



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

Uso de antimicrobianos y comportamiento del género *Enterobacteriaceae* productores de BLEE en un hospital pediátrico durante el periodo 2012-2015

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. RAFAEL TADEO LOAEZA RODRÍGUEZ

TUTOR:

Dra. Martha Marcela Espinoza Oliva
Médico Pediatra Infectólogo

Guadalajara, Jalisco, noviembre 2015.



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Tesista:

Rafael Tadeo Loeza Rodríguez. Residente de segundo año de la Subespecialidad de Infectología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Matrícula: 99283861 Tel: 7771034672

Director de Tesis:

Dra. Martha Marcela Espinoza Oliva, Médico Infectólogo Pediatra del servicio de Infectología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 10470069. Tel: 3331904590 Correo electrónico: marce34gdl@yahoo.com.mx

Asesor Clínico:

Dr. Iván Fernando Contreras Coronado Tovar, Médico Infectólogo Pediatra del servicio de Infectología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matrícula: 991427864. Tel: 3312748543.

Asesor Metodológico:

Dr. Juan Carlos Barrera de León. Pediatra Neonatólogo. Director de educación e investigación en salud. UMAE Hospital de pediatría CMNO. Investigador asociado C IMSS. Investigador Nivel I Sistema Nacional de Investigadores. CONACYT. Matricula 10147039.

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Abreviaturas	7
Marco teórico	8
Justificación	26
Planteamiento del problema	29
Pregunta de investigación	30
Objetivos	31
Hipótesis	32
Material y métodos	33
Diseño del estudio	33
Universo de trabajo	33
Tamaño de la muestra	33
Descripción del estudio	33
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión	33
Operacionalización de variables	34
Desarrollo del proyecto	35
Análisis estadístico	36
Recursos y financiamiento	36
Consideraciones éticas	37
Resultados	38
Discusión	51
Conclusiones	54
Cronograma de trabajo	55
Anexos	56
Bibliografía	58

RESUMEN

“Uso de antimicrobianos y comportamiento del género *Enterobacteriaceae* productores de BLEE en un Hospital Pediátrico durante el periodo 2012-2015”.

*Loaeza-Rodríguez Rafael Tadeo, ** Díaz-Peña Rafael, **Espinoza-Oliva Martha Marcela, **Contreras-Coronado Tovar Iván. ***Barrera de León Juan Carlos. *Residente de 2º año de Infectología pediátrica, **Servicio de Infectología pediátrica, UMAE, Hospital de Pediatría, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México. ***Pediatra neonatólogo, jefatura de investigación UMAE, Hospital de Pediatría, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Introducción: La monitorización del consumo de antimicrobianos a través de las dosis diarias definidas (DDD), dosis diarias prescritas y/o los días de terapia (DOT), tiene como objetivo mejorar la eficacia terapéutica, seguridad, y minimizar el desarrollo de resistencia bacteriana por producción de enzimas que les confieren resistencia a β -lactámicos, denominándoseles β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Dentro de los factores de riesgo para su producción se encuentran larga estancia hospitalaria, procedimientos invasivos, y uso de antibióticos de amplio espectro de manera prolongada.

Objetivo: Describir el uso de antimicrobianos y comportamiento del género *Enterobacteriaceae* productores de BLEE en un Hospital Pediátrico 2012-2015

Material y Métodos: Estudio descriptivo-retrospectivo, realizado con las bases de datos del centro de mezclas (tipo de antibiótico, dosis administrada, periodo), informes de productividad del hospital (egresos, días-cama, ocupación), y de microbiología (aislamientos de enterobacterias) de 2012-2015. Se calcularon días de terapia (DOT) y dosis diaria definida (DDD). Se calcularon frecuencias y porcentajes. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.0.

