor de BLEE. Cuadro 3.

Cuadro 3. Manejo antibiótico con carbapenémicos en pacientes oncológicos con aislamiento de enterobacterias productoras y no productoras de BLEE.

	Productor BLEE	No productor BLEE
Inicio ATB	24	39
Inició carbapenem	5	6
Progresión a carbapenem	6	13
Defunciones	3	3

De las 63 cepas estudiadas, 39 (62%) correspondieron a cepas no productoras de BLEE, mientras que 24 (38%) fueron BLEE positivas, como se observa en la figura 3. En ambos grupos de pacientes se observó que la bacteria aislada con mayor frecuencia en los hemocultivos de nuestra unidad hospitalaria fué *Escherichia coli* en un 42.9%, seguida por *Klebsiella pneumoniae* con un 31.7%, y *Enterobacter cloacae* con 25.4%.

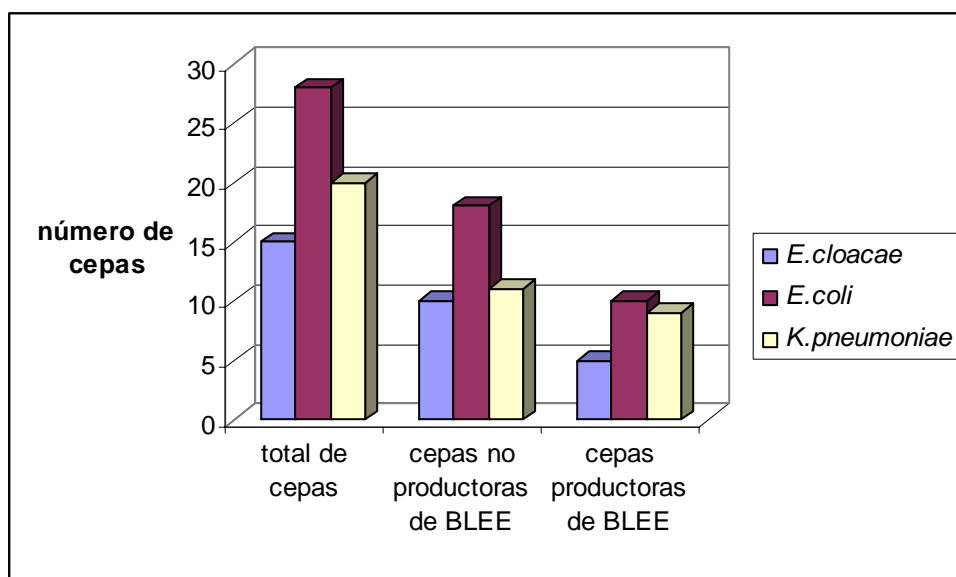


Figura 3. Enterobacterias aisladas con mayor frecuencia en hemocultivos de pacientes pediátricos oncológicos.

En relación al impacto clínico, de los 63 casos clínicos revisados, 92% presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica al momento del ingreso a nuestra unidad hospitalaria, de los cuales el 44.4% presentó sepsis, 39.7% datos de choque séptico y el 8% presentó falla orgánica múltiple. Sólo 5 pacientes (8%) mostraron aislamiento microbiológico en ausencia de datos clínicos, estableciéndose en algunos casos como colonización de catéter y en otros como hallazgo aislado. Figura 4.

