



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“PREVALENCIA DE BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETA-  
LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO AISLADOS EN HEMOCULTIVOS DE  
PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL  
SIGLO XXI”**

**R-2013-3601-121**

TESIS QUE PRESENTA:

**DRA. VALENZUELA DELGADO SUSAN YAZMÍN**

RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA HE CMN SIGLO XXI

PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**ASESORES:**

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014



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.

DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTOR  
HAIKO NELLEN HUMMEL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTORA  
SURIA ELIZABETH LOZA JALIL  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI





**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. GUERRERO DE LA FUENTE, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SSIH

TELIXA 26/06/2013

**DRA. SURYA ELIZABETH LOZA JALIL**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREVALENCIA DE BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO AISLADOS EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la validez metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro Institucional:

Núm. de Registro

R-2013-3601-121

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD SOCIAL PÚBLICA

## INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	11
Pregunta general.....	12
Objetivo.....	12
Hipótesis.....	12
Tipo de estudio .....	13
Universo de trabajo.....	13
Variables.....	13
Criterios de selección.....	18
Metodología.....	18
Consideraciones éticas.....	20
Recursos.....	20
Resultados .....	21
Análisis y Discusión.....	35
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	42
Anexos.....	43

## RESUMEN

**Antecedentes.-** Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos ya que abren este anillo, inactivándolo. Han sido encontradas exclusivamente en organismos Gram-negativos y reportadas alrededor del mundo, más frecuentemente aisladas en especímenes hospitalarios pero también identificados como casos adquiridos en la comunidad. Las tasas de prevalencia varían de un país a otro y de hospital a hospital, documentándose mayor prevalencia y tasas de resistencia antibiótica en países de América Latina en comparación con Canadá y Estados Unidos.

**Objetivo.-** Determinar la prevalencia de bacilos Gram negativos productores de beta-lactamasa de espectro extendido aislados en hemocultivos, así como su susceptibilidad antibiótica y describir los factores de riesgo identificados para la infección en pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Metodología.-** Estudio transversal, analítico, observacional, retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron pacientes internados en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en los cuales se demostró aislamiento de bacilos Gram negativos productores de BLEEs en hemocultivo, en el periodo comprendido entre el 1º de enero al 31 de diciembre de 2012. Se identificaron los microorganismos aislados y seleccionaron los pacientes con desarrollo de cepas productoras de BLEEs, se solicitaron expedientes médicos para su revisión y recolección de datos. Se realizó análisis estadístico descriptivo para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (varianza y desviación estándar); para variables cualitativas se usaron frecuencias. Se determinó prevalencia anual y la frecuencia observada en esta población de los factores de riesgo relacionados así como la asociación con mortalidad por medio de análisis bivariado, prueba estadística de chi cuadrada y regresión logística; con apoyo de programa estadístico SPSS versión 21.

**Resultados.-** Se tomaron 2873 hemocultivos, 655 con desarrollo microbiológico, 61 (2.12%) flora no patógena, 20 (3.36%) hongos, 310 (52.18%) Gram-positivos y 264 (44.4%) Gram-negativos, de éstos 189 (69.69%) fueron productores de BLEEs, 81% origen nosocomial y 19% adquirido en comunidad; los más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp* y *Klebsiella sp*, con más del 50% de resistencia antimicrobiana; fueron aislados en 144 pacientes, se incluyen a 103, 50 hombres y 53 mujeres, edad media de 52.26 años, infección más frecuente la de origen abdominal (34%), 84.6% usó antibióticos previos, 62.1% portaba angioacceso central. Murieron 27 por causa relacionada a infección.

**Conclusiones.** La prevalencia en el 2012 de microorganismos productores de BLEEs en nuestro hospital es de 6.58%. La frecuencia de microorganismos identificados en hemocultivos es similar a la reportada en Latinoamérica; con menor frecuencia de Gram-negativos en nuestro hospital pero mayor proporción de cepas que expresan BLEEs que el resto del mundo. Resistencia incrementada a carbapenémicos, con opciones de manejo a amikacina y tigeciclina. Los únicos factores de riesgo con tendencia a asociación a mortalidad por causa infecciosa estadísticamente significativa son presencia de cánula orotraqueal y uso previo de quinolonas.

1. Datos del alumno

Valenzuela

Delgado

Susan Yazmín

55 33 43 93 56

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Medicina Interna

Matrícula 99380943

2. Datos de los asesores

Loza

Jalil

Suria Elizabeth

Noyola

García

Maura Estela

3. Datos de la tesis

“PREVALENCIA DE BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO AISLADOS EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

45 p

2014

## 1. ANTECEDENTES

Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los beta-lactámicos (incluyendo penicilinas, cefalosporinas y aztreonam) ya que abren el anillo beta-lactámico y, de esta manera, inactivan el antibiótico.

El primer plásmido con beta-lactamasas de bacterias Gram-negativas fue descubierto en Grecia en los años de 1960, aislado de la cepa de *Escherichia coli* en hemocultivo de una paciente llamada Temoniera, razón por la cual se nombró TEM-1.<sup>(1)</sup> Subsecuentemente se descubrió una enzima relacionada estrechamente, nombrada TEM-2, con propiedades bioquímicas idénticas pero difieren en un solo aminoácido que resulta en un cambio en el punto isoeléctrico de la enzima. Otro plásmido mediador de beta-lactamasas encontrado en *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* es SHV-1 (por la variable sulfhidrilo). TEM-1 y TEM-2 hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de espectro corto como cefalotina o cefazolina, pero no son efectivas contra las cefalosporinas de mayor generación con cadena lateral de oximino como cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o cefepime.

En los últimos 20 años, nuevos antibióticos beta-lactámicos han sido desarrollados y diseñados específicamente para resistir la acción hidrolítica de las beta-lactamasas. Sin embargo, con cada nueva clase de antibióticos usados para el tratamiento de los pacientes, emergen nuevas beta-lactamasas que ocasionan resistencia a los mismos. No mucho tiempo después de que se inició el uso clínico de cefotaxima en Europa, en Alemania se descubrieron cepas de *Klebsiella ozaenae* con resistencia transferible a oximino-cefalosporinas, la enzima responsable fue relacionada a SHV, llamada SHV-2.<sup>(2)</sup> Las beta-lactamasas de espectro extendido relacionadas a TEM (BLEEs) fueron descubiertas en Francia en 1984 y en los Estados Unidos en 1988.

La familia de BLEEs es heterogénea. En la actualidad más de 150 tipos de BLEEs han sido descritas, entre ellas las variedades más importantes incluyen: TEM, SHV, CTX-M, OXA, PER, VEB, GES, BES, SFO, TLA.

Las técnicas de laboratorio en cuanto a detección de BLEEs incluyen: microbiología clínica y las de detección molecular. En cuanto a las primeras se contemplan la difusión en disco, la dilución en caldo, los sistemas automatizados (Vitek, MicroScan y BD Diagnostics), la prueba de doble disco (en la que un disco que contiene clavulanato es colocado cerca de un disco con oximino-beta-lactámico para aumentar la susceptibilidad al último componente), tiras reactivas-E (con clavulanato agregado a un lado de un gradiente



dual de oximino-beta-lactámico) y las pruebas tridimensionales. Contemplando las técnicas de detección molecular existen las pruebas de ADN (Ácido Desoxirribonucleico), PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa), oligotipificación, PCR-RFLP (Análisis del Polimorfismo de Longitud de los Fragmentos de Restricción de regiones del ADN amplificadas por PCR), PCR-SSCP (análisis por PCR de Polimorfismos de Conformación de Cadena Simple), LCR (Reacción en Cadena de la Ligasa), Secuencia de Nucleótidos, siendo ésta última el estándar de oro y puede detectar todas las variables. <sup>(1)</sup>

La detección de BLEEs está basada en la resistencia que confieren a los sustratos oximino-beta-lactámicos (por ejemplo cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona o cefepime) y a la capacidad de que un inhibidor de beta-lactamasa (usualmente clavulanato) bloquea esta resistencia. Sin embargo, existen problemas en la identificación de este tipo de organismos debido a que las BLEEs, como se mencionó anteriormente, son heterogéneas.

Las BLEEs han sido encontradas exclusivamente en organismos Gram-negativos, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli* pero también en *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Neisseria* y *Shigella sp.*

Las enterobacterias productoras de BLEE han sido reportadas alrededor del mundo, más frecuentemente aisladas en especímenes hospitalarios pero también identificados como casos adquiridos en la comunidad. Las infecciones por dichos organismos han sido asociadas a pobre pronóstico.

Las tasas de prevalencia varían de hospital a hospital y de un país a otro, tal como se muestra en las siguientes observaciones:

- En una muestra de más de 4600 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* desde 1997 hasta 1999, el porcentaje de expresión del fenotipo BLEEs fue mayor en América Latina (45%), el Pacífico Occidental (25%) y Europa (23%) y más bajo en cepas de Estados Unidos y Canadá (7.6 y 4.9%, respectivamente).<sup>(3)</sup>
- Se obtuvieron porcentajes comparables del fenotipo BLEEs en más de 12800 cepas de *E. coli*: Latinoamérica (8.5%), Pacífico Occidental (7.9%), Europa (5.3%), Canadá (4.2%) y los Estados Unidos (3.3%).<sup>(3)</sup>
- En un estudio prospectivo de 455 episodios consecutivos de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* en 12 hospitales de 7 países en 1996 y 1997, 85 casos (19%) fueron debidos a

organismo productor de BLEEs.<sup>(4)</sup> La tasa fue mayor en los 253 casos de infecciones nosocomiales (31%), particularmente en aquellos adquiridos en la unidad de cuidados intensivos (43%).<sup>(5)</sup>

- En un estudio que aplicó la tecnología de microensayo para identificar los genes BLEEs positivos en más de 1000 cepas colectadas alrededor del mundo de *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) y *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), los tipos más comunes de BLEEs fueron CTX-M-15, CTX-M-14 y SHV-12.<sup>(10)</sup>

Cuando la frecuencia de aislamientos de BLEEs positivo es alta en una sola institución es más probable que un solo tipo de BLEE esté involucrado. Una cepa o plásmido resistente puede causar problemas en varios hospitales locales o involucrar una gran área geográfica. Comunidades clínicas y casas de asistencia han sido identificadas como potenciales reservorios para *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEEs.<sup>(6)</sup>

A pesar de que los organismos productores de BLEEs son una causa creciente de infecciones y brotes nosocomiales además de infecciones adquiridas en la comunidad, los datos actuales en el riesgo de la transmisión de BLEEs dentro y fuera del ámbito hospitalario está limitado. Sin embargo, se han identificado algunos factores de riesgo para el desarrollo de colonización o infección con organismos productores de BLEEs incluyendo los siguientes: tiempo de estancia hospitalaria y/o en unidad de cuidados intensivos, presencia de catéter venoso central o catéter arterial, cirugía abdominal urgente, presencia de gastrostomía o tubo de yeyunostomía, colonización intestinal, bajo peso al nacer, administración previa de cualquier antibiótico, residencia previa en lugares de cuidados de la salud, severidad de la enfermedad, presencia de catéter urinario, asistencia ventilatoria, hemodiálisis, uso de corticoesteroides. Ha sido postulado que el tracto digestivo constituye el principal reservorio para enterobacterias productoras de BLEEs.

Los estudios que han evaluado el pronóstico clínico en pacientes con infecciones por BLEEs han mostrado tendencia hacia mayor mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, mayores gastos y reducidas tasas de respuesta tanto clínica como microbiológica.<sup>(7)</sup>

Las 2 principales estrategias de control de brotes debidos a bacterias productoras de BLEEs han sido descritos: protección de barrera de pacientes colonizados o infectados y la restricción del uso de antibióticos beta-lactámicos. Esto, de manera institucional, se ha relacionado con un descenso en el número

de infecciones causadas por *K. pneumoniae* productoras de BLEEs (de 4.9 a 0.6 episodios por 1000 pacientes/días).<sup>(8)</sup>

### **Prevalencia y susceptibilidad antibiótica de bacilos Gram negativos productores de Beta-lactamasas de espectro extendido, así como factores de riesgo identificados en Latinoamérica.**

En el estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) del 2008 en el que participaron 23 centros de 10 países de América Latina (incluyendo 3 hospitales de México), se ha demostrado un aumento en la frecuencia de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEEs en América Latina en comparación con los años previos. En general, se aislaron 1003 bacilos Gram negativos, de los cuales, el 26.8% fue *E. coli* y 37.7% de *K. pneumoniae* productoras de BLEEs en el 2008, comparado con 10% y 18% de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEEs del SMART en el 2004 y 10% y 14% en el SMART del 2003. Se identificó en el 2008 que en América Latina el origen de la infección por *E. coli* y *Klebsiella sp.* BLEEs positiva fue adquirida en la comunidad en el 31.4% y nosocomial en el 24.9%. El 99% de *E. coli* BLEEs positiva adquirida en la comunidad fue sensible a ertapenem, 100% a imipenem, 88% a amikacina, 22% a ciprofloxacino y 73% a piperacilina/tazobactam. En las infecciones por *E. coli* BLEE positiva de origen nosocomial, el 99% es sensible a ertapenem, 100% a imipenem, 85% a piperacilina/tazobactam, 81% a amikacina, 15% a ciprofloxacino, 2% ampicilina/sulbactam. De manera similar, el 92% y 93% de *K. pneumoniae* productora de BLEEs adquirida en comunidad y nosocomial es susceptible a ertapenem y 98% a 100% a imipenem; mientras que el 74% y 67% de *K. pneumoniae* adquirida en la comunidad y de origen nosocomial fue respectivamente susceptible a amikacina, 19% y 33% a ciprofloxacino, 41% y 50% a piperacilina/tazobactam.<sup>(11)</sup>

