



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

TÉSIS

**ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE PACIENTES CON AISLAMIENTO DE
ENTEROBACTERIAS CON PRODUCCION DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO (BLEE) DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA” DE
MORELIA.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. LUIS DAVID CHORA HERNANDEZ

ASESORES

QFB ELDA GABRIELA VAZQUEZ NARVAEZ

DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RIOS

Morelia, Michoacán. Abril del 2010.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JULIO FERNANDO NOCETTI TIZNADO
DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAÚL LEAL CANTU
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA
PROFESOR DEL CURSO

QFB ELDA GABRIELA VAZQUEZ NARVAEZ
ASESOR DE TESIS

DR. MARIO HUMBERTO CARDIEL RIOS
CO-ASESOR DE TESIS

Dr. LUIS DAVID CHORA HERNÁNDEZ
TESISTA

DEDICATORIA

Joven potro: Tiéndete a fondo en tu carrera, aunque apenas se te dé para comer. Pues si llegas sin valor a la gloria, y adquieres estilo para trocearlo fraudulentamente por pingüe ferraje, te salvará el haberte dado un día todo entero por un puñado de pasto.

Horacio Quiroga

A dios:

Porque estoy muy agradecido por la vida y la misión que me ha tocado realizar y sin su gracia nada podría ser así.

A mis padres:

Por su educación y formación humanista e integral en todos los aspectos de mi vida. Por su interminable apoyo siempre y en cada momento de mi vida, no importando las dificultades nunca me negaron su apoyo y empeño.

A mis hermanos:

Porque sé que siempre están conmigo. Ani me ayuda y cuida desde donde esta, además me dio impulso importante a la atención de los enfermos. A Bruno, que nunca me niega ayuda cuando se la solicitó su amistad y consejos en momentos difíciles.

A Erika Anel:

Por su apoyo y comprensión en una carrera demandante y exigente no importando sacrificar su propia felicidad, antes que todo una amiga.

A mis maestros:

Estoy eternamente agradecido por continuar mi formación en todos los aspectos de la integridad del Médico: humanismo, ciencia, cultura y ayudarme a ser mejor persona.

A mi familia, amigos, compañeros y los que ya no están:

Les agradezco su confianza, amistad, apoyo, comprensión y siempre estar disponibles en los momentos más difíciles, con esa seguridad que te da el sentirte arropado y nunca solo. Todos los consejos y enseñanzas. Gracias.

CONTENIDO

- PROBLEMAS Y ANTECEDENTES..... Página 5.
- JUSTIFICACION Y OBJETIVOS..... Página 8.
- METODOLOGIA..... Página 10.
- RESULTADOS..... Página 18.
- CONCLUSIONES..... Página 29.
- DISCUSION..... Página 30.
- BIBLIOGRAFIA..... Página 31.

**ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE PACIENTES CON AISLAMIENTO DE
ENTEROBACTERIAS CON PRODUCCION DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO (BLEE) DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA” DE
MORELIA.**

PROBLEMA Y ANTECEDENTES

Las B-lactamasas, son la principal defensa de bacterias gram negativas para antibióticos B-lactámicos. Son enzimas con varios componentes estructurales con capacidad de inactivar antibióticos B-lactámicos por hidrólisis y convertirlos en compuestos inactivos. Un grupo de estas enzimas son conocidas como B-lactamasas de espectro extendido (BLEE), con capacidad de hidrolizar y causar resistencia aún a antibióticos B-lactámicos recientes. La característica fenotípica principal es la capacidad de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro (3ª generación ejem: ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, pero no las cefamicinas: cefoxitina y cefotetan) y monobactams (aztreonam). La otra característica fenotípica es que son inhibidas por inhibidores de B-lactamasas (ej: ácido clavulánico, tazobactam) y no tienen actividad sobre carbapenemicos (ej: imipenem, meropenem).

Las enzimas pueden clasificarse sobre la base de su estructura 1ª en 4 clases moleculares según el esquema de Ambler (1) (A a la D), o sobre la base del espectro del sustrato y respuesta a inhibidores en un largo número de grupos funcionales, sistema de clasificación de Bush-Jacoby-Mederos (2). La Clase A y Clase C de beta lactamasas son las más comunes y tienen residuos de

serina en su sitio activo, similar a la clase D de beta-lactamasas. Clase B corresponde a metalo-betalactamasas. (3).

La mayoría de B-lactamasas de espectro extendido se dividen en 3 grupos: TEM (clase A), SHV(clase A) y CTX-M (clase A). También se han reportado B-lactamasas de espectro extendido tipo OXA (Clase D), predominantemente en *P. aeruginosa* de aislamientos en Turquía y Francia (4,5). Estas últimas son resistentes a la inhibición por ácido clavulánico.

Klebsiella pneumoniae y *Escherichia coli* permanecen como los organismos mayormente productores de Beta lactamasas de espectro extendido, aunque estas enzimas se han identificado en otros miembros de la familia enterobacteriacea y no fermentadores (6).

Su importancia clínica radica en que son causantes de falla clínica terapéutica con cefalosporinas de amplio espectro y se asocian a aumento en la mortalidad principalmente en infecciones graves, cuando no se proporciona el tratamiento adecuado. Además tienen implicaciones importantes por reportes de brotes de microorganismos multi-resistentes así como en control de infección nosocomial. Se documentó que la administración de Carbapenem sólo o en combinación con otros antibióticos se asocia a disminución de la mortalidad en comparación con otros antibióticos no carbapenémicos (7,8). El uso de Cefalosporinas oximino-β-lactámicos en infecciones severas, aún con susceptibilidad in vitro, tienen falla terapéutica alta (24).

Organismos productores de enzimas CTX-M se han vuelto la más prevalente de las Beta-lactamasas de espectro extendido descritas en los últimos 5 años, particularmente en ciudades Europeas y de Sudamérica (9). Las enzimas CTX-M no están limitadas únicamente a infecciones

nosocomiales. *E. coli* es frecuentemente responsable de producir B-lactamasas CTX-M y parece un verdadero patógeno productor de BLEE adquirido en la comunidad.

Existen diversos reportes en cuanto al aislamiento de enterobacterias con este fenotipo. Con reporte inicial en Europa (10), los reportes de estos aislamientos se han extendido en el mundo. En 1990 en Francia 25-35% de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* eran productores de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) (11). Primeros reportes de estos aislamientos en Estados Unidos datan de 1988 (12). También tanto en Sudamérica como en América latina y el Caribe hay reportes de organismos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (13,14,15,16).

En México Silva y col. han sido los pioneros en el análisis de este tipo de resistencia bacteriana y han descrito que en un análisis de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp* resistentes a cefalosporinas de espectro extendido predominan BLEE de tipo SHV particularmente SHV-5 y adicionalmente describieron una nueva BLEE denominada TLA-1 (17, 18) que hasta el momento sólo ha sido descrita en México.

En México, la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana coordinada por los Drs. Sifuentes, Tinoco y Donís, que agrupa a 15 centros del país, ha demostrado un incremento en la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* de origen nosocomial a cefalosporinas de tercera generación, como ceftazidima siendo hasta de casi el poco más del 45% en los datos del 2001(19).