Resultados: Se midió el consumo anual de 19 antibióticos (90 885, 87 765, 89 797 y 94 240 g), días de terapia (59 124, 66 559, 63 628 y 69 188) y pacientes día (69 126, 64 153, 71 090, 71 660), respectivamente. Se observó un incremento progresivo en DDD y DOT de cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación. Se identificaron 3644 microorganismos, de los cuales mostró incremento significativo de *E. coli* BLEE, con una disminución al final del periodo, así como de *K. pneumoniae* BLEE, con un descenso en el primer año, pero posteriormente un incremento gradual al final del periodo

Conclusiones: El uso de cefalosporinas se correlacionó con incremento de enterobacterias productoras de BLEE, lo que puede permitir ajustes al control de antibióticos en el hospital, y tratar de disminuir la producción de BLEE.

Palabras clave: Dosis diaria definida, días de terapia, antibióticos, enterobacterias, BLEE.

ABSTRACT

"Use of antimicrobials and behavior of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in a pediatric hospital during 2012 – 2015."

*Loeza-Rodríguez Rafael Tadeo, ** Díaz-Peña Rafael, **Espinoza-Oliva Martha Marcela, **Contreras-Coronado Tovar Iván. ***Barrera de León Juan Carlos. *Residente de 2º año de Infectología pediátrica, **Servicio de Infectología pediátrica, UMAE, Hospital de Pediatría, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México. ***Pediatra neonatólogo, jefatura de investigación UMAE, Hospital de Pediatría, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

Introduction: The objective of monitoring of antimicrobial usage through daily defined dose (DDD), prescribed daily dose and/or days of therapy (DOT) is improve therapeutic efficacy, safety and lower the risk of bacterial resistance due to production of enzymes which provide them resistance to β -lactamic agents, called extended spectrum β -lactamases (ESBL). One of the risk factors for its production are prolonged hospital stay, invasive procedures and prolonged use of wide-spectrum antibiotics.

Objective: Describe use of antimicrobials and behavior of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in a pediatric hospital during 2012-2015.

Material and Methods: Retrospective descriptive study, done with mixing center reports (antibiotic type, administered dose, timelapse), hospital productivity database (discharges, bed-days, occupation), and microbiology database 2012-2015 (enterobacteria reports). Days of therapy (DOT) and defined daily dose (DDD) were calculated. Percentages, ratio and mean valor were calculated. SPSS version 23.0 was used.

Results: The annual consumption of 19 antibiotics (90 885, 87 765, 89 797 and 94 240 g), days of therapy (59 124, 66 559, 63 628 y 69 188) and patients/day (69 126, 64 153, 71 090, 71 660) was measured. A progressive increase of cephalosporins of first, third and fourth generation DDD and DOT was observed. 3644 microorganisms were identified, from which a significative increase of ESBL *E. coli* was noted, which lowered by the end of 1st period. Also, an increase of ESBL *K. pneumoniae* was noted, with diminished during the 1st year, but with a gradual increase until the end of study period.

Conclusions: Use of cephalosporin correlates with increase of ESBL-producing enterobacteria, which can let some changes to be done to the hospital's antibiotal stewardship program, and try to lower ESBL producing bacteria.

Keywords: defined daily dose, days of therapy, antibiotics, enterobacteria, ESBL.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CDC	Centro para el control de enfermedades
CI	Comité de infecciones
CIM	Concentración inhibitoria mínima
CMNO	Centro médico nacional de occidente
DDD	Dosis diaria definida (Defined daily dose)
DDP	Dosis diaria prescrita
DOT	Días de terapia (Days of therapy)
FDA	Administración de drogas y alimentos por los Estados Unidos (Food and Drugs Administration)
HP	Hospital de Pediatría
IDSA	Sociedad americana de enfermedades infecciosas
IN	Infecciones nosocomiales
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBP	Proteínas fijadoras de penicilinas
PCA	Programa de control de antibióticos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
UMAE	Unidad médica de alta especialidad
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UTIP	Unidad de terapia intensiva pediátrica

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Desde que en 1928 el bacteriólogo británico Alexander Fleming descubriera la penicilina hasta la época actual, el desarrollo de la antibioterapia ha permitido cambiar el curso de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, el uso de antibióticos se ha extendido de sobremanera, lo cual, ha traído consigo nuevas dificultades en la lucha frente a las infecciones: las resistencias bacterianas.