El Programa de Vigilancia Epidemiológica SENTRY monitorizó las bacteremias de pacientes hospitalizados alrededor del mundo (participando países de Norteamérica, Latinoamérica y Europa, incluyendo a México) desde 1997 a 2002, describe datos demográficos, prevalencia de patógenos responsables y tasas de resistencia antimicrobiana. Durante los 6 años de seguimiento se registraron 81213 aislamientos (42857 de América del Norte, 26623 de Europa y 11743 de América Latina). Se observó que *Klebsiella sp* productor de beta-lactamasa de espectro extendido se aisló en hemocultivos en una tasa de 42.7% en América Latina en comparación con tasas bajas en Europa (21.7%) y Norteamérica (5.8%,

p<0.001); de igual forma, el aislamiento de *P. aeruginosa* multirresistente (18.7%, 2002) fue más elevada en Latinoamérica en comparación con Norteamérica (1.6-3%). Hubo una tasa de reducción de *Klebsiella sp* fenotipos BLEEs en Latinoamérica en 2001-2002 (35.8-39.5%) comparada con 1997-2000 (43.5-46.9%). En cambio, el aislamiento de *P. aeruginosa* multidrogorresistente mostró un incremento entre 1997 y 2002 a tasas de 12% a 18.7% en América Latina. *Klebsiella sp* productora de BLEEs fue aislada en 24.6% de infecciones consideradas nosocomiales y en 8.6% de las adquiridas en la comunidad. *P. aeruginosa* multirresistente se aisló en 9% de las infecciones nosocomiales y 3.4% de las adquiridas en el comunidad. Pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tuvieron mayor riesgo de adquirir bacteremia en comparación con pacientes hospitalizados en otros servicios, en el caso de infección por *Klebsiella sp* productora de BLEEs fue de 31.1% vs 12.3% y de *P. aeruginosa* multidrogorresistente se registró de 10.4% comparado con 4.5%, respectivamente.<sup>(12)</sup> En este estudio no se realizó análisis de la susceptibilidad antibiótica de bacilos Gram negativos productores de beta-lactamasas. Sin embargo, un grupo del Programa de Vigilancia Epidemiológica SENTRY se enfocó en infecciones por bacilos Gram negativos (aislados en hemocultivos) en 1997 en el que participaron 48 centros hospitalarios de Canadá, Estados Unidos y América Latina; este estudio demostró que el 5.5% de *E. coli* y 14.1% de las especies de *Klebsiella* fueron productores de BLEEs y que el 84.4% de las cepas productoras de BLEEs estuvieron aisladas en América Latina; las corresponsibilidades fueron comunes entre los productores de BLEEs, incluyendo resistencia a aminoglucósidos (94%), fluoroquinolonas (34%), trimetoprim/sulfametoxazol (78%), piperacilina/tazobactam (70%) y ticarcilina/clavulanato (100%), todas las cepas productoras de BLEEs se mantuvieron sensibles a meropenem; Latinoamérica tuvo el más alto porcentaje de aislamiento de *Acinetobacter sp*, demostrándose en estas cepas altos niveles de resistencia a la mayoría de antibióticos excepto meropenem e imipenem, sólo el 41.4% fue susceptible a cefepime, el 58.6% del resto se consideró productor de BLEEs. En este estudio, la resistencia a beta-lactámicos entre especies de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia* es mediada por altos niveles de producción de cefalosporinasa Amp C, sin embargo se encontró que el 92.8% de éstas es sensible a cefepime, no considerándose por tanto como productoras de BLEEs. Se determinó además que, la región geográfica de aislamiento (ya sea América Latina, Estados Unidos o Canadá), está más fuertemente relacionada con el desarrollo de resistencia en patógenos Gram negativos que el estatus de infección nosocomial o adquirida en la comunidad, siendo Latinoamérica la región geográfica en la que se aislaron más cepas de patógenos resistentes.<sup>(13)</sup>

El estudio TEST (The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) es acerca de la vigilancia global de susceptibilidad antibiótica y reporta datos de aislamientos de microorganismos Gram-negativos en centros de 12 países de Latinoamérica (incluyendo 15 centros en México) entre 2004 y 2010. Solo se hicieron pruebas para identificación de producción de BLEEs en cepas de *E. coli* y *Klebsiella sp.* Se observó que el 24.3% de *E. coli* fue productora de BLEEs, mostrando susceptibilidad en >95% a carbapenémicos y tigeciclina, en 89.7% a amikacina y 11.5% a levofloxacino (en el análisis correspondiente a México esta cepa se aisló en 38.12% del total de *E. coli* y mostró sensibilidad a imipenem en un 98.1% y a meropenem en 97.4%). En lo que respecta a *Klebsiella pneumoniae*, el 35.3% fue BLEEs positiva mostrando 96% de sensibilidad a imipenem, 93.7% a tigeciclina y 38.2% a levofloxacino (en México se registró *K. pneumoniae* BLEEs positiva en 25.33% del total de esta cepa, con 100% de sensibilidad a imipenem y 93% a meropenem).<sup>(14)</sup>

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con infecciones por microorganismos productores de BLEEs, no hay mucha información. En América Latina contamos con la participación en este aspecto de Bhavanini y cols. quienes realizaron un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo en el que participaron los 48 centros incluidos en el SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Europa, Norteamérica y Latinoamérica) desde enero 2001 a diciembre 2002, para valorar la relación entre los factores asociados y el pronóstico clínico de estos pacientes comparándolos con enterobacterias no productoras de BLEEs. De los 175 casos evaluados el 77% fueron por organismos productores de BLEEs, el 82.3% tuvieron pronóstico clínico favorable y se registró una mortalidad relacionada en el 6.9% de los casos; las comorbilidades basales y los factores de riesgo potenciales fueron similares entre BLEEs positivos y negativos, con mayor proporción estadística en los casos de BLEEs positivo que tenían gastrostomía o tubo de yeyunostomía (30.3% vs 6.7%, p 0.008), requirió asistencia mecánica ventilatoria (64.8% vs 38.2%, p 0.005) o atención en la unidad de cuidados intensivos previo al cultivo (65.6% vs 41%, p<0.006). Los factores de riesgo examinados no estuvieron significativamente asociados con la respuesta clínica. Aquellos con discreta asociación con pobre pronóstico incluyó aquellos con previa estancia en casas de asistencia (64.3 vs 82.7%, 0.14), trasplante (60 vs 83.1%, 0.09) y asistencia mecánica ventilatoria (76.6 vs 87.7%, 0.08). En el caso de mortalidad por cualquier causa, únicamente la presencia de catéter intravascular demostró una leve asociación; la mortalidad fue de 23.6% y 5.3% en aquellos pacientes con y sin catéter intravascular (p 0.08). Concluyeron pues que el pronóstico clínico y la mortalidad es similar entre

los pacientes con infección por microorganismos productores y no productores de BLEEs (*E. coli* y *Klebsiella sp.*).<sup>(15)</sup>

### **Prevalencia y susceptibilidad antibiótica de bacilos gram negativos productores de Beta-lactamasas de espectro extendido, así como factores de riesgo identificados en México.**

Silva-Sánchez y col. informaron que *Klebsiella pneumoniae* es la enterobacteria productora de BLEE de origen nosocomial con mayor frecuencia de aislamientos (56%) en hospitales mexicanos, seguida de *Enterobacter cloacae* (29%) y *Escherichia coli* (15%). Esto en un estudio multicéntrico retrospectivo en el que participaron 8 hospitales mexicanos (localizados en San Luis Potosí, Campeche, Morelos, Morelia, Sonora, Guadalajara, Distrito Federal y Durango) y se incluyeron 134 aislamientos de enterobacterias productoras de BLEEs en el periodo de 1999 al 2005. La susceptibilidad antimicrobiana mostró que la mayoría de los aislamientos fueron susceptibles a imipenem (0-3%) con excepción de *K. pneumoniae* que fue resistente en 24%; la resistencia a ciprofloxacino fue documentada en 1% en *K. pneumoniae* y 8% en *E. cloacae*, mientras que fue en el 63% en *E. coli.*<sup>(16)</sup>

En el 2008, una prevalencia del 14% de *K. pneumoniae* productora de BLEEs en pacientes con bacteremia fue reportada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en un total de 121 aislamientos en el periodo de 1993 a 2002. Fue retrospectivo, de casos y controles, siendo los primeros los pacientes con bacteremia por *K. pneumoniae* BLEEs positivo y los controles aquellos con bacteremia por *K. pneumoniae* susceptible. En un análisis multivariado, de los datos obtenidos (edad, género, días de hospitalización, estancia hospitalaria previa a bacteremia, uso de catéter venoso central/arterial/urinario, sonda nasogástrica o ventilación mecánica, comorbilidades como cirrosis hepática, cáncer, diabetes mellitus, falla renal, infección por virus de inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, terapia inmunosupresora, leucemia o linfoma, sepsis abdominal), sólo se identificaron como factores de riesgo independientes los siguientes: uso previo de cefalosporinas (OR 7.6, 95% CI, 1.1-53.5; p=0.039) y estancia en unidad de cuidados intensivos (OR 5.6, 95% CI 1.1-27.9; p=0.033). No se encontraron diferencias en lo que respecta a estancia hospitalaria y mortalidad después del evento en los casos y controles (media de 20.9 vs 15.9 días; p=0.49 y 35.0% vs 26.9%; p=0.47, respectivamente). Todos los episodios de BLEEs positivo fueron adquiridos en el hospital. Fue más frecuente la resistencia a múltiples drogas (aminoglucósidos, quinolonas, ticarcilina/clavulanato y

piperacilina/tazobactam) en *K. pneumoniae* productora de BLEEs, todos los aislamientos fueron susceptibles a imipenem. Este estudio no confirmó un incremento en la prevalencia de enterobacteriaceae productoras de BLEEs en comparación a los reportes de hospitales locales mexicanos y demostró que la bacteremia por *K. pneumoniae* productora de BLEEs no fue asociada a peor pronóstico clínico.<sup>(17)</sup>

En tres hospitales de Hermosillo, Sonora, México, se realizó un estudio prospectivo del 2008 al 2009 en donde se identificaron 1412 aislamientos de hemocultivos, de los cuales 1184 (83.9%) fueron *E. coli* y 228 (16.1%) *K. pneumoniae*; de los anteriores, 239 (44.7%) y 102 (20.2%) correspondieron con aislamientos hospitalarios, respectivamente. En el porcentaje acumulado se observó una mayor prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE (31.8 y 35.3%) hospitalarios que comunitarios (14.4 y 0.0%) ( $p < 0.005$ ). Los productores de BLEE fueron comúnmente sensibles a los carbapenémicos (94-100%) y amikacina (45-62%). Los productores de BLEEs fueron aislados con mayor prevalencia de infección de vías urinarias comunitarias (0.0-64.9%) y hospitalarias (0.0-50%), seguido de sangre (0.0-26.5%), piel y tejidos blandos (8.2-17.2%), éstas últimas de origen hospitalario. No se estudiaron factores de riesgo.<sup>(18)</sup>

En el 2012, se publicó por el Servicio de Infectología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en el Estado de Monterrey, México, que de 90 hemocultivos positivos para enterobacteria, el 50% expresó beta-lactamasas de espectro extendido, 62% (28 casos) de estos aislamientos fue *K. pneumoniae*, 18% (8 casos) fue *Escherichia coli*, 13% (6 casos) fueron *Enterobacter cloacae* y 7% (3 aislamientos) fue *Serratia marcescens*. Un análisis multivariado de regresión logística mostró que el único factor de riesgo independiente asociado con la infección por cepas productoras de BLEEs fue el uso de cefalosporinas de espectro extendido. Ninguno de los aislamientos fue resistente a imipenem.<sup>(19)</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enterobacterias productoras de BLEE han sido reportadas alrededor del mundo, más frecuentemente aisladas en especímenes hospitalarios pero también identificados como casos adquiridos en la comunidad. Las infecciones por dichos organismos han sido asociadas a pobre pronóstico, mayor mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, mayores gastos y reducidas tasas de respuesta tanto clínica como microbiológica<sup>(7)</sup>, asociado en parte a una terapia antibiótica empírica inefectiva.

La bacteremia clínicamente significativa es consecuencia grave de una amplia variedad de infecciones que amerita tratamiento urgente, aún sin contar con la identificación del microorganismo y la

susceptibilidad antimicrobiana, debido a la gran morbimortalidad que conlleva. Es en estas situaciones en donde el conocer los agentes causales más comunes y sus patrones de resistencia aumentan la probabilidad de seleccionar empíricamente un tratamiento antibiótico efectivo y exitoso. Los estudios de vigilancia de la resistencia antimicrobiana proporcionan información confiable, muchos son internacionales y reportan la experiencia de uno o varios países, sin embargo, es muy importante y de gran ayuda, conocer las variaciones en cada hospital, ya que es indispensable implementar medidas racionales en el manejo de estos pacientes <sup>(9)</sup>.

A pesar de que los organismos productores de BLEEs son una causa creciente de infecciones y brotes nosocomiales además de infecciones adquiridas en la comunidad, los datos actuales en el riesgo de la transmisión estos microorganismos dentro y fuera del ámbito hospitalario está limitado. Por lo que el conocer los factores de riesgo relacionados a dichas infecciones en nuestra población nos brindan oportunidad de identificar a pacientes en riesgo y, de esta forma, implementar medidas de prevención adecuadas para disminuirlas.

### **3. JUSTIFICACIÓN.**

Se ha descrito que la incidencia y la tasa de prevalencia de infecciones por bacilos Gram negativos productores de BLEEs tiene variaciones entre una región geográfica y otra, e incluso entre hospitales de la misma zona.

En la práctica clínica actual en nuestro hospital, no existen datos registrados en cuanto a características epidemiológicas de microorganismos aislados en hemocultivos y su susceptibilidad antibiótica, ni se han realizado estudios que propongan su relación con los factores de riesgo ya establecidos en la literatura mundial.

La finalidad del presente estudio consiste en identificar los principales microorganismos que se aíslan en hemocultivos de pacientes hospitalizados en nuestro nosocomio, describir la prevalencia de los Gram negativos y de éstos reconocer los que son productores de beta-lactamasas de espectro extendido, con el objetivo de conocer la susceptibilidad antibiótica y así ofrecer una terapéutica antimicrobiana empírica dirigida que sea adecuada de acuerdo a los resultados. Así mismo, identificar las características demográficas y los factores de riesgo (ya bien descritos en la literatura) para establecer su relación con el desarrollo de infección en nuestra población de pacientes. Con ello se ofrece mejorar el pronóstico de los mismos, incluyendo acortar su estancia intrahospitalaria y disminuir los gastos.



De igual manera se podrían abrir nuevas líneas de investigación en relación a la utilidad de determinar el resto de los microorganismos aislados en nuestro hospital tanto en hemocultivos como en el resto de los especímenes obtenidos de pacientes con sospecha de infección, así como estudios comparativos de microorganismos susceptibles versus resistentes a ciertos antibióticos y su relación con factores de riesgo que los predisponen a ellos.

#### **4. PREGUNTA GENERAL**

¿Cuál es la prevalencia de bacilos Gram negativos productores de beta-lactamasa de espectro extendido aislados en hemocultivos de pacientes del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI)?

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1. Objetivo General**

- Describir la prevalencia de bacilos Gram negativos productores de BLEE aislados en hemocultivos en pacientes del HE CMN SXXI.

##### **5.2. Objetivos Específicos**

- Determinar la prevalencia de microorganismos identificados en hemocultivos de pacientes del HE CMN SXXI.
- Describir la susceptibilidad antibiótica de los microorganismos Gram negativos productores de BLEEs aislados en hemocultivos.
- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos productores de BLEEs.
- Identificar los factores de riesgo de nuestra población con desarrollo de infección por bacilos Gram negativos productores de BLEEs en hemocultivos.
- Comparar los resultados con lo reportado en el resto de la literatura mundial.

#### **6. HIPÓTESIS**

##### **6.1. Hipótesis central**

La prevalencia y susceptibilidad antibiótica así como los factores de riesgo relacionados a la infección por bacilos Gram negativos productores de BLEEs aislados en hemocultivos de pacientes del HE CMN SXXI es similar a lo descrito en el resto de la literatura mundial.

## 6.2. Hipótesis nula

La prevalencia de bacilos Gram negativos productores de BLEEs aislados en hemocultivos de pacientes del HE CMN SXXI es mayor, hay mayor resistencia antibiótica y los factores de riesgo son distintos que lo ya reportado en el resto de la literatura mundial.

## 6.3. Hipótesis alterna

La prevalencia de bacilos Gram negativos productores de BLEEs aislados en hemocultivos de pacientes del HE CMN SXXI es mayor que lo descrito en el resto de Latino América, sin embargo la susceptibilidad a antibióticos y los factores de riesgo son similares a lo reportado en dicha región geográfica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 7. TIPO DE ESTUDIO

Transversal, analítico, observacional, retrospectivo, descriptivo.