Los métodos de detección por laboratorio de organismos BLEE se puede dividir en 2 grupos: métodos fenotípicos, que utilizan técnicas no moleculares que detectan la habilidad de las enzimas BLEE para hidrolizar diferentes cefalosporinas y métodos genotípicos, que utilizan técnicas moleculares para detectar los genes responsables de la producción de BLEE.

Los métodos fenotípicos son los más utilizados debido a la sencillez para su realización, pero no permiten distinguir entre las enzimas específicas responsables de la producción de BLEE (tipos SHV, TEM y CTX-M).

Existen factores de riesgo asociados con el aislamiento de estos microorganismos entre los que se incluyen: estancia prolongada en hospital y UCI, severidad de la enfermedad, uso de líneas centrales, catéter urinario, asistencia ventilatoria, hemodiálisis, cirugía urgente abdominal, uso de gastrostomía o yeyunostomía, colonización intestinal, administración previa de antibiótico B-lactámico ó de cualquier antibiótico(8,9,10,11).

Numerosos estudios han documentado que las infecciones con bacterias BLEE, tienden a tener mayor mortalidad, más estancia hospitalaria, mayor gasto económico y menores tasas de respuesta clínica y microbiológica (7,25,26).

Existen escasos reportes previos de estos aislamientos en un medio como el nuestro ni tampoco de aislamientos y de las características de estos aislamientos. Por tal razón un pregunta importante es ver la frecuencia de este problema en nuestro medio y sus implicaciones clínicas.

JUSTIFICACION

El presente estudio consiste en documentar en un hospital de 2º nivel de atención como el nuestro la prevalencia de estos aislamientos que conllevan un problema de salud pública por la alta resistencia a antimicrobianos así como la importancia clínica que tiene debido al riesgo de fracaso terapéutico en tratamientos empíricos de infecciones severas.

También revisar las características de los pacientes en los cuales se realizó el aislamiento, tipo de cultivo, sospecha de infección, sitio de hospitalización.

Dar información sobre la importancia que tiene la correcta elección de terapias empíricas en infecciones severas, toma de cultivos e identificación de factores de riesgo para estos aislamientos.

De la información obtenida se hará partícipe al clínico y personal de salud encargado directamente del cuidado de pacientes con infecciones por este tipo de bacterias.

Permitir el diseño de nuevos estudios que puedan identificar causalidad y mediante una intervención influir en resultados finales con los ya conocidos.

OBJETIVOS

General:

Conocer la prevalencia de aislamientos de enterobacterias con fenotipo productor de beta lactamasas de espectro extendido en un hospital de 2º nivel de atención así como los factores de riesgo de estos pacientes asociados con el aislamiento, que permitan en un futuro desarrollar intervenciones que disminuyan esta frecuencia.

Específicos:

- . Conocer la prevalencia de aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* con fenotipo productor de beta lactamasas de espectro extendido en un hospital de 2º nivel de atención.
- . Conocer las características de los pacientes, sitio de aislamiento, tratamientos previos.
- . Permitir mediante la obtención de información la creación de nuevas propuestas que permiten realizar intervenciones efectivas para disminuir la prevalencia.

HIPOTESIS

La prevalencia de Enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido en el Hospital “Dr. Miguel Silva” se desconoce y tiene implicaciones clínicas importantes.

METODOLOGIA

DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Se trata de un estudio observacional descriptivo de casos y controles en el cual se documentó 19 meses de función del equipo automatizado Vitek para búsqueda de enterobacterias (específicamente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*) con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido, mediante determinación fenotípica automatizada, que comprende de Septiembre del 2008 a Marzo del 2010.

Universo o población.

Todos los pacientes hospitalizados en los diferentes servicios con presencia de infección con toma de cultivos y aislamiento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, en un hospital de 2º nivel de atención, en este caso Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Muestra.

Pacientes hospitalizados con datos clínicos y signos de infección que en cultivos realizados tengan aislamiento de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) que en el sistema automatizado de sensibilidad a antimicrobianos tengan fenotipo BLEE (beta-lactamasas de espectro extendido).

Grupo control.

Pacientes hospitalizados con datos clínicos y signos de infección que en cultivos realizados tengan aislamiento de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) que en el sistema automatizado de sensibilidad a antimicrobianos no tengan fenotipo BLEE (beta-lactamasas de espectro extendido).

Diseño experimental.

Estudio observacional analítico de casos y controles.

Grupo de tratamiento.

Todos los pacientes hospitalizados en los diferentes servicios en un hospital de 2º nivel de atención, en este caso Hospital General “Dr. Miguel Silva”, con presencia o datos de infección con toma de cultivos y aislamiento de enterobacterias,

Criterios de inclusión.

Todos los pacientes hospitalizados con datos clínicos y signos de infección que en cultivos realizados tengan aislamiento de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*)

Criterios de exclusión.

- . Pacientes con información incompleta que no se puedan recabar los datos.
- . Pacientes hospitalizados con datos clínicos y signos de infección que en cultivos realizados no tengan aislamiento de enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*).
- . Pacientes de consulta externa.

Criterios de eliminación.

Pacientes que hayan sido seleccionados y se pierda su seguimiento y no se puedan recolectar datos. Extravió ó pérdida de expediente clínico. Pacientes en los cuales el resultado del cultivo se considere contaminación o colonización.

Procedimientos.

Se revisaron las bitácoras y registro de cultivos del Laboratorio de Microbiología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de todos los pacientes con sospecha de infección en los servicios de hospitalización. Mediante crecimiento en medios de cultivo especializados y posteriormente utilizado equipo automatizado para determinación de sensibilidad a antimicrobianos se procedió a identificar aquellos aislamientos de enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) que tuvieran resistencia a cefalosporinas de 3ª generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima) y monobactámicos (aztreonam) que sean sensibles al uso de inhibidores de betalactamasas (tazobactam, clavulanato) y a carbapenémicos (Meropenem, imipenem) que correspondía a fenotipo productor de beta lactamasas de espectro extendido.

Posteriormente se registraron de la fuente del aislamiento y del expediente clínico del paciente las ya mencionadas variables.

Unidades de observación.

Fueron las libretas de cultivos del Laboratorio de Microbiología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de donde se tomaran los resultados de los cultivos positivos para incluir en el estudio. Así mismo la libreta de registro de ingreso de la muestra al laboratorio de donde se tomó el nombre del paciente. Con estos datos se buscó la fecha de toma de la muestra y el lugar de internamiento del paciente para posteriormente buscar el expediente clínico del archivo clínico para la extracción de la información.

Variables de estudio.

- Tiempo de estancia hospitalaria.
- Estancia previa en UTI.
- Presencia de catéter venoso central ó línea arterial.
- Cirugía abdominal de emergencia.
- Presencia de tubo de gastrostomía o yeyunostomía.
- Peso bajo al nacer en el caso de neonatos.
- Administración previa de antibióticos.
- Residencia o estancia previa en unidad de cuidados asistenciales (asilo, etc.)
- Presencia de sonda urinaria.
- Asistencia ventilatoria.
- Hemodiálisis como terapia de sustitución renal.
- Sitio del aislamiento.
- Realización de curaciones diarias.
- Servicio donde se realiza el aislamiento.
-

Definición de criterios y variables:

A) Edad (años): Se define como el número de años del paciente, en el caso de neonatos se asigno como 1 a la edad.