La resistencia bacteriana típicamente ocurre dentro de los primeros años posteriores a la introducción de un nuevo antibiótico. Esta se puede definir como como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. Puede también definirse de acuerdo a la concentración inhibitoria mínima (CIM) en la cual el crecimiento bacteriano es inhibido bajo condiciones estandarizadas in vitro (1 – 3). Tal resistencia no es sorpresiva, ya que la mayoría de los antibióticos modernos son derivados directos o indirectos de productos microbianos, por lo que ahora pueden identificarse mecanismos de resistencia en patógenos aún previo a la introducción de nuevos antibióticos.

Los β -lactámicos son antibióticos clasificados entre los más antiguos y seguros, ya que son potentes bactericidas. Debido a su seguridad, tolerabilidad, potencia y bajo costo, son los antibióticos más prescritos a nivel mundial y se utilizan universalmente como agentes de primera línea para muchos síndromes clínicos secundarios a infecciones por enterobacterias (4).

Las estrategias bacterianas para hacer frente a la presión antibiótica selectiva incluyen modificación del receptor objetivo, exclusión o expulsión del medicamento y modificación del fármaco, la cual se lleva a cabo a través de la producción de β -lactamasas, las cuales son un grupo heterogéneo de enzimas producidas por múltiples microorganismos capaces de alterar la estructura y función de los β -lactámicos, y forman parte del mecanismo de resistencia bacteriana más potente contra estos antibióticos por parte de las enterobacterias. Desde 1940 se encuentran publicaciones con un número diverso y creciente de estas moléculas, aún antes de que se difundiera comercialmente la penicilina (3) (5) (6).

La introducción a la práctica clínica de las cefalosporinas de tercera generación a principio de la década de 1980 fue reconocida como uno de los mayores avances en la lucha contra la resistencia bacteriana a antibióticos mediada por β -lactamasas. Estas cefalosporinas se habían desarrollado en respuesta a la incrementada prevalencia de β -lactamasas en ciertos organismos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) y la expansión de estas β -lactamasas a nuevos hospederos (por ejemplo, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*). No solo eran eficaces contra la mayoría de estos micrororganismos, sino que tenían la ventaja principal de efectos nefrotóxicos reducidos comparados con aminoglucósidos y polimixinas y demostraron ser seguros, potentes, accesibles, de bajo costo y efectivos contra una gran variedad de microorganismos, lo que llevó a su prescripción con poca regulación. En muchos centros hospitalarios se ha convertido en la piedra angular para manejos empíricos para diferentes patologías, y frecuentemente, se continúa la administración de estos fármacos a pesar del aislamiento de un patógeno causal de mayor susceptibilidad antimicrobiana (6) (7).

En Alemania en 1983, aparecieron los primeros reportes de β -lactamasas codificadas en plásmidos, las cuales hidrolizaban cefalosporinas de amplio espectro. Posteriormente aparecen nuevos reportes en Asia y América. Esto sucedió a través de mutaciones puntuales en las β -lactamasas SHV-1, TEM-1 y TEM-2 que solo actuaban en penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido, pero no en penicilinas de amplio espectro ni en cefalosporinas de generaciones más avanzadas. Estas sustituciones resultaron en reemplazos de aminoácidos que cambiaban el sitio activo de la β -lactamasa y, al ser utilizados agentes β -lactámicos de más amplio espectro tales como oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam) comenzaron a surgir nuevas familias de β -lactamasas tales como SHV-2, SHV-3, TEM-3 y TEM-4 confiriendo resistencia a los β -lactámicos y cefalosporinas de amplio espectro. De aquí que recibieran el nombre de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (4) (6 – 8).

Las BLEE confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, incluyendo cefalosporinas de tercera y cuarta generación y monobactams, pero no a carbapenems y cefamicinas y son inhibidos por ácido clavulánico y tazobactam. Se necesitaron varios años antes de que los clínicos se dieran cuenta que el tratamiento con β -lactámicos para una cepa productora de BLEE, podría fallar en varios síndromes infecciosos. Además, las enterobacterias productoras de BLEE usualmente contienen plásmidos que les confieren co-resistencia a otras clases de antibióticos tales como fluoroquinolonas, aminoglucósidos, y

trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), limitando aún más las opciones terapéuticas e incrementa la significancia epidemiológica supuesta por estos patógenos.