### 8. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes internados en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN SXXI) en los cuales se demuestre aislamiento de bacilos Gram negativos productores de BLEEs en hemocultivo, en el periodo comprendido entre el 1º de enero al 31 de diciembre de 2012.

### 9. VARIABLES

#### 9.1. Variables Dependientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Hemocultivo positivo.	Estudio microbiológico de la sangre que se utiliza para documentar infecciones en el torrente sanguíneo.	Presencia de algún microorganismo aislado en hemocultivo, de acuerdo a lo reportado en laboratorio de microbiología.	Cualitativa nominal dicotómica.	1: Sí. 2: No.
Microor-	Organismo microscópico	Bacteria aislada en el	Cualitativa	1: <i>Escherichia coli</i> .

ganismo productor de BLEEs.	productor de beta-lactamasas de espectro extendido.	hemocultivo que en el antibiograma muestre resistencia a cefepime y/o ceftriaxona de acuerdo a lo registrado en el archivo del departamento de microbiología.	nominal escalar.	2: <i>Pseudomonas sp.</i> 3: <i>Acinetobacter sp.</i> 4: <i>Klebsiella sp.</i> 5: <i>Enterobacter sp.</i> 6: <i>Elizabethkinga sp.</i> 7: <i>Stenotrophomonas sp.</i> 8: <i>Serratia sp.</i> 9: <i>Pantoea sp.</i> 10: <i>Achromobacter.</i> 11: <i>Citrobacter.</i> 12: <i>Proteus.</i> 13: <i>Aeromonas.</i> 14: <i>Sphingomonas.</i>
Antibiograma.	Estudio de susceptibilidad de una colonia bacteriana a distintos antibióticos.	Sensibilidad y/o resistencia a los antibióticos (Ampicilina, Ampicilina/sulbactam, Piperacilina/tazobactam, Cefazolina, Ceftriaxona, Cefepime, Aztreonam, Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Ciprofloxacino, Moxifloxacino, Tigeciclina, Nitrofurantoína, Trimetoprima/sulfametoxazol) determinada según el laboratorio de microbiología al microorganismo aislado.	Cualitativa nominal.	1: Sensible. 2: Resistente. 3: No determinado.

## 9.2. Variables Independientes

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad.	Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.	Número de años vividos, consignado en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta.	Número de años.
Género.	Clasificación del sexo de una persona en masculino, femenino o intersexual. Sexo particular de una persona.	Sexo consignado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica.	1: Hombre. 2: Mujer.
Uso de angio-acceso.	Dispositivo intravascular localizado en vena periférica, vena cava	Dispositivo intravascular en vena central o periférica de acuerdo a lo	Cualitativa nominal.	1: Catéter venoso central. 2: Catéter venoso

	superior, subclavia, yugular o femoral.	registrado en el expediente.		periférico. 3: Catéter Mahurkar. 4: Otro (permacath, tunelizado).
Uso de antibióticos.	Sustancia química con capacidad bacteriostática y/o bactericida utilizada para el control de infecciones.	Tratamiento con cualquier antimicrobiano enteral o parenteral previo al ingreso del paciente y/o toma del hemocultivo, así como recibido al momento de identificar el microorganismo aislado en el hemocultivo, de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico.	Cualitativa nominal.	1: Si. 2: No. 3: No especificado. 4: No aplica.
Tipo de antibiótico.	Clasificación de antibióticos de acuerdo a su mecanismo de acción.	Grupos de antibióticos que se utilizan con mayor frecuencia, de acuerdo a lo registrado en el expediente.	Cualitativa nominal.	1: Quinolonas. 2: Cefalosporinas. 3: Carbapenémicos. 4: Piperacilina/tazobactam. 5: Vancomicina. 6: Aminoglucósidos. 7: Antihongos. 8: Lincosamidas. 9: Oxazolidinona. 10: Otros. 11: No aplica. 12: Antivirales. 13: Nitrofuranos. 14: Sulfas. 15: Nitroimidazoles. 16: Gliciliciclina. 17: No especificado. 18: Antifímicos. 19: Macrólidos.
Infección relacionada.	Colonización de un organismo huésped por patógenos exteriores cuyo efecto es perjudicial para el funcionamiento normal y supervivencia del huésped.	Presencia de foco infeccioso primario que cause bacteremia y hemocultivos positivos, según lo consignado en expediente.	Cualitativa nominal.	1: Neumonía Adquirida en la Comunidad. 2: Neumonía Nosocomial. 3: Infección de Vías Urinarias No Complicada. 4: Infección de Vías Urinarias Complicada. 5: Infección de Piel y Tejidos Blandos. 6: Sepsis abdominal. 7: Relacionada a angioacceso. 8: Neuroinfección. 9: Otro tipo de infección. 10: Osteomielitis. 11: Colitis pseudomembranosa.

				12: No identificada.
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.	Hospitalización a cargo del servicio de unidad de cuidados intensivos.	Definición operacional: Internamiento en áreas de cuidados intensivos previo o durante la toma de hemocultivo que resultó positivo para bacilo gram negativo productor de BLEEs, de acuerdo a lo registrado en expediente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1: Si. 2: No.
Uso de dispositivos externos.	Material sintético externo para invasión del cuerpo humano con el fin de sustituir funciones orgánicas.	Utilización de dispositivos externos al organismo previo a la toma de hemocultivos, de acuerdo a lo registrado en el expediente.	Cualitativa nominal.	1: Sonda Foley. 2: Cánula orotraqueal. 3: Sonda de Gastrostomía. 4: Cánula de traqueostomía. 5: Sonda nasogástrica o nasoyeyunal. 6: Otros (ventriculostomía, válvula de derivación ventrículooperitoneal, catéter JJ, nefrostomía, sondas de drenaje percutáneo de cavidad abdominal o tejidos blandos, material de fijación u osteosíntesis, marcapasos, yeyunostomía, duodenostomía, colostomía, endoprótesis de la vía biliar, catéter subaracnoideo, sonda endopleural, válvula cardíaca protésica, etc). 7: Nutrición Parenteral Total. 8: Ninguno.
Comorbilidades.	Presencia de cualquier tipo de enfermedad, proceso o cualidad anormal.	Cualquier otro padecimiento agudo o crónico que sea diferente pero pueda estar relación con el desarrollo infección por bacilos gram negativos productores de BLEEs, consignado en expediente. Se agruparon en las más frecuentes de acuerdo al tema, tomando en cuenta sólo la	Cualitativa nominal dicotómica.	1: Presente. 2: Ausente.

		<p>presencia o ausencia de: Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica, Postransplante, Enfermedad Autoinmune, Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, Enfermedades Oncológicas, Uso crónico de Esteroides, Uso crónico de otros Inmunosupresores, Uso de Terapia Biológica, Otras (Esclerosis Múltiple, Cardiopatías, Infección por virus de hepatitis "C", Enfermedad Renal Crónica con o sin tratamiento sustitutivo de la función renal, Distiroidismo, Enfermedad de Devic, Cáncer previo ya curado, Enfermedad de Berger, Epilepsia, Síndrome de Guillain-Barré, EPOC, enfermedad diverticular, Dislipidemia, SAOS, CUCI, Neurocisticercosis, Artritis Reumatoide, Insulinoma, Enfermedad de Crohn, Encefalopatía anoxo-isquémica, Lesión renal aguda en tratamiento con o sin tratamiento sustitutivo de la función renal (hemodiálisis), Cirrosis hepática, Hiperparatiroidismo primario, Enfermedad ácido-péptica, Hepatoyeyunoanastomosis, Estado postparo cardíaco, Síndrome poliglandular, Asma etc).</p>		
Días de estancia intrahospitalaria.	Tiempo el cual un paciente permanece en un hospital u otra instalación sanitaria, durante al menos una noche.	Tiempo que permanece un paciente en el hospital contado desde el día de su ingreso al Hospital de Especialidades CMN SXXI hasta la fecha de toma del hemocultivo.	Cuantitativa discreta.	Número de días.
Motivo de ingreso hospitalario.	Diagnóstico de ingreso definido de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima	Diagnóstico de ingreso hospitalario identificando su relación o no con un proceso infeccioso, de	Cualitativa nominal.	1: Causa Infecciosa. 2: Causa No Infecciosa. 3: Paciente

	versión (CIE-10).	acuerdo a lo consignado en el expediente.		ambulatorio.
Motivo de egreso hospitalario.	Evento de salida de un paciente del servicio de hospitalización que implica la desocupación de una cama censable.	Causa por la que un paciente es egresado de áreas de hospitalización, consignado en el expediente.	Cualitativa nominal.	1: Mejoría de la infección. 2: Curación de la infección. 3: Defunción por causa infecciosa. 4: Defunción no relacionada con infección. 5: Traslado a otro hospital. 6: Paciente ambulatorio. 7: No especificado.

## 10. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 10.1. Criterios de Inclusión

- Cualquier sexo.
- Pacientes internados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Tener un hemocultivo positivo para bacilo Gram negativo productor de BLEEs en el periodo comprendido entre el 1º de enero al 31 de diciembre 2012.

### 10.2. Criterios de Exclusión

- No contar con patrón de susceptibilidad antibiótica del microorganismo Gram negativo productor de BLEEs aislado en el hemocultivo.

### 10.3 Criterios de Eliminación

- Pacientes sin expediente clínico.
- Pacientes con expediente clínico en los que no se documente el 50% o más de las variables requeridas en la hoja de recolección de datos.

## 11. DESARROLLO GENERAL DEL ESTUDIO.

El estudio se realizó en el HE CMN SXXI, un hospital de tercer nivel que pertenece al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**Fase 1.-** Para el reclutamiento se revisaron los archivos de hemocultivos de laboratorio de microbiología que se registran desde el 1º de enero al 31 de diciembre de 2012. Se documentó el número

de hemocultivos tomados en ese periodo de tiempo, se identificaron los microorganismos aislados y se seleccionaron aquellos pacientes con reporte positivo para desarrollo de bacilos Gram negativos productores de BLEEs y cumplan con los criterios de inclusión establecidos previamente.

**Fase 2.-** Una vez seleccionados a los pacientes, se solicitaron los expedientes médicos al departamento de archivo clínico para su revisión y determinar si el paciente tiene criterios de eliminación; posteriormente, procedimos a recolectar los datos en la hoja diseñada para dicho fin, la cual se anexa en el capítulo correspondiente (anexo 1).

Las muestras de sangre fueron tomadas por personal del HE CMN SXXI (médicos residentes y/o enfermeras del servicio tratante). En el laboratorio de microbiología los hemocultivos se meten a incubadora y, al haber producción de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), la incubadora registra un resultado positivo; en este momento se realiza tinción de Gram y posteriormente se siembra en agar sangre, chocolate y McConkey. Se revisan las cajas a las 24 horas para ver el desarrollo de las colonias. Se identifican las colonias ya sea como Gram positivas o Gram negativas. Se realiza identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en el sistema Vitek, con base en métodos manuales estandarizados siguiendo las recomendaciones, entre otros, de la Asociación Americana de Microbiología y del Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos.

**Plan de análisis.** Se realizó análisis estadístico descriptivo para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (varianza, desviación estándar y percentiles 25-75); para variables cualitativas se usaron frecuencias, según correspondiera el caso. Se determinó la prevalencia anual de hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos productores de BLEEs. Se determinó la frecuencia observada en esta población de los factores de riesgo relacionados con hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos productores de BLEEs. Se determinó su relación con muerte asociada a infección mediante tabla de contingencia para análisis bivariado y prueba estadística chi cuadrada, o en su caso, el estadístico exacto de Fisher; finalmente se analizó regresión logística.

Para lo anterior se contará con apoyo de un programa estadístico como SPSS versión 21. (Ver anexo 2 y 3).

**Cálculo de la muestra.** Se analizaron todos los hemocultivos positivos para bacilos Gram negativos productores de BLEEs en el periodo comprendido entre el 1º de enero al 31 de diciembre 2012.



## **12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 apartado II, este trabajo de investigación se considera sin riesgo, ya que es retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en este estudio. El protocolo fue presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas emanadas de la Declaración de Helsinki de 1964, adaptada a su última enmienda en 2004, las cuales establecen la normatividad científica, técnica y administrativa para la investigación en salud.

El mantener la confidencialidad de cada participante de nuestro estudio de investigación es fundamental, por lo que realizamos lo siguiente: asignamos un número de folio a cada uno de ellos y, posterior a la revisión de su expediente, capturamos la información de acuerdo al número de folio asignado y no utilizaremos su nombre; la información obtenida de los expedientes se guardó en un sitio al que sólo los investigadores tienen acceso. Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

## **13. RECURSOS.**

- Humanos.

Residente de Medicina Interna.

Médico Adscrito al servicio de Infectología.

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna.

Personal de laboratorio del área de Microbiología.

- Materiales.

Computadora con paquetería Office.

Programa estadístico SPSS versión 21.

Acceso a Internet.

Hojas blancas, fotocopias.

Lápices, plumas.

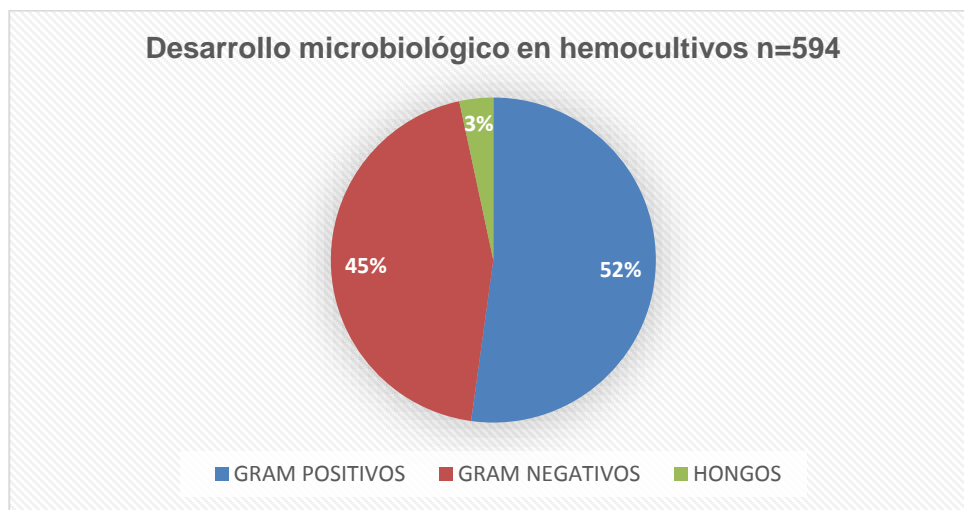
Impresora.

- Económicos.

Serán proporcionados por el investigador, no requiere financiamiento.

#### 14. RESULTADOS.

En el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre 2012, se tomaron 2,873 hemocultivos en pacientes que reciben atención en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. El 22.79% (655) se reportó con desarrollo microbiológico, considerándose 61 hemocultivos (2.12%) como flora microbiana no patógena (contaminación), dejando sólo 594 como hemocultivos positivos (20.67% del total); de éstos últimos se describen 52.18% (310) como microorganismos Gram-positivos, 44.44% (264) como Gram-negativos y 3.36% (20) como hongos (Gráfica 1).