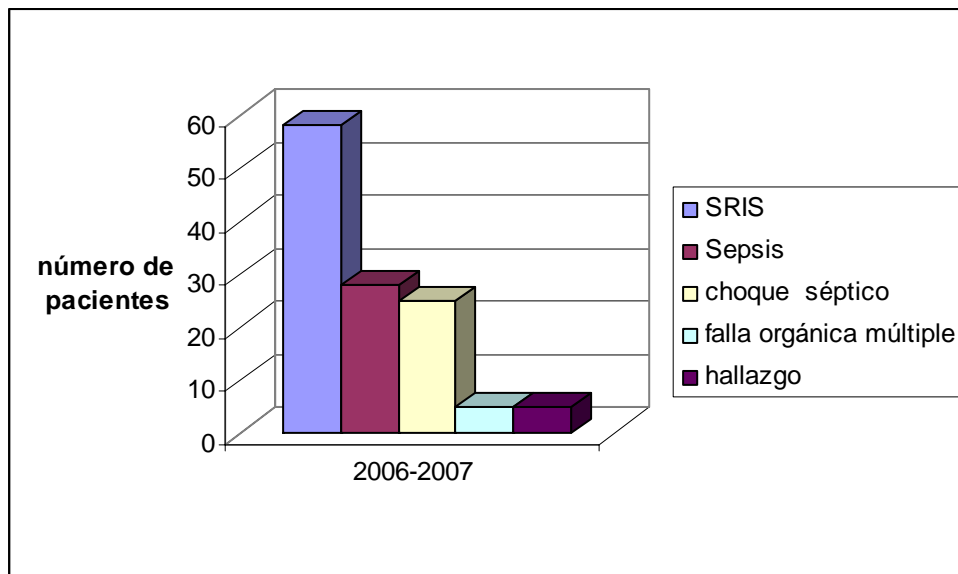


Figura. 4. Impacto clínico de enterobacterias productoras y no productoras de BLEE aisladas en hemocultivo de pacientes oncológicos.

Se observó el impacto clínico en ambos grupos de pacientes. De las 39 cepas no productoras de BLEE, se observó que el choque séptico fue el evento más frecuente con un 51.2%, seguido por la sepsis en 38.5% y un 10.4% de defunciones. Los eventos de sepsis se observaron con mayor frecuencia en aquellos pacientes con aislamiento de *E. cloacae* y *K. pneumoniae* mientras que el choque séptico y las defunciones fueron más frecuentes en aquellos con *E.coli* y *K. pneumoniae*. Figura 5.

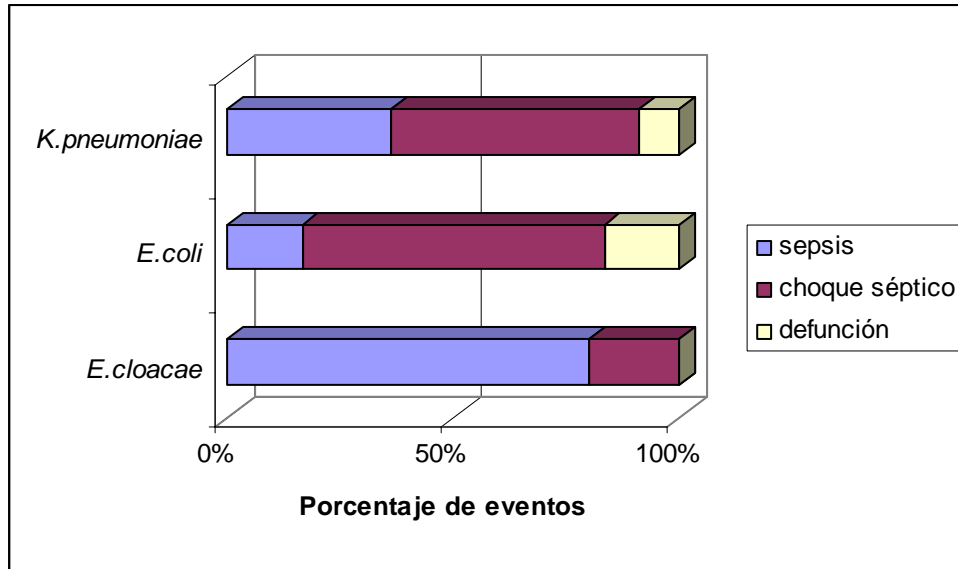


Figura. 5. Impacto clínico de enterobacterias no productoras de BLEE

En relación al grupo de pacientes con aislamiento de cepas productoras de BLEE (24 pacientes), se observó que la sepsis fue el evento que se presentó con mayor frecuencia con un 62.5%, seguido por el choque séptico en un 20.8% y 16.7% de defunciones. Los eventos de sepsis se observaron con más frecuencia en pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* y *E. cloacae*; los eventos de choque séptico y las defunciones se presentaron en pacientes con *E. coli*, semejante al grupo de no productores de BLEE. Figura 6.