B) Sexo: Se define como sexo el género del paciente, masculino o femenino.

C) Comorbilidad: Se define como cualquier otro diagnóstico diferente al de ingreso en el paciente hospitalizado.

E) Estancia hospitalaria: Se define como el número de días de hospitalización al momento del aislamiento.

F) Estancia en la unidad de terapia intensiva: Se define como aquellos pacientes que durante su internamiento actual estuvieron en algún momento en la unidad de terapia intensiva.

G) Catéter intravascular: Presencia de cualquier dispositivo intravascular en el paciente pudiendo ser catéter venoso central, línea arterial durante el internamiento.

H) Cirugía abdominal de emergencia: Se define como aquel procedimiento quirúrgico que se realizó en las primeras 24 hrs. de ingreso procedente del servicio de Urgencias Generales.

I) Dispositivo para alimentación: Presencia en el paciente de dispositivo de gastrostomía ó yeyunostomía.

J) Bajo peso al nacer: Se define como aquél recién nacido que pesó al momento del nacimiento < 2,500 gramos.

K) Uso previo de antibióticos: Uso previo de antibióticos antes del internamiento actual.

L) Estancia previa en unidad de cuidados asistenciales: Se define como estancia previa en unidad de cuidados asistenciales como asilo ó de cuidados de ancianos.

M) Sonda Foley: Presencia de sonda urinaria en el paciente durante este internamiento.

N) Ventilación mecánica: Se define como aquel paciente con asistencia ventilatoria en este internamiento.

S) Hemodiálisis: Se define como aquel paciente que sea sometido a procedimiento de hemodiálisis de manera cotidiana o durante el internamiento.

O) Sitio de aislamiento: Se define como el sitio de aislamiento del cultivo realizado pudiendo ser de líquido corporal, secreción o dispositivo invasivo.

P) Curación: Se define como aquel paciente que dentro de su atención presentó 10 más heridas que requirieron curación de diaria.

Q) Servicio del aislamiento: Se define como el servicio en el cual se realizó el aislamiento.

Unidades de medida y escalas de clasificación

. Tiempo de estancia: Días.

. Edad: Años.

Métodos y Técnicas de recolección de la información.

Al tener un aislamiento que incluya *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ó *Klebsiella oxytoca* con fenotipo productor de B-lactamasas de espectro extendido en los criterios de ingreso, se procedió a recolectar la información del paciente mediante expediente clínico. Se recabó información de aproximadamente un período de 19 meses puesto que el equipo automatizado se encontró en función de manera intermitente en algunos momentos, aunado al extravío de muchos expedientes clínicos.

Plan de recuento y tabulación de la información.

Se obtuvo información bacteriológica de las libretas de registro del Laboratorio de Microbiología. Se tuvo especial cuidado de confirmar con la química responsable de esta sección todos los diagnósticos bacteriológicos anotados. Del expediente clínico se tomó la información relevante en relación a datos demográficos, clínicos, terapéuticos, estancia hospitalaria. Todos estos datos se codificaron en un programa de captura electrónica en hoja de Excel y se elaboró una página en Word con los códigos de captura.

Plan de análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva para evaluar frecuencias y medidas de tendencia central. Se compararon los datos demográficos, clínicos y terapéuticos entre los pacientes quienes tuvieron bacterias del estudio contra los que no lo tuvieron por medio de chi cuadrada para variables dicotómicas y por medio de U de Mann-Whitney o prueba t de Student para variables continuas. Se considerara significativo un valor de $p < 0.05$. No se hará ajuste para comparaciones múltiples. Se utilizará el programa estadístico SPSS-PC para Windows.

Plan de presentación de la información.

Se elaboraron tablas que describen las características basales entre ambos grupos y tablas que presenten las principales diferencias en variables demográficas, clínicas y terapéuticas. La información que se generó se presentará localmente en una sesión general del Hospital, además en una sesión especial con los servicios involucrados en la atención de estos pacientes (laboratorio clínico, laboratorio de Microbiología, Medicina Interna, Microbiología, Terapia Intensiva).

Posteriormente se buscará la difusión regional en el Congreso Mexicano capítulo Michoacán de Medicina Interna, Congreso estatal de Químicos Clínicos y finalmente en una Congreso Nacional para su difusión a grupos interesados.

Consideraciones éticas y prevención de riesgos.

La información respecto a los pacientes es confidencial y se tomó registro únicamente de sus datos dentro del expediente clínico. Al no ser un protocolo experimental no se pone en riesgo al paciente.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se da el recuento del total de aislamientos perteneciente al grupo experimental y grupo control, así como el género y especie con mayor aislamiento. Siendo *Escherichia coli* la bacteria con mayor número de aislamientos. Además de un total de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido del 57% (BLEE).

Tabla 1 Microorganismo aislado género y especie

Recuento		Grupo		Total
		BLEE	No BLEE	
Microorganismo aislado	<i>Escherichia coli</i>	53	29	82
género y especie	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	9	11
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	5	7
Total		57	43	100

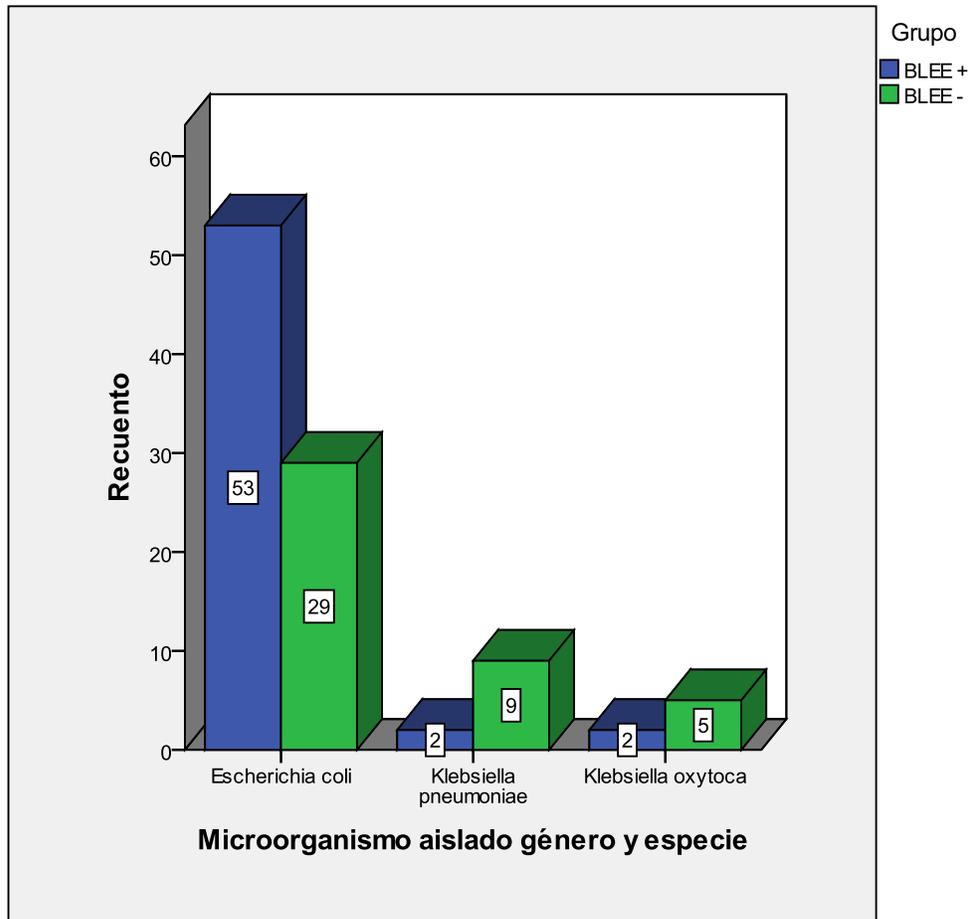


Figura 1 gráfico de barras de todos los aislamientos con género, especie y que grupo del estudio correspondió.