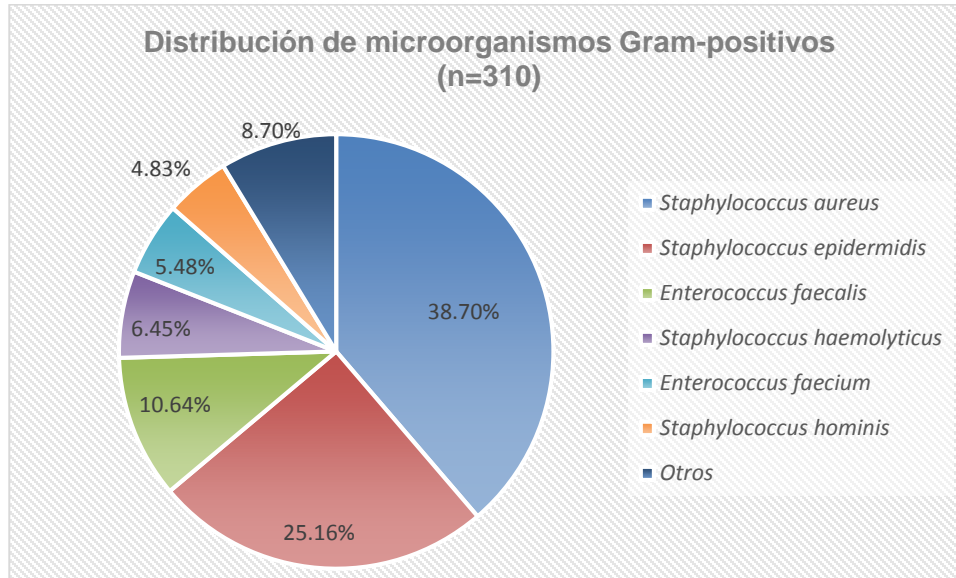


Gráfica 1. Desarrollo microbiológico en hemocultivos.

En orden de frecuencia, los microorganismos aislados son: *Staphylococcus aureus* (120 casos, 20.20%), *Escherichia coli* (94 casos, 15.82%), *Staphylococcus epidermidis* (78 casos, 13.13%), *Klebsiella pneumoniae* (38 casos, 6.39%) y *Pseudomonas aeruginosa* (35 casos, 5.89%). Entre la flora no patógena se registraron especies de estafilococos (*S. haemolyticus coagulasa negativo*, *S. epidermidis coagulasa negativo*, *S. lentus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*), *Streptococcus sanguinis*, *Micrococcus luteus*, *Kokuria kristinae*, *Kokuna rosea* y especies de *Leuconostoc* (*mesenteroides* y *psedonosentesites*).

En cuanto a los microorganismos Gram-positivos, tenemos a *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *S. haemolyticus* y *Enterococcus faecium* como los más frecuentes (120, 78, 33, 20, 17 y 15 casos correspondientes con 38.70%, 25.16, 10.64, 6.45 y 5.48 por ciento, respectivamente), el resto (27 casos, 8.70%) lo comprenden especies de estreptococos (*parasanguinis* 3

casos, *thoraltensis* 2, *pneumoniae* 1, *bovis* 1, *sanguinis* 1, *dysgalactiae* 1, *agalactiae* 1), de estafilococos (*warneri* 2 casos, *lugdunensis* 2, *lentus* 1, *xylosus* 1, *saprophyticus* 1, *simulans* 1, *capitis* 1), *Corynebacterium* (2 casos), *Kokuria kristinae* (2 casos), *Dermacoccus hishinomiyaensis* (2 casos), *Enterococcus gallinarum* (1 caso), *Kytococcus sedentens* (1 caso) (Gráfica 2).

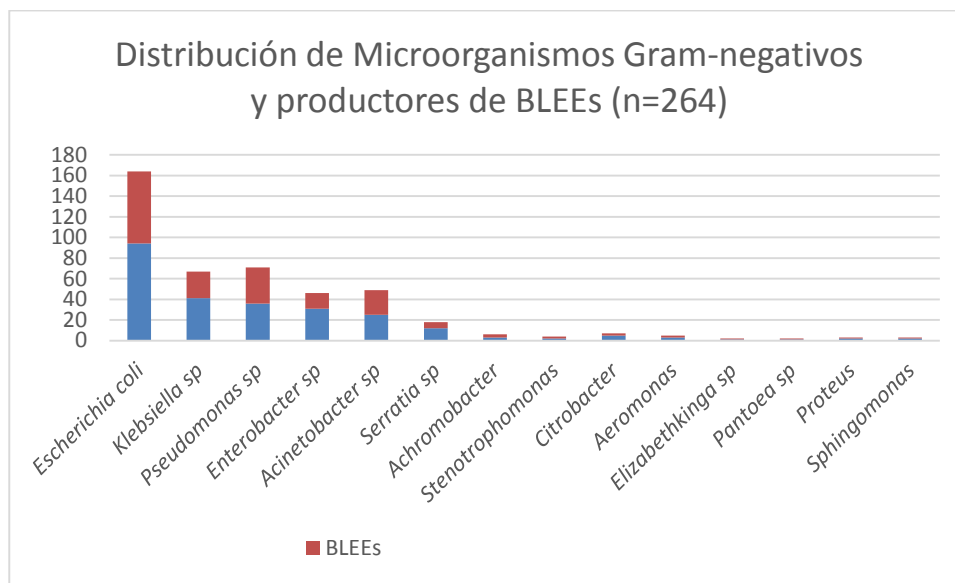


Gráfica 2. Distribución de microorganismos Gram-positivos.

En los Gram-negativos, *Escherichia coli* (94 casos, 35.6%), *Klebsiella pneumoniae* (38 casos, 14.39%), *Pseudomonas aeruginosa* (35 casos, 13.25%), *Enterobacter cloacae* (28 casos, 10.6%), *Acinetobacter baumannii* (23 casos, 8.40%) y *Serratia marcescens* (9 casos, 3.40%), fueron los más frecuentes, encontrándose otros 37 casos (14.01%) como *Morganella morganii* (4 casos), especies de *Citrobacter* (*freundii* 4 casos y *braaki* 1 caso), *Klebsiella oxytoca* (3 casos), *Serratia liquefaciens* (3 casos), *Achromobacter xylosoxidans* (3 casos), *Aeromonas hydrophila* (3 casos), *Acinetobacter haemolyticus* (2 casos), especies de *Enterobacter* (*aerogena* y *absurae* con 2 y 1 caso, respectivamente), *Stenotrophomonas maltophilia* (2 casos), *Salmonella sp* (2 casos), *Proteus mirabilis* (2 casos), *Sphingomonas* (2 casos), *Pseudomonas fluorescens* (1 caso), *Elizabethkinga meningoseptica* (1 caso), *Pantoea sp* (1 caso).

De los bacilos Gram-negativos, se determinó un total de 189 aislamientos (69.69%) como productores de beta-lactamasa de espectro extendido, con una media de 15.75 casos de manera mensual, representando en este año un 6.58% del total de los hemocultivos registrados, 31.82% del total de los hemocultivos positivos y 71.59% de los correspondientes a bacilos Gram-negativos. Los más frecuentes

fueron: *E. coli* (70 casos que corresponden al 37.03% del total de los Gram-negativos y representan el 74.46% del total de los aislamientos de *E. coli*), *Pseudomonas sp* (35 casos, 18.51% de los Gram-negativos y 97% del total de las *Pseudomonas* aisladas), *Klebsiella sp* (26 casos, 13.75% del total de Gram-negativos y 63.41% del total de especies de *Klebsiella*), *Acinetobacter sp* (24 casos, 12.69% de los Gram-negativos y 96% del total de los identificados como *Acinetobacter*) y *Enterobacter sp* (15 casos, 7.93% del total de los Gram-negativos y 48.38% de las especies de *Enterobacter* aisladas). El resto de los Gram-negativos productores de BLEEs, se compone de *Serratia sp* (6 casos, 50% de su especie fue productora de BLEEs), *Achromobacter sp* (3 casos, el 100% productora de BLEES), *Stenotrophomonas* (3 casos, 100% de su especie), *Citrobacter* (2 casos, 40% de su especie), *Aeromonas* (2 casos, 66.6% de su especie), *Elizabethkinga sp* (1 caso, 100% de su especie fue productora de BLEEs), *Pantoea sp* (1 caso, 100% productora de BLEEs), *Proteus* (1 caso, 50% de su especie), *Sphingomonas* (1 caso, 50% productora de BLEEs) (Gráfica 3).



Gráfica 3. Distribución de microorganismos Gram-negativos y productores de BLEEs.

La susceptibilidad antibiótica identificada en los bacilos Gram-negativos productores de beta-lactamasa de espectro extendido se describe a continuación (Tabla 1-A y 1-B):

Microorganismo Gram-negativo productor de beta-lactamasa de espectro extendido							
ANTIBIÓTICO	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas sp</i>	<i>Acinetobacter sp</i>	<i>Klebsiella sp</i>	<i>Enterobacter Sp</i>	<i>Elizabeth-Kinga sp</i>	<i>Stenotrophomonas</i>
<b>Ampicilina</b>	99%	100%	96%	100%	67%	100%	100%
<b>Ampicilina/Sulbactam</b>	93%	100%	42%	100%	60%	100%	100%

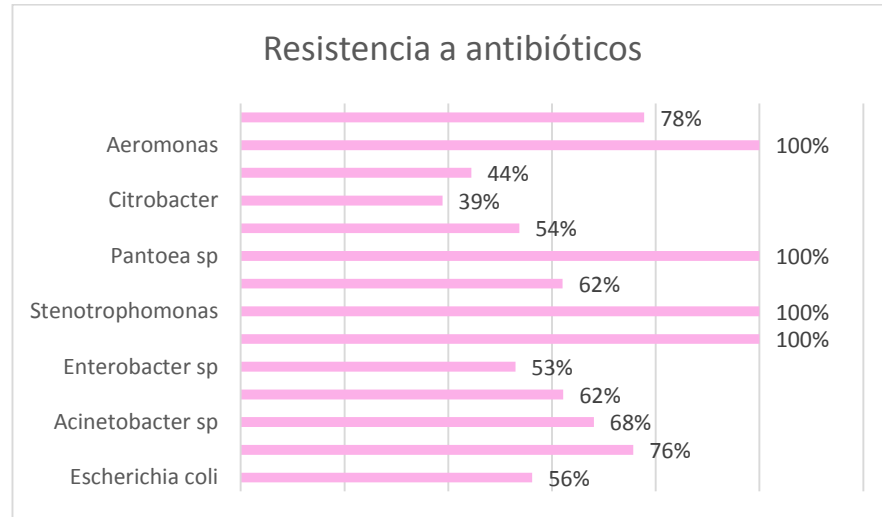
Piperacilina/ Tazobactam	16%	64%	79%	42%	80%	100%	100%
Cefazolina	99%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ceftriaxona	95.71%	100%	91.67%	100%	100%	100%	100%
Cefepime	90%	66%	88%	85%	53%	100%	100%
Aztreonam	99%	71%	83%	85%	87%	100%	100%
Ertapenem	1%	50%	4%	12%	13%	100%	100%
Imipenem	1%	53%	79%	23%	13%	100%	100%
Meropenem	1%	51%	54%	23%	13%	100%	100%
Amikacina	1%	62%	33%	19%	27%	100%	100%
Gentamicina	60%	63%	33%	65%	53%	100%	100%
Tobramicina	81%	61%	75%	88%	80%	100%	100%
Ciprofloxacino	94%	62%	88%	77%	40%	100%	100%
Moxifloxacino	94%	77%	75%	50%	47%	100%	100%
Tigeciclina	0%	91%	21%	12%	7%	100%	100%
Nitrofurantoina	13%	97%	100%	65%	53%	100%	100%
Trimetoprima/ Sulfametoxazol	73%	94%	83%	73%	60%	100%	100%

Tabla 1-A. Porcentaje de resistencia antimicrobiana por tipo de antibiótico y microorganismo Gram-negativo productor de BLEEs.

ANTIBIÓTICO	MICROORGANISMO GRAM-NEGATIVO PRODUCTOR DE BETA-LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO						
	Serratia sp	Pantoea sp	Achromobacter	Citrobacter	Proteus	Aeromonas	Sphingomonas
Ampicilina	100%	100%	100%	50%	100%	100%	100%
Ampicilina/ sulbactam	100%	100%	33%	50%	0%	100%	100%
Piperacilina/ tazobactam	50%	100%	0%	100%	0%	100%	100%
Cefazolina	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ceftriaxona	100%	100%	66.67%	100%	100%	100%	100%
Cefepime	0%	100%	100%	0%	100%	100%	100%
Aztreonam	83%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Ertapenem	0%	100%	0%	0%	0%	100%	0%
Imipenem	0%	100%	67%	0%	0%	100%	0%
Meropenem	0%	100%	0%	0%	0%	100%	0%
Amikacina	83%	100%	100%	0%	0%	100%	100%
Gentamicina	0%	100%	67%	0%	0%	100%	100%
Tobramicina	100%	100%	67%	50%	0%	100%	100%
Ciprofloxacino	100%	100%	67%	50%	0%	100%	100%
Moxifloxacino	100%	100%	33%	50%	0%	100%	100%
Tigeciclina	0%	100%	0%	0%	100%	100%	0%
Nitrofurantoina	100%	100%	67%	0%	100%	100%	100%
Trimetoprima/ sulfametoxazol	100%	100%	0%	50%	100%	100%	100%

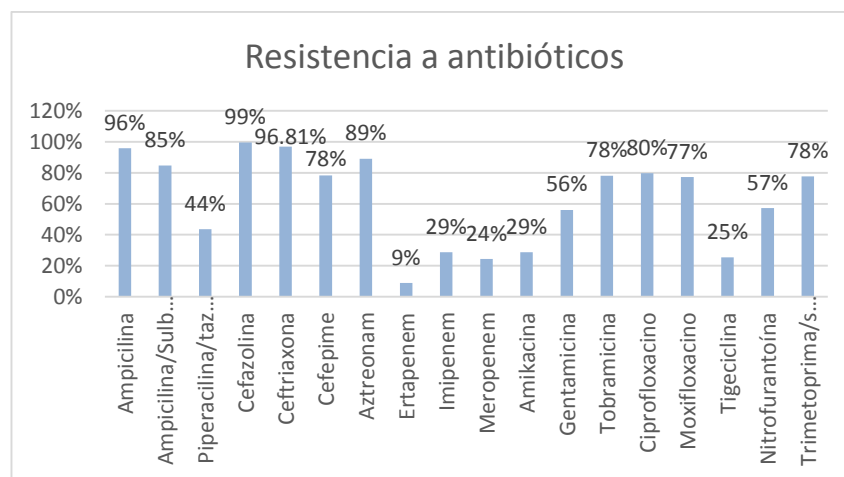
Tabla 1-B. Porcentaje de resistencia antimicrobiana por tipo de antibiótico y microorganismo Gram-negativo productor de BLEEs.

Se mostró mayor resistencia antibiótica en especies de *Aeromonas*, *Pantoea*, *Stenotrophomonas* y *Elizabethkinga* (100%), seguida por *Sphingomonas* (78%), *Pseudomonas* (76%), *Acinetobacter* (68%), *Serratia* y *Klebsiella* (62%), *Achromobacter* (54%), *Enterobacter* (53%), *Proteus* (44%) y *Citrobacter* (39%) (Gráfica 4).



Gráfica 4. Resistencia antimicrobiana por tipo de microorganismo Gram-negativo productor de BLEEs.