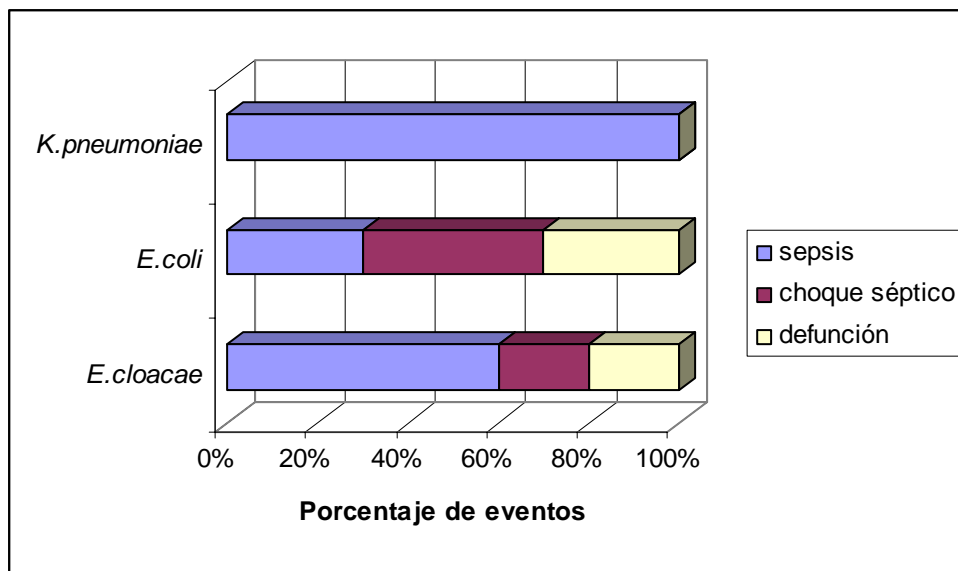


Fig. 6. Impacto clínico de enterobacterias productoras de BLEE.

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD											PRUEBA DE DIFUSION	
<i>E. coli</i> 2006												
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA												
No. de REGISTRO	No. de CEPA	AMIKACINA	CEFEPIME	CEFTRIAXONA	CIPROFLOXACINA	MEROPENEM	BLEE	AmpC				
777100	79H	2 S	0.06 S	1 S	0.015 S	0.015 S	BLEE	-				
772372	869H	8 S	0.06 S	³ 128 R	4 R	0.06 S	BLEE	-				
774157	939H	8 S	0.06 S	2 S	0.008 S	0.015 S		-				

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD											PRUEBA DE DIFUSION	
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA												
<i>E. coli</i> 2007												
No. de REGISTRO	No. de CEPA	AMIKACINA	CEFEPIME	CEFTRIAXONA	CIPROFLOXACINA	MEROPENEM	BLEE	AmpC				
775717	5H1	1 S	0.03 S	0.03 S	0.5 S	0.015 S	BLEE	-				
778103	434H	sin desarrollo										
778860	966H	1 S	2 S	³ 128 R	16 R	0.06 S	BLEE	-				
779508	7H	2 S	0.03 S	0.03 S	0.125 S	0.015 S	BLEE	-				
779504	333H	32 I	2 S	16 I	128 R	0.015 S	BLEE	-				
779603	666H	1 S	0.06 S	0.06 R	0.03 S	0.015 S		-				
772716	66H	< 0.125 S	< 0.008 S	< 0.015 S	< 0.004 S	< 0.004 S	BLEE	-				
803197	317H	2 S	0.03 S	0.03 S	0.008 S	0.015 S		-				
772866	654H	1 S	0.03 S	< 0.015 S	0.008 S	0.015 S	BLEE	-				
779474	34H	2 S	8 S	32 I	³ 128 R	0.015 S	BLEE	-				
759476	930H	³ 128 R	2 S	0.125 S	³ 128 R	0.5 S	BLEE	-				
779344	624H	³ 128 R	0.06 S	0.03 S	0.015 S	0.015 S		-				