La Tabla 2 hace un resumen de los resultados encontrados en el presente estudio de los factores de riesgo asociados a estos aislamientos que se consideraron en un inicio, la exposición de los casos y controles así como la razón de momios y su significancia estadística.

FACTOR DE RIESGO	EXP	BLEE +	BLEE -	RM; IC 95%	X ²	SIGNIFICANCIA
Estancia previa en UTI	SI	8	6	1.007 (.3223-.152)	.000	.991
	NO	49	37			
Catéter intravenoso	SI	22	11	1.829 (.768-4.356)	1.878	.171
	NO	35	32			
Cirugía abdominal de urgencia	SI	9	5	1.425 (.441-4.606)	.353	.553
	NO	48	38			
Uso previo de antibióticos	SI	55	31	10.645 (2.236-50.675)	12.118	.000*
	NO	2	12			

Sonda Foley	SI	49	25	4.410 (1.685-11.542)	9.863	.002*
	NO	8	18			
Ventilación mecánica	SI	11	5	1.817 (.581-5.689)	1.073	.300
	NO	46	38			
Hemodiálisis	SI	3	1	2.333 (.234-23.246)	.551	.458
	NO	54	42			
Curación	SI	41	23	2.228 (.969-5.122)	3.618	.057
	NO	16	20			

Tabla 2: Razón de momios y la significancia estadística de los factores de riesgo.

*** Significancia estadística.**

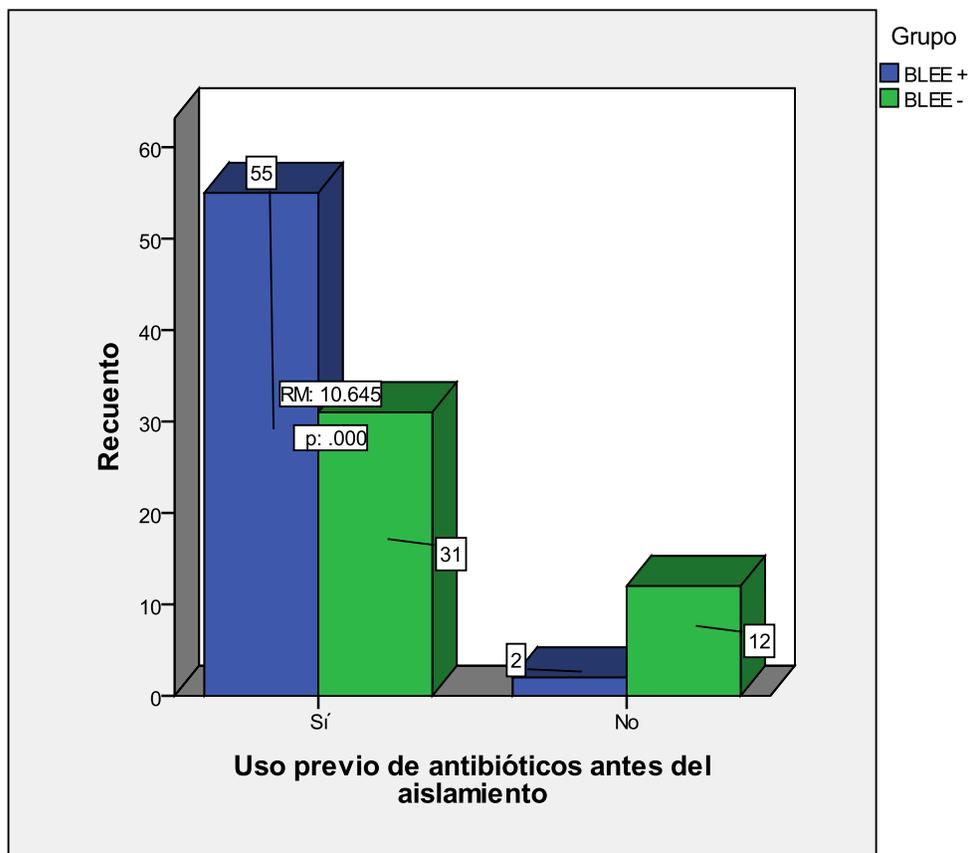


Figura 2: Gráfico de barras del porcentaje de Uso previo de antibióticos. Resultado con significancia estadística.

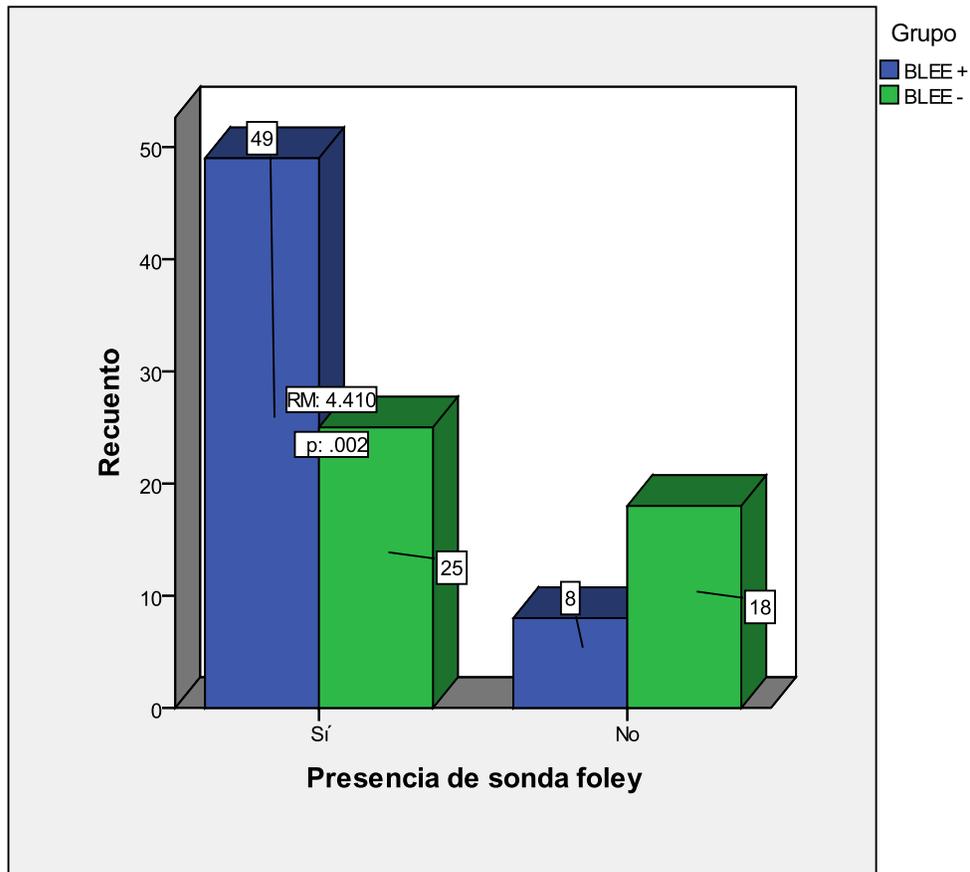


Figura 3: Gráfico de barras de la presencia de sonda Foley. Resultado con significancia estadística.