Por tipo de antibiótico, la resistencia fue mayor a cefazolina (99%), continuando con ceftriaxona (96.81%), ampicilina (96%), aztreonam (89%), ampicilina/sulbactam (85%), ciprofloxacino (80%), tobramicina, cefepime y trimetoprima/sulfametoxazol (78%), moxifloxacino (77%), nitrofurantoína (57%), gentamicina (56%), piperacilina/tazobactam (44%), amikacina e imipenem (29%), tigeciclina (25%), meropenem (24%). Se mostró, por tanto, mayor sensibilidad a ertapenem (resistencia de 9%) (Gráfica 5).



Gráfica 5. Resistencia antimicrobiana por tipo de antibiótico.

Los 189 hemocultivos con desarrollo de bacilos Gram-negativos productores de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEEs), fueron aislados en un total de 144 pacientes distintos (112 pacientes con sólo un BLEEs, 24 pacientes con 2 BLEEs, 3 pacientes con 3 BLEEs y 5 pacientes con aislamiento de 4 bacilos Gram negativos productores de BLEEs diferentes y/o en momentos distintos); se eliminaron del estudio a 42 pacientes (2 por datos incompletos y 39 por falta de expediente en archivo clínico, dentro de los cuales 15 pacientes se registraron como defunciones), dejando como parte del análisis a 103 pacientes (Figura 1).

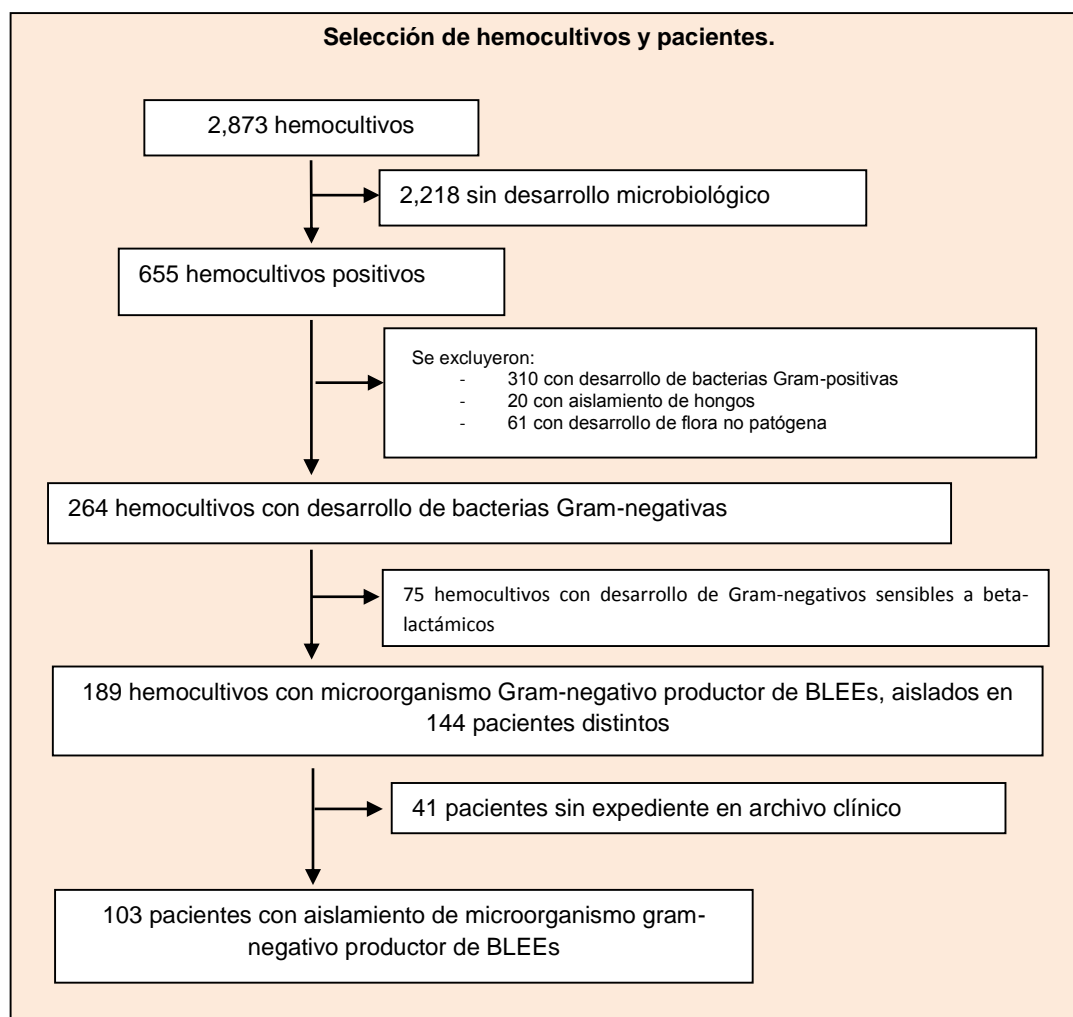


Figura 1. Selección de hemocultivos y pacientes.

En las características basales de la población, se incluyeron 50 hombres y 53 mujeres, con una edad media de 52.26 (+/- 19.84) años. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de microorganismos Gram-negativos productores de beta-lactamasa de espectro extendido, descritos previamente en la literatura, demostraron una distribución heterogénea. Para las comorbilidades asociadas,

45 pacientes (43.7%) presentaron hipertensión arterial sistémica, 33 pacientes (32%) diabetes mellitus tipo 2, 17 (16.5%) tenían cáncer en tratamiento, 11 (10.7%) padecían alguna enfermedad autoinmune, 8 (7.8%) eran pacientes postransplantados (todos con trasplante renal), 2 (1.9%) con infección por virus de inmunodeficiencia humana, 22 pacientes (21.4%) utilizaban esteroides de manera crónica, 14 (13.6%) utilizaban algún otro inmunosupresor (azatioprina, metotrexate, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, danazol), 8 (7.8%) usaban terapia biológica (inmunoglobulina, rituximab, adalimumab) y 13 (12.6%) pacientes tenían inmunosupresión por otro motivo (en general por uso de esquemas de quimioterapia asociada a neutropenia severa). El foco infeccioso de origen abdominal fue el que se encontró con mayor frecuencia, presentándose en 35 pacientes (34%), seguido de neumonía asociada a cuidados de la salud (32 pacientes, 31.1%), infección de vías urinarias complicada (24 casos, 23.3%) e infección relacionada a angioacceso (16 casos, 15.5%); se describen, en menor proporción, casos de infección de vías urinarias no complicada, infección de piel y tejidos blandos, neuroinfección, colitis pseudomembranosa, mucositis, osteomielitis, focos sépticos orales; no se identificó foco infeccioso en 3 casos (2.9%); uno o más focos infecciosos pudieron ser identificados en cada paciente. 89 pacientes (86.4%) utilizaron uno o más antibióticos previo al aislamiento del microorganismo productor de BLEEs, dentro de los cuales, los más usados son cefalosporinas (44.7%), carbapenémicos (42.7%), quinolonas (35.9%), metronidazol (21.4%), trimetropima-sulfametoxazol (11.7%), entre otros. El uso de angioacceso central se demostró en 91 pacientes (88.3%). 29 casos (28.2%) no usaron dispositivo externo (sin contar los angioaccesos), el resto de los pacientes utilizaron uno o más dispositivos externos como sonda transuretral (54.4%), cánula orotraqueal (44.7%), sonda nasogástrica o nasoyeyunal (37.9%), entre otros (traqueostomía, gastrostomía, etc). 64 (62.13%) pacientes tuvieron estancia en unidad de cuidados intensivos, con una mediana de 10.5 días, previo al desarrollo microbiológico del microorganismo productor de BLEEs. El motivo de ingreso hospitalario en 50% de los pacientes fue en relación a infección, 5 pacientes (4.9%) se consideraron ambulatorios (todos ellos para recibir hemodiálisis en esta unidad hospitalaria). El servicio tratante que incluyó con más frecuencia a pacientes portadores de microorganismos productores de BLEEs fue gastrocirugía (25 pacientes, 24.3%), seguido de medicina interna y nefrología (15.5% de los pacientes cada uno) y hematología (12.6% de los pacientes). El motivo de egreso hospitalario en relación a la infección se describe en 31 pacientes (30.1%) como curación de la misma, mejoría en 22 pacientes (21.4%) y defunción relacionada a la infección en 27 pacientes (26.7%). La



mediana y percentiles de los días de estancia intrahospitalaria que ameritaron dichos pacientes así como el resto de las características basales de estos pacientes de describen en el Cuadro 1.

#### Características de la Población

Edad, n/media (DS)		103 / 52.26 (+/- 19.84)	
<b>Género n (%)</b>			
Mujer	53 (51.5)	<b>Motivo de ingreso hospitalario n (%)</b>	
Hombre	50 (48.5)	Causa infecciosa	50 (48.5)
		Causa no infecciosa	48 (46.6)
		Ambulatorio	5 (4.9)
<b>Comorbilidades n (%)</b>		<b>Uso de dispositivos externos n (%)</b>	
Hipertensión Arterial	45 (43.7)	Catéter venoso central	64 (62.1)
Diabetes Mellitus	33 (32)	Sonda Foley	56 (54.4)
Uso crónico de esteroides	22 (21.4)	Cánula orotraqueal	46 (44.7)
Cáncer	17 (16.5)	Sonda nasogástrica o nasoyeyunal	39 (37.9)
Uso de otros inmunosupresores	14 (13.6)	Nutrición Parenteral Total	22 (21.4)
Inmunosupresión por otro motivo	13 (12.6)	Catéter venoso central + Catéter Mahurkar	13 (12.6)
Enfermedad Autoinmune	11 (10.7)	Cánula de traqueostomía	15 (14.6)
Transplante	8 (7.8)	Angioacceso periférico	12 (11.7)
Uso de terapia biológica	8 (7.8)	Catéter Mahurkar	10 (9.7)
Infección por VIH	2 (1.9)	Sonda de gastrostomía	8 (7.8)
Otra comorbilidad	78 (75.7)	Otro angioacceso	4 (3.9)
		Otros	32 (31.1)
		Ninguno	29 (28.2)
<b>Infección Relacionada n (%)</b>		<b>Servicio tratante n (%)</b>	
Foco infeccioso de origen Abdominal	35 (34)	Gastrocirugía	25 (24.3)
Neumonía Asociada a Cuidados de la Salud	32 (31.1)	Medicina Interna	16 (15.5)
Infección de vías urinarias complicada	24 (23.3)	Nefrología	16 (15.5)
Relacionada a angioacceso	16 (15.5)	Hematología	13 (12.6)
Infección de vías urinarias no complicada	11 (10.7)	Neurocirugía	8 (7.8)
Piel y tejidos blandos	11 (10.7)	Gastroenterología	7 (6.8)
Neumonía Adquirida en la Comunidad	2 (1.9)	Neurología	5 (4.9)
Neuroinfección	4 (3.9)	Unidad de Trasplante Renal	5 (4.9)
Colitis pseudomembranosa	2 (1.9)	Endocrinología	2 (1.9)
Osteomielitis	1 (1)	Urología	2 (1.9)
Mucositis	1 (1)	Reumatología	3 (2.9)
Otra infección	2 (1.9)	Angiología y Cirugía Vasculat	1 (1)
No identificada	3 (2.9)		
<b>Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos n (%)</b>		<b>Motivo de egreso hospitalario n (%)</b>	
Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos	<b>64 (62.13)</b>	Curación de la infección	31 (30.1)
previo al desarrollo del microorganismo productor		Defunción relacionada a infección	27 (26.2)
de BLEEs, Md (Pc 25-75)	10.5 (6/19)	Mejoría de la infección	22 (21.4)
Días de estancia intrahospitalaria previo al desarrollo		Defunción no relacionada a infección	9 (8.7)
del Microorganismo productor de BLEEs, Md (Pc 25-75)	29.5 (15/46.25)	Traslado a otro hospital	8 (7.8)
Días de estancia intrahospitalaria totales, Md (Pc 25-75)	66 (28/114)	Paciente Ambulatorio	5 (4.9)
		No especificado	1 (1)

Cuadro 1. Características basales de la población.

/ Azatioprina, metotrexate, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, danazol.

¡ Uso de quimioterapia, neutropenia severa.

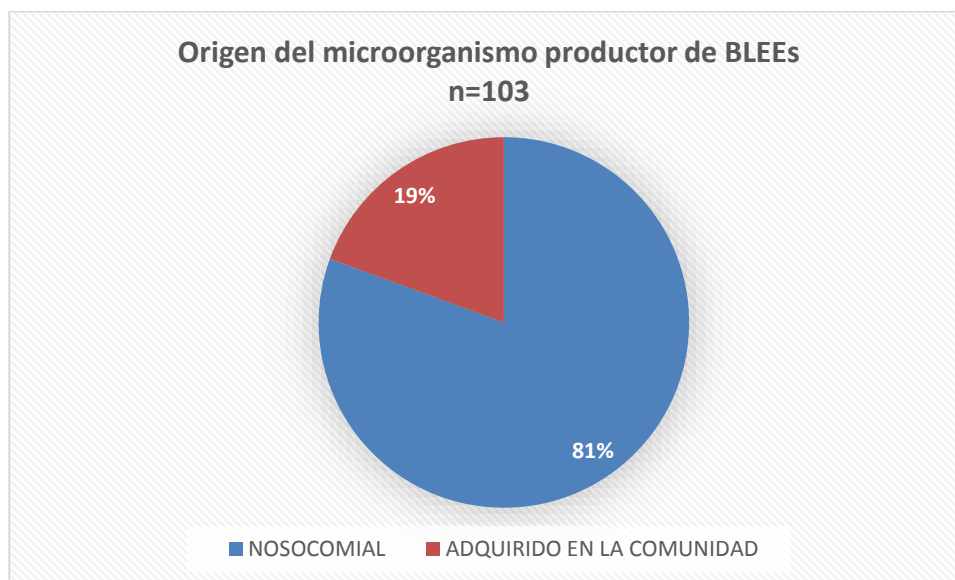
: Rituximab, inmunoglobulina.

+ Enfermedad vascular cerebral, cardiopatía, neumopatía, epilepsia, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía, distiroidismo, enfermedades desmielinizantes, enfermedad ácido-péptica, etc.

™ Focos sépticos orales.

[ Marcapasos cardíaco, catéter JJ, derivación o endoprótesis de la vía biliar, válvula protésica cardíaca, derivación ventriculoperitoneal, yeyunostomía, ileostomía, ventriculostomía, catéter subaracnoideo, sonda endopleural, colostomía.

Se consideraron 20 casos (19.4%) en los que los microorganismos Gram-negativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido fueron adquiridos en la comunidad y 83 casos (80.6%) que se consideraron de origen nosocomial (Gráfica 6).



Gráfica 6. Origen del microorganismo productor de BLEEs.

Para el análisis de los factores de riesgo relacionados a defunción, se tomaron en cuenta sólo a los datos en relación al primer hemocultivo que mostró aislamiento de microorganismo productor de BLEEs por cada paciente.