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD											PRUEBA DE DIFUSION	
<i>K. pneumoniae</i> 2006												
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA												
No. de REGISTRO	No. de CEPA	AMIKACINA	CEFEPIME	CEFTRIAXONA	CIPROFLOXACINA	MEROPENEM	BLEE	AmpC				
778851	516H	³ 128 R	1 S	4 S	0.03 S	0.015 S	BLEE	-				
777867	806H	2 S	0.03 S	0.03 S	0.03 S	0.03 S		-				
778448	834H	2 S	0.06 S	0.06 S	0.125 S	0.015 S	BLEE	-				
762819	918H	32 I	0.25 S	0.125 S	0.5 S	0.03 S		-				

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD											PRUEBA DE DIFUSION		
<i>K. pneumoniae</i> 2007													
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA													
No. de REGISTRO	No. de CEPA	AMIKACINA		CEFEPIME		CEFTRIAXONA		CIPROFLOXACINA		MEROPENEM		BLEE	AmpC
785581	801H	32	I	4	S	16	I	0.015	S	0.03	S	BLEE	-
779410	15H	1	S	0.5	S	2	S	0.03	S	0.03	S		-
770896	177H	2	S	0.03	S	0.03	S	0.03	S	0.03	S	BLEE	-
779895	807H 808H	32	I	2	S	64	R	0.03	S	0.03	S	BLEE	-
778728	39H	64	R	0.06	S	0.5	S	0.03	S	0.03	S		-
790022	368H	32	I	1	S	16	I	0.015	S	0.03	S	BLEE	-
779593	396H	4	S	0.015	S	0.125	S	0.015	S	0.03	S	BLEE	-
714682	553H	< 0.125	S	0.25	S	0.125	S	0.03	S	0.015	S		-
790235	59H	32	I	2	S	32	I	0.03	S	0.03	S	BLEE	-
779540	203H	64	R	4	S	32	I	0.03	S	0.03	S	BLEE	-

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD											PRUEBA DE DIFUSION		
<i>E. CLOACAE</i> 2006													
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA													
No. DE REGISTRO	No. DE CEPA	AMIKACINA		CEFEPIME		CEFTRIAXONA		CIPROFLOXACINA		MEROPENEM		BLEE	AMPC
777833	144H	4	S	0.03	S	1	S	0.015	S	0.015	S		AMP C
777891	467H	2	S	0.015	S	32	I	0.008	S	0.03	S	BLEE	
776123	723H	4	S	4	S	0.25	S	0.015	S	0.03	S		AMP C
777250	743H	4	S	4	S	0.25	S	0.008	S	0.06	S		AMP C
777480	895H	2	S	0.125	S	1	S	0.03	S	0.125	S	BLEE	
777857	957H	4	S	8	S	0.125	S	0.002	S	0.25	S		OTRO
774157	975H	128	R	4	S	³ 128	R	1	S	0.06	S		AMP C

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD											PRUEBA DE DIFUSION		
<i>E. CLOACAE</i> 2007													
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA													
No. DE REGISTRO	No. DE CEPA	AMIKACINA		CEFEPIME		CEFTRIAXONA		CIPROFLOXACINA		MEROPENEM		BLEE	AMPC
788333	90H	1	S	< 0.008	S	< 0.015	S	³ 128	R	0.004	S	BLEE	
778603	350H	0.5	S	0.015	S	0.03	S	< 0.004	R	0.015	S	BLEE	
778788	561H	2	S	0.03	S	0.03	S	< 0.004	R	0.03	S		AMP C
778480	206H	2	S	0.03	S	0.125	S	128	R	0.03	S		AMP C
775062	218H	2	S	0.25	S	0.25	S	< 0.004	R	0.06	S	BLEE	
779778	838H	128	R	0.06	S	0.125	S	< 0.004	R	0.015	S		AMP C
778728	345H2	2	S	0.03	S	0.125	S	< 0.004	R	0.015	S		