En relación a las comorbilidades que se estudiaron, la Tabla 3 resume los hallazgos de todos los casos y controles:

COMORBILIDAD	EXP	BLEE +	BLEE -	RM; IC 95%	X ²	SIGNIFICANCIA
Diabetes mellitus tipo 2	SI	16	6	1.839; (.614-5.512)	1.200	.273
	NO	29	20			
Malignidad	SI	1	3	.230; (.022-2.372)	1.759	.185
	NO	29	20			
Obesidad	SI	2	3	.460; (.070-3.006)	.683	.409
	NO	29	20			
Insuficiencia renal crónica	SI	5	2	1.724; (.304-9.783)	.385	.535
	NO	29	20			

VIH/SIDA	SI	0	3			
	NO	29	20			
Enfermedad reumática	SI	1	1	.690; (.041-11.684)	.067	.796
	NO	29	20			
Prematuro	SI	2	3	.460; (.070-3.006)	.683	.409
	NO	29	20			
Enfermedad hepática	SI	1	2	.345; (.029-4.065)	.774	.379
	NO	29	20			

Tabla 3: Recuento de todas las comorbilidades estudiadas, así como la razón de momios y significancia estadística la cual en ningún caso fue significativa.

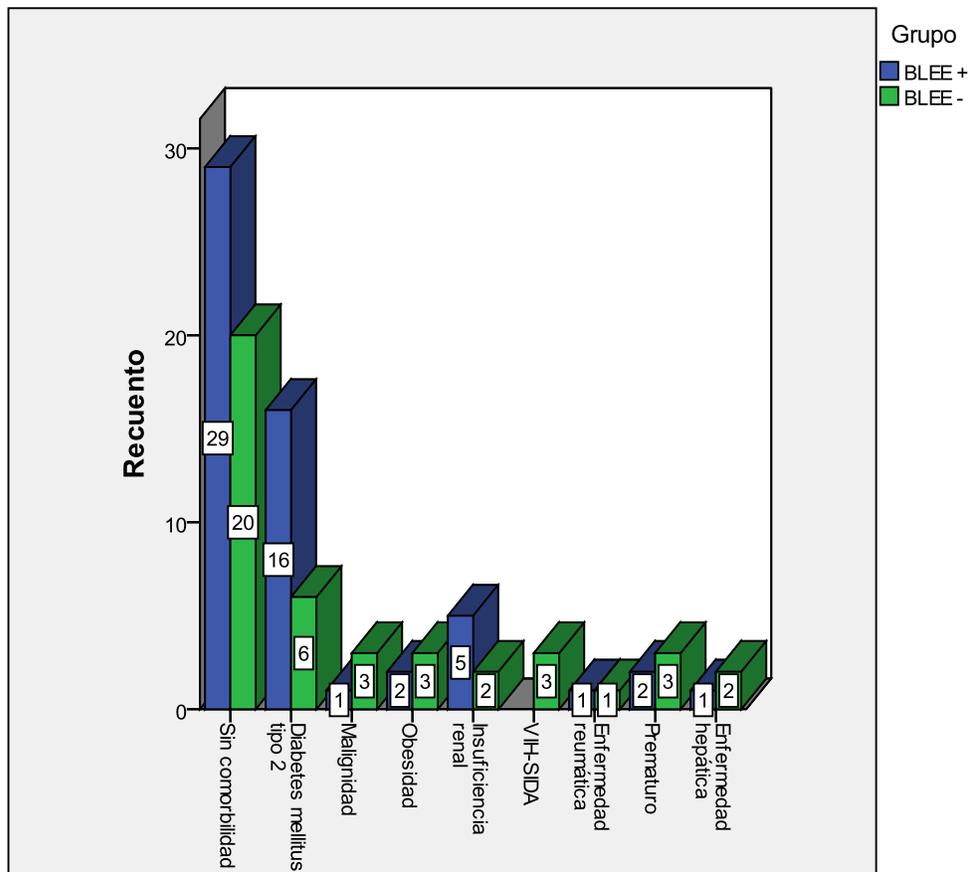


Figura 4: Gráfico de barras con los porcentajes de aislamientos del grupo BLEE + y BLEE - así como comorbilidades.

	Frecuencia	Porcentaje
Sin comorbilidad	49	49.0
Diabetes mellitus tipo 2	22	22.0
Malignidad	4	4.0
Obesidad	5	5.0
Insuficiencia renal	7	7.0
VIH-SIDA	3	3.0
Enfermedad reumática	2	2.0
Prematuro	5	5.0
Enfermedad hepática	3	3.0
Total	100	100.0

Tabla 4: Frecuencia y porcentaje de pacientes sin comorbilidad y comorbilidad.

En relación a los neonatos que se incluyeron en el estudio, se tomo en cuenta el factor de riesgo de bajo peso al nacer <2,500 gramos al momento del nacimiento, realizándose el procesamiento de datos de manera particular.

	EXP	BLEE +	BLEE -	RM; IC 95%	X ²	SIGNIFICANCIA
BAJO PESO AL NACER <2,500 gr	SI	2	3	1.333; (.067-26.618)	.036	.850
	NO	1	2			

Tabla 5: Razón de momios y significancia estadística del factor de riesgo bajo peso al nacer.

Se decidió realizar una asociación entre variables con presencia mutua frecuente y el riesgo de que asociadas conlleven mayor probabilidad de presentar un aislamiento del grupo experimental con los siguientes resultados:

Tabla 6 Presencia de catéter intravascular * Requerimiento de ventilación mecánica en el internamiento *

Recuento

Grupo			Requerimiento de ventilación mecánica en el internamiento		Total
			Sí	No	
BLEE +	Presencia de catéter intravascular	Sí	9	13	22
		No	2	33	35
	Total		11	46	57
BLEE -	Presencia de catéter intravascular	Sí	3	8	11
		No	2	30	32
	Total		5	38	43

ASOCIACION VENTILACION MECANICA/CATETER INTRAVASCULAR	RM; IC 95%	χ^2	SIGNIFICANCIA
Grupo Experimental	11.423; (2.169-60.147)	10.744	.001*

Tabla 7: Razón de momios y significancia estadística de la asociación de variables.

* Significancia estadística.