Las BLEE han sido reportadas en Gram-negativos, más comúnmente en *K. pneumoniae*, *E. coli*, y *P. mirabilis*, así como en otras bacterias entéricas (*Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia*), y otros patógenos nosocomiales no fermentadores (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*). Algunas enterobacterias (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia*) inherentemente poseen genes cromosomales que confieren resistencia a las mismas cefalosporinas de amplio espectro y penicilinas a través de β -lactamasas hidrolizantes (4).

DEFINICIÓN DE B-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Las β -lactamasas se clasifican más comúnmente según dos esquemas generales: el esquema de clasificación molecular Ambler y el sistema de clasificación funcional Bush-Jacoby-Medeiros. El esquema Ambler divide a las β -lactamasas en cuatro clases principales (A-D). La base de este esquema de clasificación recae en la homología de proteínas (similitud de aminoácidos) y no por las características fenotípica. Las β -lactamasas de las clases A, C y D son β -lactamasas serinas (serinoenzimas). En contraste con las enzimas de clase B que son metalo- β -lactamasas y poseen una o más moléculas de zinc (metaloenzimas) (9) (10).

El esquema desarrollado por Bush, Jacoby y Medeiros en 1995 es el más utilizado actualmente, basado en la estructura molecular de los sustratos que las enzimas hidrolizan y en la inhibición por ácido clavulánico, EDTA, aztreonam y oxacilina. En este sistema existen 4 grupos principales y subgrupos múltiples, este sistema es considerado con más relevancia para el médico o un microbiólogo en un laboratorio de diagnóstico debido a que se considera que los inhibidores de β -lactamasas y sustratos de β -lactámicos son clínicamente importantes (10) (11).

Tabla 1. Clasificación de β -lactamasas. (11)

Clase Amber	Grupo Bush	Características de β -lactamasas	Número de enzimas
C	1	Usualmente enzimas cromosomales en Gram-negativos, pero algunas codificadas por plásmidos. No son inhibidas por ácido clavulánico	51
A	2a	Penicilinas estafilocócicas y enterocócicas	23
	2b	B-lactamasas de amplio espectro incluyendo TEM-1 y SHV-1, principalmente en Gram-negativos.	16
	2be	B-lactamasas de espectro extendido (BLEE)	200
	2br	B-lactamasas TEM resistentes a inhibidores (TRI)	24
	2c	Enzimas hidrolizantes de carbenicilinas	19
	2d	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina)	31
	2e	Cefalosporinas inhibidas por ácido clavulánico	20
	2f	Enzimas hidrolizantes de carbapenem inhibidas por ácido clavulánico	4
B	3	Metalo-enzimas que hidrolizan carbapenems y otros β -lactámicos excepto monobactams. No son inhibidas por ácido clavulánico	24
D	4	Enzimas misceláneas que no entran en otros grupos.	9

Las BLEE pertenecen al grupo **2be** de la clasificación funcional de Brush (clase A de Amber), las cuales se caracterizan por estar albergadas en plásmidos, y pueden transmitirse fácilmente a diferentes células bacterianas, causando rápidamente resistencia a tales enzimas. **2b** corresponde al sustrato que son las penicilinas y las cefalosporinas inhibidas por betalactamasas y la **e** por ser de espectro extendido incrementando la capacidad de hidrólisis a las oxiamino- β -lactámicos (cefotaxima, ceftriaxona, cefepime, aztreonam). Entre ellas se encuentran las de tipo TEM y SHV (derivadas de enzimas con menor espectro de hidrólisis), la familia CTX-M (procedente de β -lactamasas cromosómicas del género *Kluyvera*), y otras menos prevalentes como PER, VEB, BES, GES, TLA y SFO, incluidas todas ellas en el grupo funcional 2be de Bush y Jacoby (7-11).