9. DISCUSIÓN

El presente trabajo pone de manifiesto que las infecciones en pacientes oncológicos, revisten una gran importancia, sobre todo, por la gran frecuencia de las mismas, en particular por la participación de especies de enterobacterias, las cuales en ocasiones, al ser sometidas a presión selectiva por el uso de antibióticos de amplio espectro, pueden desarrollar mecanismos de resistencia como son las beta lactamasas de espectro extendido, tal como lo describe Chow y colaboradores en 1991 con un estudio realizado en 129 pacientes en los cuales demostró que el uso de antibióticos de amplio espectro incrementó los fenómenos de resistencia al mismo de manera temprana.

Al realizar el análisis de la información obtenida, observamos que los pacientes del sexo masculino, fueron los más afectados en ambos grupos de pacientes; los portadores de neoplasia hematológica de estirpe linfoide, constituyeron el padecimiento de base más frecuente en un 49.2%, los cuales en su mayoría presentaban además desnutrición leve dentro de una serie de factores de riesgo que se describen comúnmente para el desarrollo de eventos infecciosos, sin que se observara diferencia entre los grupos estudiados (productor o no de BLEE).

Dentro de los factores de riesgo asociados, se encontró que la estancia hospitalaria mayor de catorce días, contribuyó a la presencia de infección en un 20.6% en pacientes con cepas no productoras de BLEE sin mostrar diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo de productoras de BLEE ($p = 0.28$). Podemos inferir en este estudio en particular, que la estancia hospitalaria prolongada no implica un incremento en el riesgo de desarrollar mecanismos de resistencia mediados por la producción de BLEE, en pacientes oncológicos, contrario a lo reportado por Ariffin y colaboradores en el 2000, en un estudio realizado en pacientes oncológicos pediátricos con neutropenia y fiebre y aislamiento de *K. pneumoniae*. Estos autores reportan que las cepas productoras de BLEE, se asociaron a una mayor estancia hospitalaria (22).

De igual manera la administración de antibióticos durante los 14 días previos al evento infeccioso se relacionaron con mayor frecuencia al aislamiento de cepas no productoras de BLEE en 14.3% vs. 9.5% sin encontrar diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.862$); Lo anterior coincide con el trabajo reportado en 2005 por Giamarellou y cols., con respecto a la epidemiología y factores de riesgo para infección por enterobacterias (7).

Respecto al uso de medidas invasivas en los pacientes, la aplicación de las mismas condiciona un incremento en el riesgo para la colonización y desarrollo de infecciones en particular por gram negativos en pacientes con trastornos que condicionan inmunocompromiso y/o administración de medicamentos inmunosupresores. De tal manera, se encontró que el uso de ventilación mecánica

asistida en los pacientes oncológicas, no mostró ninguna diferencia en frecuencia entre los grupos productor y no productor de BLEE ($p = 0.398$).

Otra de las medidas invasivas para el paciente, la constituye el uso de accesos venosos centrales, para lo cual encontramos que el grupo de pacientes con aislamiento de cepas no productoras de BLEE, fue el grupo con el mayor número de catéteres colocados; sin embargo, no se logró establecer una diferencia estadística significativa entre los grupos con un valor de $p = 0.781$ con un valor de $p = 0.497$ mediante la prueba de Fisher.

Al igual que el resto de los factores de riesgo, se observó que la administración de tratamiento inmunosupresor fue la variable más constante en el grupo de cepas no productoras de BLEE con una frecuencia de 54% vs. 38.1% del grupo de cepas productoras de BLEE con una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.068$ con un IC 10%. La aplicación de medicamentos inmunosupresores, condiciona el desarrollo de diversos grados de mucositis, lo cual a su vez, incrementa el riesgo para el desarrollo de fenómenos de translocación de bacterias desde la luz intestinal hacia el torrente circulatorio, favoreciendo la aparición de bacteriemias, sepsis, e incluso choque séptico, con base en la cantidad del inóculo y características inherentes a la bacteria. Los resultados son semejantes a lo reportado por Ariffin y cols. en el 2000, respecto a la relación que guarda la administración de terapia inmunosupresora y el desarrollo de infecciones en el paciente oncológico, aunque el describe una mayor incidencia de cepas productoras de BLEE. (12)