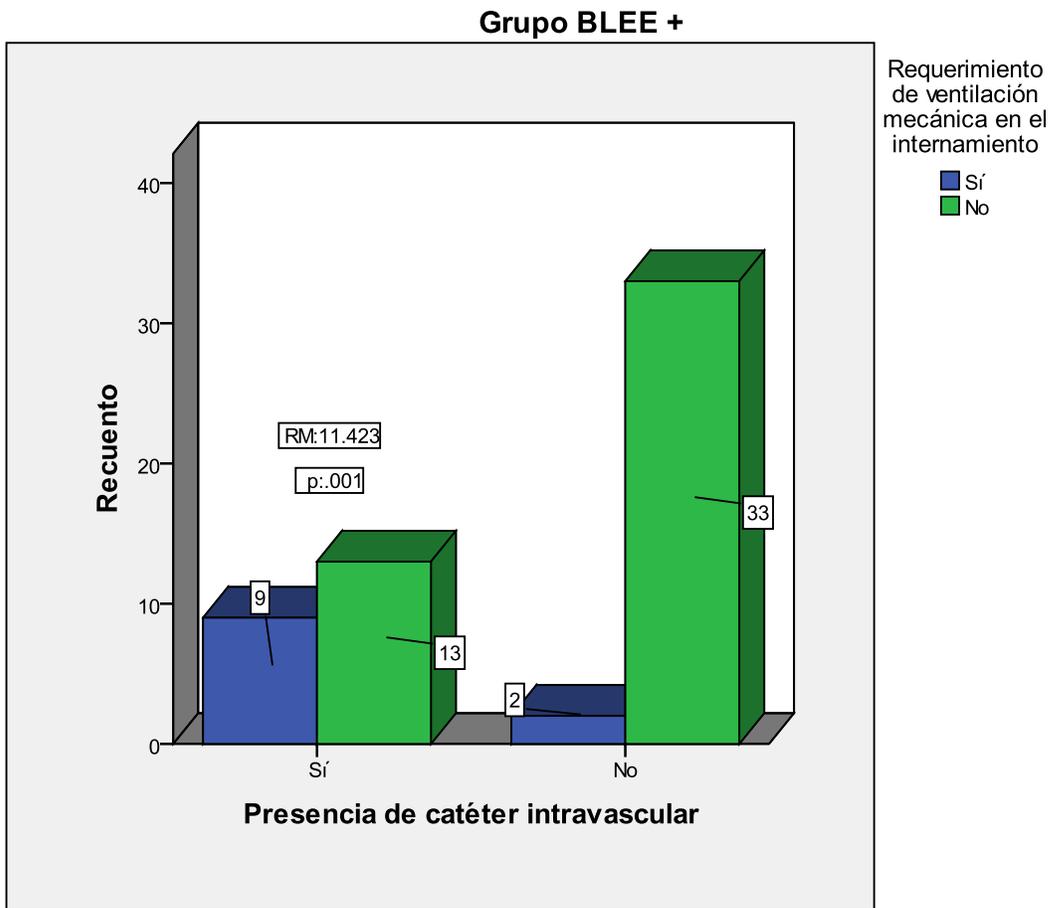
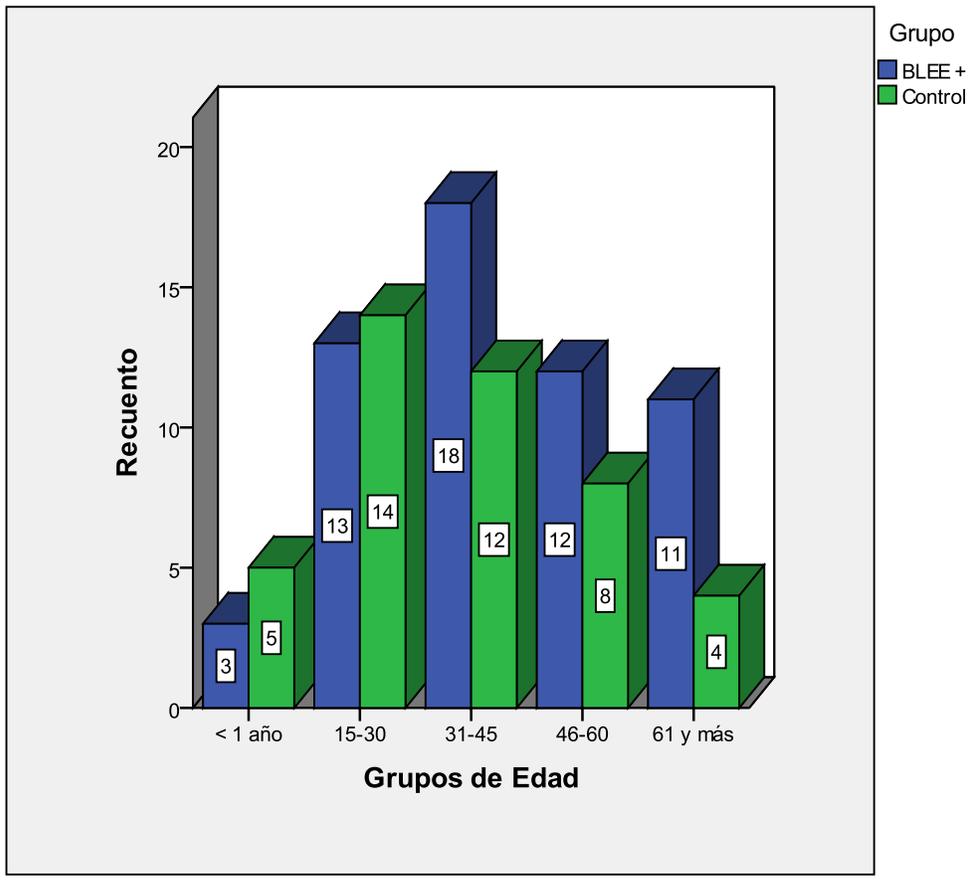


Figura 5: Gráfico de barras de la asociación de variables de catéter intravascular y requerimiento de ventilación mecánica.