La asociación de los factores de riesgo con muerte por causa no relacionada a infección, se analizó mediante tabla de contingencia para análisis bivariado y se aplicó la prueba de chi cuadrada, aunque en casos en donde la frecuencia mínima esperada fue menor a 5 se aplicó el estadístico exacto de Fisher, obteniendo que los resultados mostraron tendencia a presentar asociación y significativos estadísticamente para la edad >65 años con OR 1.8 (IC 1.22-2.81, p=0.002), enfermedad autoinmune con OR 2.01 (IC 1.17-3.46, p=0.047), uso de angioacceso central OR 4.46 (IC 0.66-29.73, p=0.024), presencia de dispositivo externo OR 6.66 (IC 1.71-25.95, p=0.00), uso de sonda transuretral con OR 4.19 (IC 1.91-9.21, p=0.00), uso de cánula orotraqueal con OR 5.13 (IC 2.47-10.63, p=0.00), presencia de traqueostomía con OR 1.95 (IC 1.16-3.28, p=0.02), uso previo de antibióticos con OR 2.67 (IC 0.72-9.91, p=0.04), uso previo de quinolonas con OR 2.80 (IC 1.64-4.78, p=0.000), uso previo de carbapenémicos con OR 1.67 (IC 0.98-2.84, p=0.05), estancia previa en unidad de cuidados intensivos con OR 2.11 (IC 1.24-3.60, p=0.005), infección relacionada a neumonía intrahospitalaria con OR 2.48 (IC 1.49-4.1, p=0.000). Se mostró tendencia a presentar asociación a muerte no relacionada a causa infecciosa (por OR mayor a la unidad) también en los siguientes factores de riesgo: antecedente de diabetes mellitus tipo 2, infección por virus de inmunodeficiencia humana, uso crónico de esteroides, uso de gastrostomía, traqueostomía, sonda

nasogástrica o nasoyeyunal, uso previo de piperacilina/tazobactam, vancomicina, aminoglucósidos, lincosamidas, sulfas, metronidazol y macrólidos, resistencia a carbapenémicos, neumonía adquirida en la comunidad, infección de vías urinarias complicada, neuroinfección, colitis pseudomembranosa, uso de nutrición parenteral total y estancia intrahospitalaria total mayor de 10 días; sin embargo, no se consideró significativa (por "p" mayor de 0.05). No se determinó asociación a muerte por causa no infecciosa (OR menor de la unidad) en factores de riesgo como: género masculino, hipertensión arterial sistémica, trasplante renal, cáncer, uso de inmunosupresores, uso previo de cefalosporinas, uso previo de linezolid, más de 10 días de estancia en unidad de cuidados intensivos previo a toma de hemocultivo, origen nosocomial del BLEEs, infección de vías urinarias no complicada, infección relacionada a angioacceso, más de 10 días de estancia intrahospitalaria previo a la toma de hemocultivo, aunque no se mostró significativa ( $p>0.05$ ); el OR fue igual a la unidad en factores de riesgo como infección de piel y tejidos blandos y sepsis de origen abdominal, pero con "p" no significativa (Tabla 2). Es conveniente aclarar que para los días de estancia intrahospitalaria total, se excluyeron a 2 pacientes debido a carecer de tal dato en el expediente clínico (realizándose el análisis de ésta variable sólo para 101 pacientes).

Se realizó el mismo análisis bivariado para mostrar asociación de factores de riesgo con muerte relacionada a la infección, teniendo como resultados significativos con los siguientes: uso de angioacceso central con OR de 8.43 (IC 1.27-55.71,  $p=0.000$ ), presencia de dispositivo externo con OR 4.89 (IC 1.23-19.37,  $p=0.000$ ), uso de sonda transuretral con OR 2.93 (IC 1.29-6.67,  $p=0.004$ ), cánula orotraqueal con OR 4.33 (IC 1.91-9.84,  $p=0.000$ ), uso previo de quinolonas con OR 3.56 (IC 1.78-7.12,  $p=0.000$ ), estancia en unidad de cuidados intensivos previo al aislamiento del microorganismo con OR 1.89 (IC 0.98-3.61,  $p=0.05$ ), neumonía intrahospitalaria con OR 2.38 (IC 1.27-4.48,  $p=0.007$ ), infección de vías urinarias complicada con OR 1.93 (IC 1.02-3.69,  $p=0.049$ ). Se mostró tendencia a asociación (OR mayor a 1) aunque no significativa ( $p>0.05$ ) en los siguientes factores de riesgo: edad mayor a 65 años, diabetes mellitus 2, infección por VIH, enfermedad autoinmune, uso crónico de esteroides, traqueostomía, sonda nasogástrica o nasoyeyunal, uso previo de antibióticos, uso previo de lincosamidas, linezolid, nitrofurantoína, sulfas, metronidazol y macrólidos, neumonía adquirida en la comunidad, neuroinfección, colitis pseudomembranosa y estancia intrahospitalaria total; se mostró además no asociación con muerte relacionada a infección (OR menor de 1) en pacientes con los siguientes factores de riesgo: género hombre, cáncer, uso de inmunosupresores, gastrostomía, uso previo de cefalosporinas, piperacilina/tazobactam, vancomicina y aminoglucósidos,

resistencia a carbapenémicos, estancia en unidad de cuidados intensivos mayor de 10 días previo a toma de hemocultivo, infección de vías urinarias no complicada, foco infeccioso de origen abdominal, infección relacionada a angioacceso, estancia intrahospitalaria mayor de 10 días previo a toma de hemocultivo; ninguno de éstos tuvo significancia estadística por  $p > 0.05$ . La infección de tejidos blandos y el origen nosocomial del BLEEs así como el uso previo de carbapenémicos mostraron un OR igual a 1, estadísticamente no significativo (Tabla 2).

FACTOR DE RIESGO	MUERTE POR CAUSA NO RELACIONADA A INFECCIÓN			MUERTE POR CAUSA RELACIONADA A INFECCIÓN		
	n (%)	OR (IC)	p	n (%)	OR (IC)	p
<b>Género</b>						
Mujer	14/50 (28)	1		15/53 (28.3)	1	
Hombre	22/53 (41.5)	0.55 (0.23-1.25)	0.15	12/50 (24)	0.84 (0.44-1.63)	0.62
<b>Edad</b>						
<65 años	24/70 (34.3)	1		16/70 (22.9)	1	
>65 años	12/33 (36.4)	1.85 (1.22-2.81)	0.002	11/33 (33.3)	1.45 (0.76-2.78)	0.13
<b>Diabetes Mellitus</b>						
No	21/70 (30)	1		16/70 (22.9)	1	
Si	15/33 (45.5)	1.51 (0.90-2.54)	0.12	11/33 (33.3)	1.45 (0.76-2.78)	0.25
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>						
No	21/58 (36.2)	1		15/58 (25.9)	1	
Si	15/45 (33.3)	0.92 (0.53-1.57)	0.76	12/45 (26.7)	1.03 (0.53-1.97)	0.92
<b>Trasplante</b>						
No	34/95 (35.8)	1		25/95 (26.5)	1	
Si	2/8 (25)	0.69 (0.20-2.39)	0.71	2/8 (25)	0.95 (0.27-3.30)	1.00
<b>VIH</b>						
No	35/101 (34.7)	1		26/101 (25.7)	1	
Si	1/2 (50)	1.44 (0.35-5.91)	1	1/2 (50)	1.94 (0.46-8.07)	0.45
<b>Cáncer</b>						
No	31/86 (36)	1		23/86 (26.7)	1	
Si	5/17 (29.4)	0.81 (0.37-1.79)	0.78	4/17 (23.5)	0.88 (0.34-2.22)	1.00
<b>Enfermedad Autoinmune</b>						
No	29/92 (31.5)	1		22/92 (23.9)	1	
Si	7/11 (63.3)	2.01 (1.17-3.46)	0.047	5/11 (45.5)	1.90 (0.90-3.99)	0.12
<b>Uso crónico de esteroides</b>						
No	27/81 (33.3)	1		20/81 (24.7)	1	
Si	9/22 (40.9)	1.22 (0.68-2.12)	0.50	7/22 (31.8)	1.28 (0.62-2.64)	0.50
<b>Uso de otros inmunosupresores</b>						
No	28/74 (37.8)	1		20/74 (27)	1	
Si	8/29 (27.6)	0.73 (0.37-1.40)	0.32	7/29 (24.1)	0.89 (0.42-1.88)	0.76
<b>Uso de angioacceso central</b>						
No	1/13 (7.7)	1		1/12 (8.3)	1	
Si	47/137 (34.3)	4.46 (0.66-29.73)	0.024	26/91 (28.6)	8.43 (1.27-55.71)	0.000
<b>Presencia de dispositivo externo</b>						
No	2/29 (6.9)	1		2/29 (6.9)	1	
Si	34/74 (45.9)	6.66 (1.71-25.95)	0.00	25/74 (33.8)	4.89 (1.23-19.37)	0.005
<b>Sonda transuretral</b>						
No	6/47 (12.8)	1		6/47 (12.8)	1	
Si	30/56 (53.5)	4.19 (1.91-9.21)	0.00	21/56 (37.5)	2.93 (1.29-6.67)	0.004
<b>Cánula orotraqueal</b>						
No	7/57 (12.3)	1		6/57 (10.5)	1	
Si	29/46 (63)	5.13 (2.47-10.63)	0.00	21/46 (45.7)	4.33 (1.91-9.84)	0.000
<b>Gastrostomía</b>						
No	32/95 (33.7)	1		25/95 (26.3)	1	
Si	4/8 (50)	1.48 (0.70-3.13)	0.44	2/8 (25)	0.95 (0.27-3.30)	1.00
<b>Traqueostomía</b>						
No	27/88 (30.7)	1		22/88 (25)	1	
Si	9/15 (60)	1.95 (1.16-3.28)	0.02	5/15 (33.3)	1.33 (0.59-2.97)	0.49
<b>Sonda nasogástrica o nasoyeyunal</b>						
No	18/64 (28.1)	1		14/64 (21.9)	1	
Si	18/39 (46.2)	1.64 (0.97-2.75)	0.06	13/39 (33.3)	1.52 (0.80-2.89)	0.20
<b>Nutrición Parenteral Total</b>						

No	26/81 (32.1)	1		21/81 (25.9)	1	
Si	10/22 (45.5)	1.41 (0.81-2.47)	0.24	6/22 (27.3)	1.05 (0.48-2.28)	0.89
<b>Presencia de otro dispositivo externo</b>						
No	25/71 (35.2)	1		20/71 (28.2)	1	
Si	11/32 (34.4)	0.97 (0.55-1.73)	0.93	7/32 (21.9)	0.77 (0.36-1.64)	0.50
<b>Uso previo de antibióticos</b>						
No	2/14 (14.3)	1		2/14 (14.3)	1	
Si	34/89 (38.2)	2.67 (0.72-9.91)	0.04	25/89 (28.1)	1.96 (0.52-7.40)	0.34
<b>Uso previo de Quinolonas</b>						
No	14/66 (21.2)	1		9/66 (13.6)	1	
Si	22/37 (59.5)	2.80 (1.64-4.78)	0.000	18/37 (48.6)	3.56 (1.78-7.12)	0.000
<b>Uso previo de Cefalosporinas</b>						
No	23/57 (40.4)	1		16/57 (28.1)	1	
Si	13/46 (28.3)	0.70 (0.40-1.22)	0.20	11/46 (23.9)	0.85 (0.43-1.65)	0.63
<b>Uso previo de Carbapenémicos</b>						
No	16/59 (27.1)	1		15/59 (25.4)	1	
Si	20/44 (45.5)	1.67 (0.98-2.84)	0.054	12/44 (27.3)	1.07 (0.55-2.05)	0.83
<b>Uso previo de Piperacila/tazobactam</b>						
No	31/95 (32.6)	1		26/95 (27.4)	1	
Si	5/8 (62.5)	1.91 (1.04-3.52)	0.124	1/8 (12.5)	0.45 (0.07-2.94)	0.67
<b>Uso previo de Vancomicina</b>						
No	24/76 (31.6)	1		20/76 (26.3)	1	
Si	12/27 (44.4)	1.40 (0.82-2.4)	0.22	7/27 (25.9)	0.98 (0.47-2.06)	0.96
<b>Uso previo de Aminoglucósidos</b>						
No	26/79 (32.9)	1		22/79 (27.8)	1	
Si	10/24 (41.7)	1.26 (0.71-2.23)	0.43	5/24 (20.8)	0.74 (0.31-1.76)	0.49
<b>Uso previo de Lincosamidas</b>						
No	31/92 (33.7)	1		23/92 (25)	1	
Si	5/11 (45.5)	1.34 (0.66-2.73)	0.44	4/11 (36.4)	1.45 (0.61-3.43)	0.47
<b>Uso previo de Linezolid</b>						
No	35/100 (35)	1		26/100 (26)	1	
Si	1/3 (33.3)	0.95 (0.18-4.82)	1.00	1/3 (33.3)	1.28 (0.25-6.57)	1.00
<b>Uso previo de Nitrofurantoína</b>						
No	36/101 (35.6)	1		27/101 (26.7)	1	
Si	0/2 (0)	1.55 (1.34-1.79)	0.54	0/2 (0)	1.36 (1.21-1.53)	1.00
<b>Uso previo de Sulfas</b>						
No	31/91 (34.1)	1		23/91 (25.3)	1	
Si	5/12 (41.7)	1.22 (0.59-2.53)	0.60	4/12 (33.3)	1.31 (0.55-3.16)	0.50
<b>Uso previo de Metronidazol</b>						
No	27/81 (33.3)	1		20/81 (24.7)	1	
Si	9/22 (40.9)	1.22 (0.68-2.21)	0.51	7/22 (31.8)	1.28 (0.62-2.64)	0.50
<b>Uso previo de Macrólidos</b>						
No	35/102 (34.3)	1		26/102 (25.5)	1	
Si	1/1 (100)	2.91 (2.22-3.81)	0.35	1/1 (100)	3.92 (2.81-5.46)	0.26
<b>Resistencia a carbapenémicos</b>						
No	25/75 (33.3)	1		21/75 (28)	1	
Si	11/28 (39.2)	1.29 (0.52-3.17)	0.28	6/28 (21.4)	0.70 (0.24-1.97)	0.24
<b>Estancia en UCI</b>						
No	15/62 (24.2)	1		12/62 (19.4)	1	
Si	21/41 (51.2)	2.11 (1.24-3.60)	0.005	15/41 (36.6)	1.89 (0.98-3.61)	0.05
<b>Días en UCI</b>						
<10 días	17/28 (60.7)	1		15/28 (53.6)	1	
>10 días	21/36 (58.3)	0.96 (0.64-1.44)	0.42	16/36 (44.4)	0.69 (0.25-1.86)	0.23
<b>Origen del BLEEs</b>						
Adquirido en la Comunidad	7/20 (35)	1		5/20 (25)	1	
Nosocomial	29/83 (34.9)	0.99 (0.51-1.94)	0.99	22/83 (26.5)	1.06(0.45-2.45)	0.89
<b>Neumonía intrahospitalaria</b>						
No	17/71 (23.9)	1		13/71 (18.3)	1	
Si	19/32 (59.4)	2.48 (1.49-4.1)	0.000	14/32 (43.8)	2.38 (1.27-4.48)	0.007
<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>						
No	36/101 (35.6)	1		27/101 (26.7)	1	
Si	0/2 (0)	1.55 (1.34-1.79)	0.54	0/2 (0)	1.36 (1.21-1.53)	1.00
<b>Infección de vías urinarias no complicada</b>						
No	35/92 (38)	1		26/92 (28.3)	1	