Sin embargo, es bien conocido el efecto de la quimioterapia sobre la cuenta leucocitaria; en especial, sobre la cuenta total de neutrófilos, condicionando la aparición de neutropenia. Así, durante el desarrollo de este estudio, se observó mayor frecuencia en el grupo de no productoras de BLEE con un 47.6% vs. 33.3%, aunque sin mostrar una diferencia significativa entre los grupos.

La presencia de respuesta inflamatoria sistémica constituye una constante en los pacientes oncológicos infectados, presentándose con una frecuencia de 92%.

Al evaluar el impacto clínico, se apreció que los eventos de sepsis y choque séptico son los que se presentan con mayor frecuencia dentro de la población oncológica pediátrica de nuestra unidad, tal como se describe en el estudio realizado por Martínez G Y cols. (12). En este estudio al comparar los grupos de pacientes, observamos que el grupo de no productoras de BLEE se caracterizó por una mayor incidencia de eventos de choque séptico, con un 51.2% vs. 20.8% en relación con el grupo de productoras de BLEE mostrando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.062$ y mediante Fisher test un valor de $p = 0.053$ con un intervalo de confianza del 10%. Estos datos resultan importantes, ya que ponen de manifiesto que los eventos infecciosos en pacientes oncológicos, y la gravedad de los mismos, no parecen guardar relación con la presencia o ausencia de BLEE, sino más bien con la presencia de factores de

virulencia intrínsecos a la cepa bacteriana, en este caso a *Escherichia coli*, que se encontró como el microorganismo causal de choque séptico más frecuentemente aislado en ambos grupos de pacientes. Curiosamente, el grupo de pacientes con aislamiento de cepas productoras de BLEE, se asoció con mayor frecuencia a eventos de sepsis, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, Lo anterior difiere del reporte realizado en 2006, por Schwaber y col., quien comparó un total de 198 pacientes divididos en grupos productores y no productores de BLEE, observando que los primeros se asociaron a una mayor incidencia de infecciones graves. (24). Lo anterior, pudiera estar relacionado con el tamaño de la muestra, por ello, la necesidad de realizar estudios más grandes que permitan confirmar o descartar este hallazgo.

Debemos tener en consideración que los mecanismos de resistencia bacteriana, no se limitan únicamente a la expresión de ciertas enzimas con capacidad para hidrolizar diversos medicamentos, como es el caso de las betalactamasas; además de que existen componentes de la estructura bacteriana conocidos como factores de virulencia, que son capaces de generar respuesta inflamatoria en el hospedero, incluso condicionar la liberación de mediadores inflamatorios y citocinas, los cuales a su vez, inducen una amplia gama de manifestaciones clínicas incluido estado de sepsis y/o choque séptico, sin que existan de por medio mecanismos de resistencia implicados, y por lo tanto, que no justificarían el uso de medicamentos antibióticos de amplio espectro como lo son los carbapenémicos, para el manejo de eventos infecciosos graves.

El desarrollo de procesos infecciosos, no constituye un evento fortuito en la naturaleza y requiere de la unión de diversos factores como son: la cantidad del inóculo bacteriano, el estado inmunológico del hospedero, la integridad de las barreras de defensa naturales y el daño tisular resultante (25).

La capacidad de los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* para generar enfermedad es muy variable condicionando la presencia de eventos de morbimortalidad incluso en individuos inmunocompetentes. El potencial patógeno de estos microorganismos puede explicarse por la presencia de factores de virulencia, dentro de los cuales se encuentran: las adhesinas, los sistemas de secreción y toxinas, adquisición de hierro, lipopolisacáridos y cápsula bacteriana, así como la presencia de plásmidos; los cuales, solos o en conjunto, pueden condicionar y modificar la severidad del proceso infeccioso.