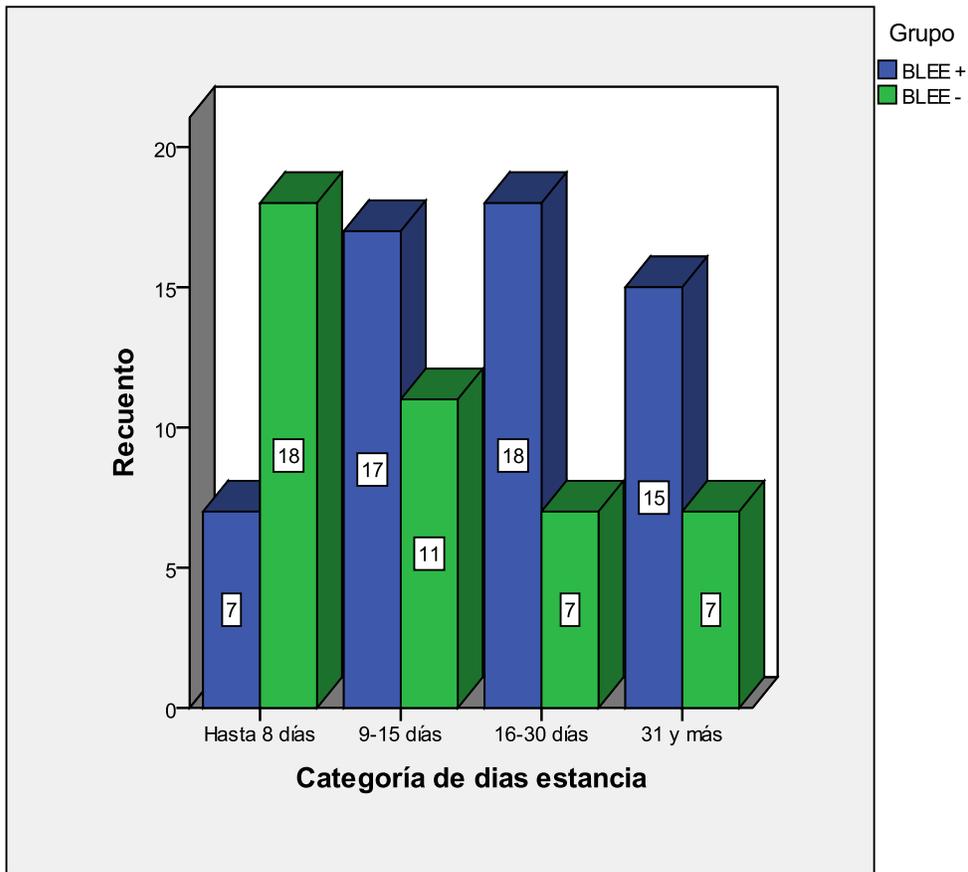


Figura 6 y 7: Gráficas que esquematizan los grupos de edad y el tipo de aislamiento asociado, así como las categorías de días de estancia y tipo de aislamiento.

En relación al servicio de aislamiento así como la muestra de la cual se proceso el cultivo se resume en las siguientes gráficas:

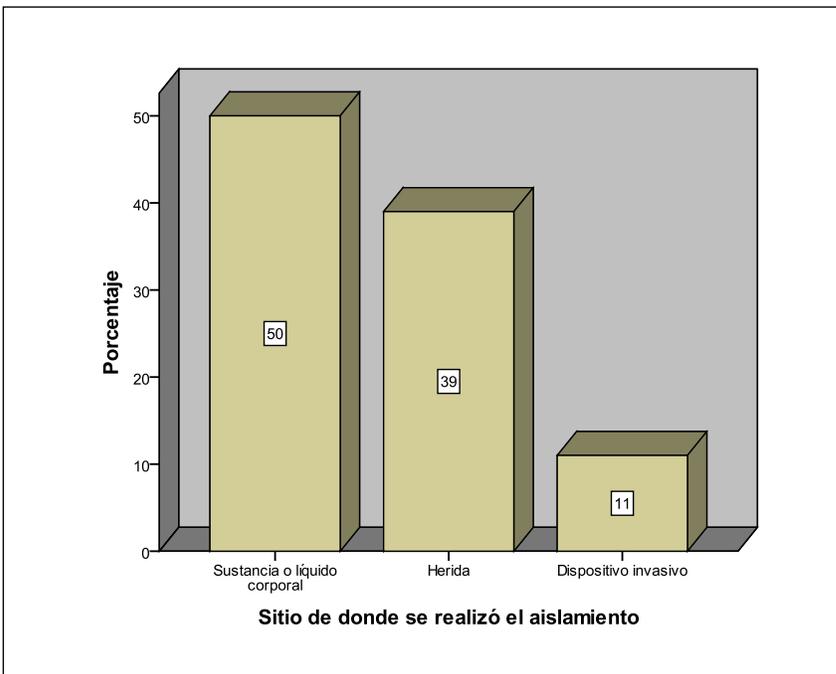
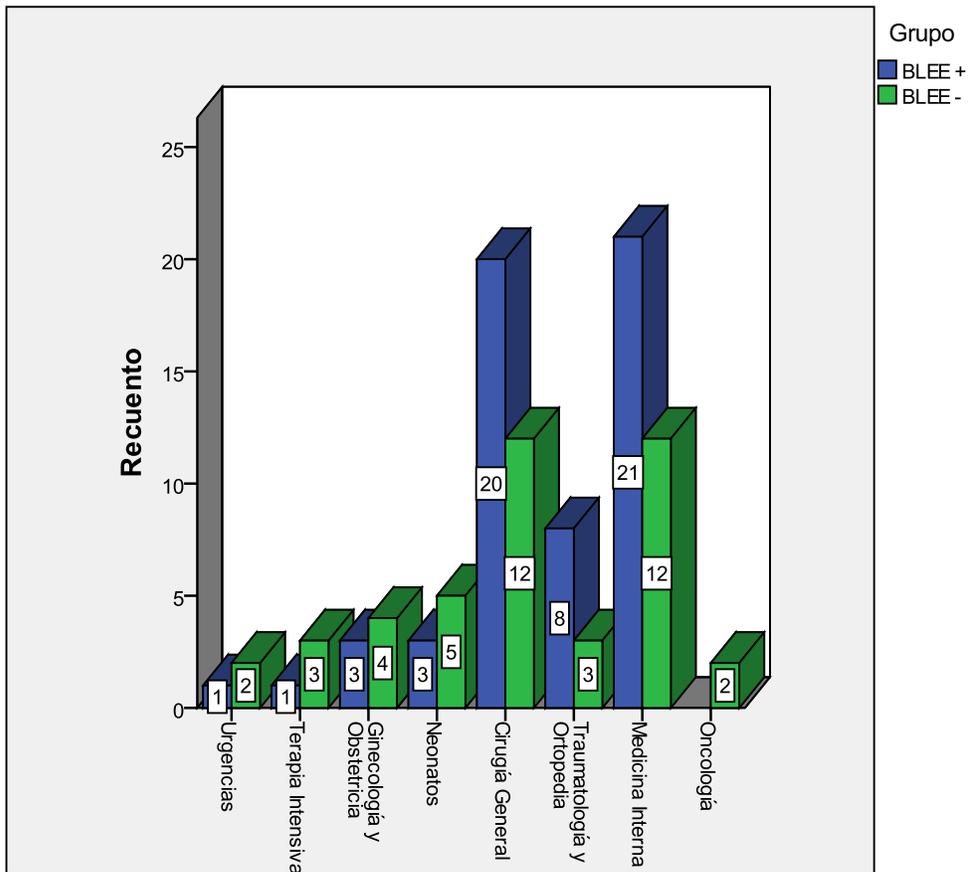


Figura 8 y 9: Gráfico de porcentajes de aislamientos de los 2 grupos experimentales en cada servicio y porcentaje del tipo de muestra de la cual se realizaron los aislamientos.

CONCLUSIONES

Se dieron seguimiento a un total de 100 aislamientos. De estos la prevalencia de aislamientos de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido fue del 57%.

En relación al cálculo del riesgo relativo estimado o razón de momios la significancia estadística se alcanzó en relación a los factores de riesgo de uso previo de antibióticos y presencia de sonda Foley, siendo de 10.645 con intervalos de confianza de 2.236-50.675 y de 4.410 con intervalos de confianza de 1.685-11.542 respectivamente, para aislamientos de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido.