<b>Si</b>	1/11 (9.1)	0.24 (0.03-1.57)	0.09	1/11 (9.1)	0.322 (0.04-2.14)	0.28
<b>Infección de vías urinarias complicada</b>						
<b>No</b>	24/79 (30.4)	1		17/79 (21.5)	1	
<b>Si</b>	12/24 (50)	1.64 (0.97-2.77)	0.07	10/24 (41.7)	1.93 (1.02-3.69)	0.049
<b>Infección de tejidos blandos</b>						
<b>No</b>	32/92 (34.8)	1		24/92 (26.1)	1	
<b>Si</b>	4/11 (36.4)	1.04 (0.45-2.39)	1.00	3/11 (27.3)	1.045 (0.37-2.91)	1.00
<b>Sepsis Abdominal</b>						
<b>No</b>	23/68 (33.8)	1		18/68 (26.5)	1	
<b>Si</b>	13/35 (37.1)	1.098 (0.63-1.89)	0.73	9/35 (25.7)	0.97 (0.48-1.93)	0.93
<b>Relacionada a Angioacceso</b>						
<b>No</b>	34/87 (39.1)	1		26/87 (29.9)	1	
<b>Si</b>	2/16 (12.5)	0.32 (0.08-1.20)	0.048	1/16 (6.3)	0.21 (0.03-1.43)	0.06
<b>Neuroinfección</b>						
<b>No</b>	36/99 (36.4)	1		27/99 (27.3)	1	
<b>Si</b>	0/4 (0)	1.57 (1.35-1.82)	0.29	0/4 (0)	1.37 (1.21-1.55)	0.57
<b>Colitis pseudomembranosa</b>						
<b>No</b>	34/101 (33.7)	1		25/101 (24.8)	1	
<b>Si</b>	2/2 (100)	2.97 (2.25-3.90)	0.12	2/2 (100)	4.04 (2.87-5.67)	0.06
<b>Otra infección</b>						
<b>No</b>	35/96 (36.5)	1		26/96 (27.1)	1	
<b>Si</b>	1/7 (14.3)	0.39 (0.06-2.45)	0.41	1/7 (14.3)	0.52 (0.08-3.33)	0.67
<b>Días de EIH previo a toma de hemocultivo</b>						
<b>&lt;10 días</b>	11/31 (35.5)	1		10/31 (32.3)	1	
<b>&gt;10 días</b>	25/72 (34.7)	0.96 (0.40-2.33)	0.47	17/72 (23.6)	0.64 (0.25-1.64)	0.18
<b>Días de EIH total</b>						
<b>&lt;10 días</b>	4/17 (23.5)	1		3/17 (17.6)	1	
<b>&gt;10 días</b>	32/86 (37.2)	1.92 (0.57-6.41)	0.21	24/86 (27.9)	1.80 (0.47-6.85)	0.29

Tabla 2. Análisis bivariado para asociación entre factores de riesgo y muerte tanto relacionada como no relacionada a causa infecciosa.

Se realizó análisis de regresión logística sólo para factores de riesgo que mostraron una “p” estadísticamente significativa, teniendo que, para asociación con muerte no relacionada a causa infecciosa, los que siguen mostrando tendencia a asociación son: enfermedad autoinmune (OR 11.25, IC 1.46-86.39, p=0.02), uso de sonda transuretral (OR 13.70, IC 1.28-146.19, p=0.03), cánula orotraqueal (OR 24.27, IC 2.90-202.89, p= 0.003) y uso previo de quinolonas (OR 6.12, IC 1.46-25.65, p=0.013). Para uso de angioacceso central, presencia dispositivo externo, uso previo de antibióticos y neumonía intrahospitalaria se mostró tendencia a asociación pero estadísticamente no significativa. Para edad >65 años y la estancia mayor de 10 días en unidad de cuidados intensivos previo a toma de hemocultivo se demostró OR menor de la unidad, ambos sin significancia estadística. Se obtuvo OR igual a 1 para presencia de traqueostomía, no significativa (Tabla 3).

FACTOR DE RIESGO	MUERTE POR CAUSA NO RELACIONADA A INFECCIÓN		
	OR	IC (95%)	P
EDAD >65 años	0.48	0.12-1.83	0.28
Enfermedad Autoinmune	11.25	1.46-86.39	0.02
Uso de angioacceso central	1.99	0.14-28.00	0.60
Presencia de dispositivo externo	1.15	0.09-14.47	0.91
Sonda transuretral	13.70	1.28-146.19	0.03
Cánula orotraqueal	24.27	2.90-202.89	0.003
Traqueostomía	1.04	0.20-5.19	0.96
Uso previo de antibióticos	1.11	0.09-12.91	0.93
Uso previo de Quinolonas	6.12	1.46-25.65	0.013
Estancia en UCI	0.18	0.02-1.45	0.10
Neumonía intrahospitalaria	1.11	0.27-4.56	0.88

Tabla 3. Regresión logística para muerte por causa no relacionada a infección

El análisis de regresión logística para asociación con muerte relacionada a infección, mostró tendencia a asociación estadísticamente significativa para la presencia de cánula orotraqueal (OR 6.49, IC 1.20-4.07, p=0.03) y para uso previo de quinolonas (OR 4.90, IC 1.44-35.09, p=0.01). Hubo tendencia a asociación no significativa para uso de angioacceso central, presencia de dispositivo externo, neumonía intrahospitalaria e infección de vías urinarias complicada. No se demostró asociación para uso de sonda transuretral y estancia en UCI mayor de 10 días previo a toma de hemocultivo, ambas estadísticamente no significativas (Tabla 4).

FACTOR DE RIESGO	MUERTE POR CAUSA RELACIONADA A INFECCIÓN		
	OR	IC (95%)	p
Uso de angioacceso central	1.95	0.16-23.82	0.59
Presencia de dispositivo externo	1.95	0.21-17.92	0.55
Sonda transuretral	0.66	0.10-4.07	0.65
Cánula orotraqueal	6.49	1.20-35.09	0.03
Uso previo de Quinolonas	4.90	1.44-16.73	0.01
Estancia en UCI	0.63	0.13-3.04	0.56
Neumonía intrahospitalaria	1.14	0.33-3.94	0.82
Infección de vías urinarias complicada	1.37	0.37-5.03	0.63

Tabla 4. Regresión logística para muerte relacionada a infección

En nuestro hospital, según datos obtenidos del departamento de Epidemiología, se registraron 778 defunciones en el periodo comprendido en el año 2012, de las cuales conocemos, por resultados de este estudio que, al menos 36 pacientes se egresaron por defunción no relacionada a infección (correspondiendo al 4.62% del total de las muertes registradas en el año) y que, por lo menos, 27 pacientes tuvieron egreso por defunción relacionada a infección por microorganismos Gram-negativos productores de BLEEs (3.47% del total de las muertes registradas en el 2012).

Los microorganismos Gram-negativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido que con mayor frecuencia mostraron relación con egreso por muerte relacionada a infección fue *Escherichia coli* (12 casos), *Pseudomonas sp* (6 casos), *Acinetobacter sp* y *Klebsiella sp* (3 casos cada una) (Tabla 5).

Microorganismo BLEEs	Egreso por defunción relacionada a infección	Otro motivo de egreso
	n (%) 27 (26.2)	n (%) 76 (73.8)
<i>Escherichia coli</i>	12 (29.3)	29 (70.7)
<i>Pseudomonas sp</i>	6 (33.3)	12 (66.7)
<i>Acinetobacter sp</i>	3 (23.1)	10 (76.9)
<i>Klebsiella sp</i>	3 (25)	9 (85)
<i>Enterobacter sp</i>	1 (14.3)	6 (85.7)
<i>Elizabethkinga sp</i>	0 (0)	1 (100)
<i>Stenotrophomonas</i>	0 (0)	2 (100)
<i>Serratia sp</i>	2 (66.7)	1 (33.3)
<i>Achromobacter</i>	0 (0)	2 (100)
<i>Citrobacter</i>	0 (0)	1 (100)
<i>Aeromonas</i>	0 (0)	2 (100)

<i>Sphingomonas</i>	0 (0)	1 (100)
---------------------	-------	---------

Tabla 5. Motivo de egreso de acuerdo al tipo de microorganismo productor de BLEEs.

## 15. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de bacilos Gram-negativos productores de BLEEs aislados en hemocultivos en nuestro hospital en el año 2012, siendo ésta de 6.58% (2,873 hemocultivos tomados en 2012, con desarrollo de 189 microorganismos productores de BLEEs), siendo los más frecuentes *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp*, *Acinetobacter sp* y *Enterobacter sp*.

En comparación con lo descrito en la literatura mundial, se muestra que en el Programa de Vigilancia Epidemiológica SENTRY 2004, la tasa registrada para *Klebsiella sp* productora de BLEEs es mayor en las 3 regiones geográficas analizadas (Latinoamérica con 42.7%, Norteamérica 5.8% y Europa 21.7%)(12) en comparación en la registrada en nuestro hospital (prevalencia anual de 0.90%, 26 casos); sin embargo, en el subanálisis de dicho estudio realizado en 1997 para Gram-negativos, la proporción de productores de BLEEs tanto de *E. coli* como de *Klebsiella sp* fue mucho menor que la registrada en este nosocomio (5.5% y 14.1% vs 74.46% y 63.41%, respectivamente) (13). Este último comportamiento fue similar en lo registrado en el estudio TEST publicado en el 2012, con 24.3% de las *E. coli* y el 35.3% de las especies de *Klebsiella* documentadas como productoras de BLEEs (14).

Con respecto a otros estudios publicados en México, Silva-Sánchez y col. en el 2011 registran una frecuencia, en aislamientos de microorganismos productores de BLEEs en hemocultivos, de *Klebsiella* en 56% y *Enterobacter* en 29%(16) mostrándose mayor que la reportada en nuestro hospital (13.75% y 7.93%, respectivamente); pero de *E. coli* en aquel estudio mostró frecuencia de 15% de los BLEEs(16), que es en definitiva, menor que la reportada en nuestro estudio (37.03%). Navarro y cols. en 2011, documentaron una frecuencia de *E. coli* productora de BLEEs del 17.90% con respecto a todas las de su especie y el 15.78% productora de BLEEs considerando a especies de *Klebsiella* (18) (proporción menor que la ya mencionada en HE CMN SXXI). Mosqueda y col. en el 2008 mostró una proporción de *Klebsiella* productora de BLEEs del 14%(17), siendo de manera significativa menor que la registrada en este hospital (63.41%). En uno de los estudios más recientes publicados en 2012 por Muro y cols, el 50% de las enterobacterias expresaron BLEEs(19), menor que el 71.59% que expresaron BLEEs en este hospital.



Cumpliendo uno de los objetivos específicos de este estudio, en relación a la frecuencia de microorganismos en general aislados en hemocultivos de este hospital, se identifican, en orden descendente a *Staphylococcus aureus* (20.20%), *Escherichia coli* (15.82%), *Staphylococcus epidermidis* (13.13%), *Klebsiella pneumoniae* (6.39%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5.89%). En el estudio SENTRY publicado en 2004, se identificaron a estos microorganismos dentro de los primeros 10 en las 3 regiones geográficas incluídas, siendo más similar a lo descrito en Latinoamérica (*S. aureus* 21.6%, *E. coli* 18.2%, *S. coagulasa negativo* 13.3%, *Klebsiella sp* 10.1% y *P. aeruginosa* en 6.5%)(<sup>12</sup>). En nuestro hospital documentamos que el 52% de los microorganismos aislados fueron Gram-positivos y 45% fueron Gram-negativos, en comparación con que las especies de Gram-positivos causan >57% de las infecciones en Norteamérica y menos del 51% en Latinoamérica y Europa(<sup>12</sup>).

En cuanto a la susceptibilidad antibiótica descrita en Gram-negativos que expresan BLEEs de nuestra población se muestra corresponsabilidad antimicrobiana importante, incluso a carbapenémicos y tigeciclina (con resistencia de hasta 9-29%). La resistencia es mayor en comparación con descrito en la literatura mundial en cuanto a fluroquinolonas y meropenem (resistencias del 34% y 0% vs 77-80% y 24% en nuestro hospital, respectivamente), igual para trimetoprima-sulfametoxazol (78%) y menor resistencia a aminoglucósidos y piperacilina/tazobactam (94% y 70% vs 29% y 44% en nuestro hospital) según el brazo del estudio SENTRY publicado en 1999(<sup>13</sup>). En el estudio TEST 2012 se observa, en *E. coli* productora de BLEEs, una resistencia mayor a la identificada en nuestro HE (susceptibilidad en >95% a carbapenémicos y tigeciclina, 89.7% a amikacina vs 99%, 100% y 99% en nuestro estudio, respectivamente), sin embargo en las especies de *Klebsiella* se demuestra que en nuestro hospital de especialidades existe mayor resistencia a carbapenémicos y tigeciclina (23% y 12% vs 4% y 6.3%, respectivamente), incluso en el brazo que se hizo para análisis referente a México de este tipo de microorganismo con 100% de sensibilidad a imipenem y 93% a meropenem (<sup>14</sup>) (siendo en HE CMN SXXI de 77% la sensibilidad a estos antibióticos). En cuanto a la resistencia a carbapenémicos, sólo Silva-Sánchez y cols. en 2011 encontraron algo similar a lo descrito para *K. pneumoniae* (resistencia hasta 24%)(<sup>16</sup>), sin embargo, el resto de los estudios comentados reporta una sensibilidad a carbapenémicos del 94-100% para los productores de BLEEs(<sup>17,18,19</sup>) vs 71-91% documentada en nuestro hospital. Es de gran consideración además, que los microorganismos productores de BLEEs con mayor frecuencia aislados en HE CMN SXXI tienen más del 50% de resistencia antimicrobiana, con resistencia a carbapenémicos hasta del 29% no identificada en estudios publicados previamente, aunque

esto no demostró asociación con mortalidad (como se explicó anteriormente); el antibiótico que mostró mayor sensibilidad fue ertapanem (resistencia de 9%; con el que no contamos en nuestra institución; sin poder descartar que el no usarlo previamente, porque no lo tenemos disponible, sea un factor para que no exista mayor resistencia al mismo).

En cuanto a la susceptibilidad antibiótica registrada y ya que no contamos con disponibilidad de ertapanem en nuestra institución, una consideración de tratamiento empírico en casos con sospecha o confirmados de infección por productores de BLEEs, además de carbapenémicos, es el uso de amikacina o tigeciclina, que muestran una similar resistencia global (29 y 25% vs 29 y 24% para imipenem y meropenem, respectivamente).