Si bien los lipopolisacáridos no se reconocen como factores de virulencia verdaderos, se sabe que resulta indispensable la presencia de los mismos para activar la cascada inflamatoria, al unirse inicialmente y de manera específica a los receptores tipo "Toll" TLR-4, los cuales a su vez activan una serie de intermediarios que inician la transcripción de una serie de mediadores pro inflamatorios que incluyen citocinas, como el factor de necrosis tisular, las quimocinas y la expresión de receptores del complejo mayor de histocompatibilidad, resultando en una serie de eventos que inician con la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica seguido a su vez por

el desarrollo de manifestaciones de sepsis, choque séptico o falla orgánica múltiple, de acuerdo con lo descrito por Agnese y col., 2002. (26).

Se observó además, que el número de defunciones fue igual para ambos grupos, independientemente del tratamiento antibiótico recibido, mostrando una frecuencia del 7.9% sin que existiera una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p = 0.458$, lo cual difiere nuevamente con lo reportado por Schwaber y col. 2006, (24), Martínez G y col., en 2001, (12) y Ariffin y col., (12) quienes mencionan el alto impacto en morbilidad y mortalidad de cepas aisladas productoras de BLEE.

La administración de antibióticos de amplio espectro no influyó en la evolución final de los pacientes, especialmente el uso de carbapenémicos que fue indicado en un mayor número de casos que tuvieron aislamiento de cepas no productoras de BLEE, apreciándose incluso, que todas las cepas, incluidas las productoras de BLEE, fueron sensibles a cefalosporinas de cuarta generación, lo cual difiere con lo reportado en el estudio realizado por Silva y cols. en 2001 en el CMN Siglo XXI del IMSS, en donde se estudió un total de 31 cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE con patrones de sensibilidad únicamente a carbapenémicos y quinolonas.(21),

Con base en lo observado en nuestro estudio, y en el tamaño de la muestra obtenida, se podría considerar, que la presencia de BLEE no condiciona un incremento en el riesgo de desarrollar eventos infecciosos graves, por lo tanto, es recomendable llevar a cabo una revisión más cuidadosa de los pacientes, para evaluar factores de riesgo potenciales para el desarrollo de infecciones causadas por cepas no productoras de BLEE, que de acuerdo a lo observado en este estudio, se encontraron como las responsables de generar un mayor impacto clínico en sujetos con tratamiento inmunosupresor y con mal pronóstico para el paciente.

La presencia de infecciones por enterobacterias, implica una serie de repercusiones no sólo en el estado general del paciente que la padece, sino, que también modifica la dinámica familiar, y laboral, así mismo condiciona un gran impacto de orden económico para la institución, al generar un mayor consumo de antibióticos e incremento en la estancia hospitalaria.

10. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, la presencia de enterobacterias productoras de BLEE aisladas en hemocultivo no se asoció a características epidemiológicas específicas; tampoco mostraron un impacto clínico mayor sobre pacientes oncológicos, en comparación con las cepas no productoras de BLEE.
2. El uso de medicamentos inmunosupresores mostró una relación estadísticamente significativa con el aislamiento de cepas no productoras de BLEE.
3. De acuerdo a los resultados, *Escherichia coli* fué la enterobacteria que se aisló con mayor frecuencia en pacientes oncológicos con choque séptico, predominando las cepas no productoras de BLEE.
4. El uso de antibióticos previos, la estancia hospitalaria prolongada, y la neutropenia, no incrementan el riesgo de adquirir infección por cepas productoras de BLEE.
4. Con base en los patrones de susceptibilidad observados, consideramos que el uso de cefalosporinas de cuarta generación como parte de la terapia empírica inicial en pacientes oncológicos, continúa siendo válida dentro de nuestra unidad hospitalaria.

11. SUGERENCIAS

Llevar a cabo más estudios que permitan identificar el papel que juegan los factores de virulencia de microorganismos gram negativos en el desarrollo de procesos infecciosos en pacientes oncológicos pediátricos.