Al asociarse variables que se encuentran muy frecuentemente relacionadas se encontró una razón de momios de 11.423 con intervalos de confianza de 2.169-60.147 para las variables de catéter intravascular y ventilación mecánica asociadas.

Ninguna de las comorbilidades estudiadas demostró significancia estadística para mayor riesgo de aislamiento de este tipo de bacterias.

El mayor porcentaje de aislamientos del grupo experimental se llevo a partir del 9º día de estancia hospitalaria. La bacteria más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli* y los líquidos corporales fueron la muestra en que predominó el cultivo con 50%.

DISCUSION

El presente trabajo es el 1º que se realiza de este tipo en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, la prevalencia reportada al final del 57% de estos aislamientos corresponde a una cantidad mayor de lo que se tiene registrado en la literatura internacional además de estadísticas nacionales. Esta cifra tiene implicaciones clínicas y microbiológicas importantes pues como ya se comentó previamente este tipo de aislamientos se asocian a mayor morbilidad, costo y tiempo de estancia hospitalaria. Además es un indicador más de la alta resistencia a antimicrobianos existente en nuestro medio, que al menos para el hospital funciona como centro de referencia de hospitales de 2º nivel de atención y centros de atención primaria. Los aislamientos en cuanto a etiología se comparan con algunos de los estudios de etiología de infección nosocomiales en México (19,20).

Los resultados en relación a la prevalencia reportada *K. pneumoniae* productora de beta-lactamasas de espectro extendido nosocomial, en este estudio fue del 2% y difiere a la prevalencia reportada del 45% en América Latina reportada en el programa de vigilancia de resistencia antimicrobiana SENTRY y menor a lo reportado en la Red Nacional de Resistencia Antimicrobiana de vigilancia mayor del 45% (20).

En relación a los factores de riesgo que se investigaron y que se han asociado a estos aislamientos por reportes de otros estudios similares internacionales, los 2 únicos que tuvieron significancia estadística por sí solos fueron el uso previo de antibióticos así como presencia de sonda Foley en el tipo de población presente en el hospital. Factores de riesgo relacionados asociados a mayor riesgo con significancia estadística fueron el requerimiento de ventilación mecánica y presencia de catéter intravascular.

En el caso de las comorbilidades estudiadas ninguna tuvo significancia estadística para mayor riesgo de asociarse a estos aislamientos.

En relación a los servicios donde se realizaron los aislamientos, el mayor porcentaje se realizó en Medicina Interna y Cirugía General, sin embargo esto puede ser consecuencia de mayor toma de cultivos en estos servicios y reporte final.

Aunque no fue uno de los puntos primarios del presente estudio si se puede considerar a futuro realizar estudio completo de costos y desenlaces fatales para totalmente documentar la importancia de este tipo aislamientos en población hospitalizada. Así como también encontrar las estrategias para ver la prevalencia en la comunidad que tiene implicación clínica respecto a las terapias antimicrobianas empíricas utilizadas.

Siguiendo los resultados se concluye que la decisión de terapia antimicrobiana se debe corroborar mediante el cultivo adecuado de la muestra sospechosa y la elección del antimicrobiano empírico se individualiza tomando en cuenta estado general del paciente, riesgo de complicación y factores de riesgo para estos aislamientos de los cuales se pudo documentar algunos con significancia estadística importante.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Amble, R. P., A. F. Coulson, J. M. Frere, J. M. Ghusen, B. Joris, M. Forsman, R. C. Levesque, G. Tiraby , and S.G. Waley. 1991. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J.* 276: 269-270.

- 2) Bush, K., G. A. A. Jacoby, and A.A. Medeiros. 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:1211-1233.
- 3) Jacoby GA., Muñoz LS. The new B-lactamases. *New England Journal of Medicine.* 2005;352:380-91.
- 4) Bradord PA. Extended-spectrum B-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:933-51.
- 5) Naas T, Nordmann P. OXA-type B-lactamases. *Curr Pharm Des* 1999;5:865-79.
- 6) Pitout JDD., Laupland KB. Extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet infectious diseases* 2008; 8: 159-66.
- 7) Paterson, DL, Ko, WC, Von Gottberg, A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31.
- 8) Endimiani, A, Luzzaro, F, Perilli, M, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 2004; 38:243.

- 9) Bonnet R. Growing group of extended-spectrum B-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1-14.
- 10) Knothe, H., P. Shah, V. Krcmery, M. Antal, and S. Mitsuhashi. 1983. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11:315-317.
- 11) Marty, L., and V. Jarlier. 1998. Surveillance of multiresistant bacteria: justification, role of the laboratory, indicators, and recent French data. *Pathol. Biol. (Paris)* 46:217–226.
- 12) Jacoby, G. A., A. A. Medeiros, T. F. O'Brien, M. E. Pinto, and H. Jiang. 1988. Broad spectrum, transmissible beta-lactamases. *N. Engl. J. Med.* 319: 723–724.
- 13) Cherian, B. P., N. Singh, W. Charles, and P. Prabhakar. 1999. Extendedspectrum beta-lactamase-producing *Salmonella enteritidis* in Trinidad and Tobago. *Emerg. Infect. Dis.* 5:181–182.
- 14) Diekema, D. J., M. A. Pfaller, R. N. Jones, G. V. Doern, P. L. Winokur, A. C. Gales, H. S. Sader, K. Kugler, and M. Beach. 1999. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin. Infect. Dis.* 29:595–607.

15) Goldstein, F. W., Y. Pean, and J. Gertner. 1995. Resistance to ceftriaxone and other beta-lactams in bacteria isolated in the community. The Vigil'Roc Study Group. *Antimicrob. Agents Chemother.* **39**:2516–2519.

16) Mangeney N, Niel P, Paul G, et al. A 5-year epidemiological study of extended spectrum *b*-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in a medium- and longstay neurological unit. *J Appl Microbiol* 2000; 88:504-11.

19) Aranque M, Nieves B, Lauretti L, Rossolini GM. Molecular basis of extended spectrum beta-lactamase production in nosocomial isolates of *Klebsiella pneumoniae* from M inverted question Markerida, Venezuela. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:37-42.

20) Silva J, Aguilar C, Becerra Z, López-Antuñano F, García R. Extended-spectrum B-lactamases in clinical isolates of enterobacterias in Mexico. *Microbial Drug Resistance* 1999;3: 189-193.

21) Alpuche CM, Daza CA. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de 2 peligrosos enemigos.

22) Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E. Extended-spectrum *b*-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:254-60.

23) Lucet JC, Chevret S, Decre D, et al. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis* 1996;22:430-6.

24) De Champs C, Rouby D, Guelon D, et al. A case-control study of an outbreak of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* strains producing CTX-1 (TEM-3) beta-lactamase. *J Hosp Infect* 1991;18:5-13.

25) Jacoby, GA, Munoz-Price, LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380.

26) Lautenbach, E, Patel, JB, Bilker, WB, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1162.

27) Meyer, KS, Urban, C, Eagan, JA, et al. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993; 119:353.