Las características epidemiológicas de pacientes en que se desarrolla microorganismo Gram-negativo productor de BLEEs de nuestro hospital, se describen detalladamente en el cuadro 1, tomándose en cuenta los factores de riesgo determinados en la literatura mundial. En nuestra población no hubo diferencia entre el género (51.5% mujeres y 48.4% hombres) y la edad media fue de 52.26 +/- 19.8 años, las principales comorbilidades fueron diabetes mellitus, uso crónico de esteroides y cáncer así como el uso de otros inmunosupresores, la infección más comúnmente relacionada fue de origen abdominal (34%), seguido por neumonía intrahospitalaria (31.1%), infección de vías urinarias complicada (23.3%) y relacionada a angioacceso (15.5%). Dentro de este último punto, se considera en México un estudio realizado por Navarro y cols.<sup>(18)</sup> en que expresan que los productores de BLEEs fueron aislados en mayor prevalencia en infecciones urinarias comunitarias (hasta 64.9% vs 10.7% en HE) y hospitalarias (hasta 50% vs 23.3% en nuestro hospital de especialidades HE), seguido de sangre (0-26.5% vs 15.5% en HE), piel y tejido blando (8.2-17.2% vs 10.7% en HE). El 86.4% de la población utilizó uno o más tipos de antibióticos previo a la toma del hemocultivo, los más frecuentes son cefalosporinas, carbapenémicos, metronidazol y trimetoprim-sulfametoxazol, esto pudiera explicar la mayor resistencia identificada en nuestro hospital al uso de carbapenémicos (sin poder demostrar relación en este estudio). El 62.1% de los pacientes usó algún tipo de angioacceso central. El 28.2% de los pacientes no utilizó algún otro dispositivo externo (además del angioacceso, central o periférico), en el resto se usaron 1 o más dispositivos, los más frecuentes son sonda transuretral, cánula orotraqueal, sonda nasogástrica o nasoyeyunal, traqueostomía y gastrostomía. La estancia intrahospitalaria (EIH) previo a la toma de hemocultivo se describió como una mediana de 29.5 días (con rangos que van de 0 a 267 días, percentil 25 y 75 de 15 y 46.25 días, respectivamente), la EIH

total con mediana de 66 días (con rango de 0 a 268 días, percentil 25-75 de 28-114), el 62.13% de los pacientes ameritó hospitalización en unidad de cuidados intensivos (UCI) previo al desarrollo del microorganismo BLEEs y los días de estancia en UCI previo a la toma de hemocultivo se describió con una mediana de 10.5 días con percentil 25-75 de 6-19, con rango que va de 1 a 32 días. Los 5 pacientes que se mostraron que tienen EIH de 0 días son aquellos que reciben atención de manera ambulatoria en nuestro hospital en la unidad de hemodiálisis. Se describe un origen nosocomial del microorganismo productor de BLEEs en el 80.6% y adquirido en la comunidad del 19.4%, en el análisis por tipo de microorganismo se describió por Navarro y cols. que *Klebsiella sp* tenía un 100% de origen nosocomial, sin identificar casos adquiridos en la comunidad, al igual que para *Escherichia coli*<sup>(18)</sup> (vs 93.7 y 6.25%, respectivamente en nuestra unidad hospitalaria para *Klebsiella sp* y 69.3% nosocomial con 30.76% adquirido en la comunidad para *Escherichia coli*).

Una debilidad de nuestro estudio es que no se comparó la población con desarrollo de microorganismos productores de BLEEs (casos) con otros microorganismos y/o aquellos Gram-negativos que muestran sensibilidad a beta-lactámicos (controles), por lo que la asociación con factores de riesgo y desarrollo de infección por este tipo de microorganismo no puede ser llevado a cabo. En estudios previos, sólo se ha determinado importancia a factores de riesgo para el desarrollo de infección por microorganismos que expresan BLEEs como son: estancia previa en unidad de cuidados intensivos<sup>(12,17)</sup> o estancia en casas de asistencia así como ventilación mecánica asistida<sup>(15)</sup> y uso previo de cefalosporinas<sup>(17,19)</sup>.

Sin embargo una de las aportaciones brindadas en nuestro estudio, además de conocer la variedad de patógenos intrahospitalarios y la prevalencia de microorganismos productores de BLEES en hemocultivos, es el análisis bivariado y regresión logística para determinar asociación de la presencia de factores de riesgo descritos anteriormente en la literatura con la mortalidad, tanto relacionada como no relacionada directamente a infección.

En este estudio se aprecia que los únicos factores de riesgo que demuestran tendencia asociación con mortalidad por causas no relacionadas a infección y son estadísticamente significativos (por  $p < 0.05$ ) son: edad >65 años (OR 1.85), enfermedad autoinmune (OR 2.01), uso de angioacceso central (OR 4.46), presencia de dispositivo externo (OR 6.66), uso de sonda transuretral (OR 4.19), presencia de cánula orotraqueal (OR 5.13), traqueostomía (OR 1.95), uso previo de antibiótico (OR 2.67), uso previo de quinolonas (OR 2.80), uso previo de carbapenémicos (OR 1.67), estancia en UCI (OR 2.11) y neumonía

intrahospitalaria (OR 2.48) (Tabla 2). Se hizo el análisis de regresión logística para estos factores de riesgo y asociación con muerte de causa no infecciosa, documentando que sólo significancia estadística para enfermedad autoinmune (OR 11.25), uso de sonda transuretral (OR 13.70), cánula orotraqueal (OR 24.27) y uso previo de quinolonas (OR 6.12) (Tabla 3).

En cuanto a los factores de riesgo y su asociación con mortalidad por causa infecciosa sólo fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) aquellos como uso de angioacceso central (OR 8.43), presencia de dispositivo externo (OR 4.89), uso de sonda transuretral (OR 2.93), cánula orotraqueal (OR 4.33), uso previo de quinolonas (OR 3.56), estancia en UCI previo a la toma de hemocultivo (OR 1.89), neumonía intrahospitalaria (OR 2.38) e infección de vías urinarias complicada (OR 1.93) (Tabla 2). Sin embargo, en el análisis de regresión logística para estas variables se mostró que sólo existe tendencia a asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) para la presencia de cánula orotraqueal (OR 6.49) y uso previo de quinolonas (OR 4.90) (Tabla 4).

Según lo reportado en el estudio de Bhavanini y cols, quienes determinan que el pronóstico clínico pobre tuvo discreta asociación con estancia previa en casas de asistencia (64.3% vs 82.7%,  $p = 0.14$ ), trasplante (60 vs 83.1%,  $p = 0.09$ ) y asistencia mecánica ventilatoria (76.6 vs 87.7%,  $p = 0.08$ ) y que, en el caso de mortalidad por cualquier causa, únicamente la presencia de catéter intravascular demostró leve asociación (mortalidad 23.6% vs 5.3%,  $p = 0.08$ ), aunque, como se observa, ninguna es estadísticamente significativa<sup>(15)</sup>; lo anterior, al compáralo con lo mostrado en nuestro hospital, coincide en que el uso de cánula orotraqueal y, por tanto, de asistencia mecánica ventilatoria, se asocia más a muerte por cualquier causa (infecciosa o no infecciosa), siendo en nuestro estudio con significancia estadística.

Se ha reportado en la literatura, como factor de riesgo independiente para el desarrollo de infección por cepas productoras de BLEEs, el uso previo de cefalosporinas de amplio espectro <sup>(17,19)</sup>. En los resultados del presente estudio se demostró que el uso previo de cefalosporinas no mostró asociación alguna con mortalidad (para mortalidad global con OR 0.70, IC 0.40-1.22,  $p = 0.20$  y para mortalidad por causa infecciosa con OR 0.85, IC 0.43-1.65,  $p = 0.63$ ) (Tabla 2) sino incluso protección para este tipo de desenlace, a pesar de su comprobada relación con el desarrollo de infección. Esto es similar a la estancia previa en UCI, en donde parece que tienen menor riesgo de morir los que reciben atención en dicho servicio (para defunción por causa infecciosa con OR 0.63, IC 0.13-3.04,  $p = 0.63$ , y para defunción por causa no infecciosa con OR 0.18, IC 0.02-1.45 y  $p = 0.10$ , estadísticamente no significativo) (Tabla 3 y 4). De forma

similar, el origen nosocomial del BLEEs no presenta asociación con mortalidad (OR 0.99, IC 0.51-1.94, p 0.99 para muerte de causa no infecciosa y OR 1.06, IC 0.45-2.45, p 0.89 para muerte por causa infecciosa) (Tabla 2) en este estudio; el Programa de Vigilancia Epidemiológica SENTRY 1999 ha demostrado que tampoco existe asociación del origen nosocomial del BLEEs y la resistencia antimicrobiana que presentan este tipo de microorganismos<sup>(13)</sup>. En nuestra investigación, por el notable aumento de la resistencia a carbapenémicos, no descrita previamente en la literatura, se realizó análisis bivariado para mortalidad, mostrando que aunque existe tendencia a asociación para mortalidad por causa no infecciosa con OR 1.29 (IC 0.52-3.17, p=0.28) ésta no es estadísticamente significativa, y en cuanto a defunción por causa infecciosa mostró no tener asociación (OR 0.70, p 0.24) (Tabla 2).

Es importante conocer además que en nuestro hospital por lo menos se registraron 27 casos de muerte relacionada a infección por microorganismos Gram-negativos productores de BLEEs, que corresponde al 3.47% del total de las 778 defunciones registradas en este periodo comprendido en el 2012.

Como se ha mencionado anteriormente, es imprescindible realizar estudios en nuestro nosocomio en que se comparen poblaciones sin desarrollo microbiológico, con desarrollo de algún microorganismo igual o diferente a bacilos Gram-negativos y aquellos en que se identifique una cepa que exprese beta-lactamasas de espectro extendido, para poder identificar asociación con factores de riesgo e infección así como establecer pronóstico a partir de los mismos. Esto no solo en hemocultivos, sino también en el resto de los especímenes obtenidos de pacientes con sospecha de infección.

## **16. CONCLUSIONES**

- La prevalencia de microorganismos Gram-negativos productores de beta-lactamasa de espectro extendido aislados en hemocultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre el 1° de enero al 31° de diciembre de 2012 es de 6.58%.
- La frecuencia de microorganismos identificados en hemocultivos de nuestro hospital es similar a la reportada en Latinoamérica.
- Se registra menor frecuencia en nuestro hospital para aislamientos de bacilos Gram-negativos, sin embargo, la proporción de microorganismos productores de BLEEs es significativamente mayor a la identificada en el resto de México y el mundo.

- La susceptibilidad antibiótica de cepas que expresan BLEEs es heterogénea en cuanto a lo descrito en el resto de la literatura, coincidiendo con corresponsibilidades. Sin embargo, se ha demostrado que en nuestra unidad hospitalaria existe resistencia incrementada a carbapenémicos (no identificada en el resto del mundo) y que los microorganismos productores de BLEEs más frecuentes presentan resistencia antibiótica en más del 50%. Una consideración de tratamiento empírico en casos con sospecha o confirmados de infección por productores de BLEEs en nuestro hospital, además de carbapenémicos, es el uso de amikacina o tigeciclina.
- Los únicos factores de riesgo con tendencia a asociación a mortalidad por causa infecciosa estadísticamente significativa son presencia de cánula orotraqueal y uso previo de quinolonas.

## 17. BIBLIOGRAFIA

1. **Bradford P.** Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev.* 2001. **14**(4):933-951.
2. **Kliebe C, Nies J. F. Meyer, R. M. Tolxdorff-Neutzling, B. Wiedemann.** Evolution of plasmid-coded resistance to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985. **28**:302–307.
3. **Winokur P, Canton R, Casellas J, Legakis N.** Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis.* 2001. **32** Suppl 2:S94.
4. **Paterson D, Ko W, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas J, Goossens H et al.** Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004. **39**(1):31.
5. **Paterson D, Ko W, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas J, Goossens H et al.** International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann of Intern Med.* 2004. **140**(1):26.
6. **Wiener J, Quinn J, Bradford P, Goering R, Nathan C, Bush K et al.** Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA.* 1999. **281**(6):517.
7. **Lautenbach E, Patel J, Bilker W, Edelstein P, Fishman N.** 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**(8):1162.
8. **Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Liñares J et al.** Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998. **42**(1):53.
9. **Ayala J, Alemán M, Guajardo C, Rivera N.** Bacteremias: incidencia y resistencia antimicrobiana. *AVANCES.* 2011. **23**(8):4-11.
10. **Lascols C, Hackel M, Hujer AM, Marshall SH, Bouchillon SK, Hoban DJ et al.** Using nucleic acid microarrays to perform molecular epidemiology and detect novel  $\beta$ -lactamases: a snapshot of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases throughout the world. *J Clin Microbiol.* 2012 May. **50**(5):1632-9.
11. **Villegas M, Guzmán M, Sifuentes-Osornio J, Rossi F.** Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America – 2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis* 2011; **15**(1):34-39.
12. **Biendebach D, Moet G, Jones R.** Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004; **50**:59-69.
13. **Diekema D, Pfaller M, Jones R, Doern G, Winokur P, Gales A et al.** 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.* 1999; **29**:595-607.
14. **Fernández-Canigia L, Dowzicky M.** Susceptibility of important Gram-negative pathogens to tigecycline and other antibiotics in Latin America between 2004 and 2010. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2012; **11**(29):1-9.
15. **Bhavnani S, Ambrose P, Craig W, Dudley M, Jones R.** Outcomes evaluation of patients with ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species as defined by CLSI reference methods: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006; **54**:231-236.
16. **Silva J, Garza JU, Reyna F, Sanchez A, Rojas T, Andrade V et al.** Extended-spectrum B-lactamase-producing Enterobacteriaceae causing nosocomial infections in Mexico. A retrospective and multicenter study. *Arch Med Res* 2011; **42**:156-162.
17. **Mosqueda J, Montaña A, Rolón A, Cervantes C, Bobadilla J, Silva J et al.** Molecular epidemiology and risk factors of bloodstream infections caused by extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. A case—control study. *Int J Infect Dis* 2008; **12**:653-659.
18. **Navarro M, Robles R, Garibay A, Ruiz E.** *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de beta-lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Salud Pública Mex* 2011; **53**:341-344.
19. **Muro S, Garza E, Camacho A, González G, Llaca J, Bosques F et al.** Risk factors associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae nosocomial bloodstream infections in a tertiary care hospital: a clinical and molecular analysis. *Chemotherapy* 2012; **58**(3):217-24.

## 18. ANEXOS

### Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos.

Número de folio		Sexo	
		Edad	
Servicio			

	Día	Mes	Año
Fecha de toma de hemocultivo			

Microorganismo			
Antibiograma	Sensibilidad		
	Resistencia		

FACTORES DE RIESGO							
Uso de angioacceso	Catéter venoso central						
	Periférico						
	Mahurkar						
	Otro						
Uso de antibióticos	Previo a la toma de hemocultivo	Si		Quinolonas		Antihongo	
		No		Cefalosporinas			
		No especificado		Carbapenémicos			
				Piperacilina/tazobactam			
				Vancomicina			
			Aminoglucósidos				
	Recibido al momento de la infección	Si		¿Cuál (es)?		Días	
	No						
	No especificado						
Infección relacionada	Neumonía	Adquirida en comunidad					
		Nosocomial					
	Infección de vías urinarias						



	Infección de piel y tejidos blandos		Especificar		
	Sepsis abdominal		Especificar		
	Relacionada a catéter				
	Otro				
Estancia en UCI	Si		Dias de estancia		
	No				
Uso de dispositivos externos	Sonda foley				
	Cánula orotraqueal				
	Gastrostomía				
	Traqueostomía				
	Otro		Especificar		
Comorbilidades	HAS				
	DM2				
			Postransplantado	si / no	Tipo
			Enfermedad autoinmune	si / no	Tipo
			Infección por VIH	si / no	Cuenta de linfocitos T CD4
			Cáncer	si / no	Tipo
			Uso crónico de esteroides	si / no	
			Uso crónico de otros inmunosupresores	si / no	
			Uso de terapia biológica	si / no	
		Si	Otro motivo	si / no	
	Inmunosupresión	No			
	Otro	si / no	Tipo		

Motivo de ingreso	
Motivo de egreso	Mejoría
	Defunción
	Curación
	Traslado a otro hospital
	No especificado

## Anexo 2. Flujograma.