12. REFERENCIAS

- 1) Amábile-Cuevas CF. New Antibiotics and New Resistance: In many ways, the fight against antibiotic resistance is already lost; preventing bacterial disease requires thoughtful new approaches. *American Scientist*. 2003; 91:203
- 2) Asensio A, Oliver A, Gonzalez Diego P. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 55-60
- 3) Calderon-Jaimes E, Arredondo-Garcia JL, Aguilar-Ituarte F, Garcia-Roca P. *In vitro* antimicrobial susceptibility in clinical isolates of *Enterococcus* species. *Salud Pública Mex*. 2003; 45:96-101
- 4) Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP et. al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115(8):585-590.
- 5) Cona ET. Condiciones para un buen estudio de susceptibilidad mediante test de difusión en agar. *Rev Chil Infect*. 2002; 19 (Supl. 2): S 77-81
- 6) Fernandez PB. Pharmaceutical perspective on the development of drugs to treated infectious diseases. *ASM News* 1996; 62:21-4
- 7) Giamarellou H. Multidrug Resistance in Gram-Negative Bacteria that Produce Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11(4):1-16
- 8) Harald J van Loon, Menno R Vriens, Ad C. Fluit, Annet Troelstra, Christian van der Werken, Jan Verhoef. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 480-7.
- 9) Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez –Martínez L. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). Extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in spanish. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21:77-8
- 10) Isenberg HD. Essential procedures for clinical microbiology: antimicrobial susceptibility testing. Washington D.C. ASM Press; 1998. p. 205-254
- 11) Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Oh MD, et.al. Bloodstream infections caused by *Enterobacter* species: predictors of 30-day mortality rate and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (6):812-817.
- 12) Martínez G, Alpuche C, Alcantar D, Gayosso C, Danza C, Mijares C, Tinoco J, Santos JI. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a Newborn Intensive

Care Unit by multiresistant extended-spectrum β -lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae*: High impact on mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001; 22:725-728

13) Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, Mulazimoglu L, et.al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamas4es. Clin Infect Dis 2004; 39 (1): 31-37.

14) Paterson JE, Hardin TC Kelly CA, García RC, Jorgensen JH. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Infec Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 455-8.

15) Performance Standards for antimicrobial Susceptibility Testing, Ninth Information Supplement. Jan 2005 Vol. 25 No. 1 Ortho-McNeil. NCCLS

16) Quale JM, Landman D, Bradford PA, et.al. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* infection. Clin Infect Dis 2002; 31: 101-6.

17) Reyes, H, Navarro P, Reyes H. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Antib Inf.1998; 2: 12-19.

18) Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infec Dis 1996; 23: 118-24.

19) Satcher D. Emerging infections: Getting ahead to the curve. Emerging Infect Dis 1995; 1:1-6

20) Saurina G, Quale JM, Manikal VM, Oydna E, Landman D. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemoter 2000; 45: 895-8.

21) Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza U, Velázquez M, Miranda G, Solórzano F, Echaniz G. Outbreak of infection with extended spectrum- lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. Clin Microbiol. 2001; 39:3193-3196

22) Ariffin, H., P. Navaratnam, M. Mohamed, A. Arasu, W. A. Abdullah, C. L. Lee, and L. H. Peng. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. 2000. Int. J. Infect. Dis. 4:21–25.

23). Bradford, P. A. 2001. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin. Microbiol. Rev. 14:933–951,

- 24). Schwaber, Shiri Navon, Keith, et.al. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, Apr. 2006, p. 1257–1262
- 25). Mandell, Douglas y Bennett. Principles and practice of infectious diseases. Ed. Elsevier. 6a ed. Volumen II, 2005 p.p. 2567-2581
- 26). Agnese, Calvano, Hahm, et. Al. Human toll like receptor 4 mutations but no CD 14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram negative infections. *Journal of Infectious Diseases*, 2002; 186 p.p. 1522-1525
- 27). WHO/CDS/CSR. Estrategia Mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. 2001.2