TIPOS DE BLEE

Los tipos de BLEE que son más importantes son los siguientes:

TEM

Las BLEE tipo TEM, junto con las SHV, habían sido hasta hace unos años las más frecuentemente encontradas en los EEUU y el resto del mundo. Las BLEE tipo TEM derivan de TEM-1 y TEM-2.

TEM-1 fue reportado por primera vez en 1965 de un aislado de *E. coli* de un paciente en Atenas, Grecia, llamado Temoneira (por ello la designación de TEM) esta hidroliza la ampicilina a una tasa mayor que carbenicilina, oxacilina o cefalotina y posee una actividad insignificante contra cefalosporinas de amplio espectro; es inhibida por el ácido clavulánico. TEM-2 posee el mismo perfil hidrolítico que TEM-1 solo que difieren en el punto isoeléctrico (5.6 comparado con 5.4).

TEM-3 se descubrió en 1984, se encontró que aislados de *Klebsiella pneumoniae* detectados en Francia albergaban una nueva β -lactamasa mediada por plásmidos acuñada CTX-1, llamada así debido a su gran actividad contra la cefotaxima. La enzima ahora llamada TEM-3, difería de TEM-2 en dos sustituciones de aminoácidos.

El número de TEM actualmente excede más de 100. Todas ellas, con excepción de TEM-1 y TEM-2 son BLEE. El tipo de TEM se encuentra en *E. coli* y *K. pneumoniae* (11) (12).

En 1982 se aisló por primera vez en Liverpool, Inglaterra *Klebsiella oxytoca* que alberga un plásmido portador del gen que codifica la resistencia de ceftazidima. La β -lactamasa responsable fue lo que ahora llamamos TEM-12. Cabe señalar que la cepa provenía de una unidad de terapia intensiva neonatal que había sido atacada por un brote de *Klebsiella oxytoca* productora de TEM-1, la ceftazidima se utilizó para tratar los pacientes infectados, pero aislamientos subsecuentemente de *Klebsiella oxytoca* de la misma unidad que albergaban BLEE tipo TEM. Esto es un buen ejemplo del surgimiento de BLEE en respuesta a la presión selectiva inducida por cefalosporinas de amplio espectro. (12)

De alguna manera, las BLEE pueden aparecer en otras bacterias Gram.negativas y en diferentes géneros de enterobacterias (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella* spp). En no-enterobacterias, se encuentran en *Pseudomonas aeruginosa*. (11)

SHV

La BLEE tipo SHV es más prevalente que los otros tipos de BLEE en aislados clínicos de bacterias. A diferencia de las BLEE tipo TEM, pocas SHV proceden de la β -lactamasa SHV-1 que se codifica en el cromosoma de más del 90% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Esta enzima se puede encontrar en plásmidos en un bajo porcentaje de cepas de enterobacterias resistentes a ampicilina. Las mutaciones en determinados aminoácidos de esta enzima han dado lugar al aumento de su espectro de modo que ya han sido consideradas dentro de la BLEE.

En 1983, se identificó en Alemania una β -lactamasa en *Klebsiella ozaenae* que hidrolizaba de forma eficaz a cefotaxima y en menor grado ceftazidima. La secuencia mostró que la β -lactamasa difería de SHV-1 al reemplazar la glicina por serina en la posición 238. Esta mutación en si explica las propiedades de amplio espectro de estas β -lactamasas designada SHV-2. Quince años después del descubrimiento de esta enzima microorganismos que albergaban SHV-2 fueron encontrados en varios continentes, lo que indica que la presión de selección de las cefalosporinas de tercera generación en la primera década de su uso fue la responsable.

Se conocen más de 100 variedades a nivel mundial y se encuentran en un amplio rango de enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. (11) (12)

CTX-M

CTX-M fue descrita originalmente en el año 2000. El término CTX-M refleja la potente actividad hidrolítica de estas β -lactamasas contra cefotaxima. Es capaz de hidrolizar cefalotina mejor que bencilpenicilina y cefotaxima mejor que ceftazidima.

Los microorganismos que producen β -lactamasas tipo CTX-M tienen típicamente CIM de cefotaxima en el rango resistente ($>64 \mu\text{g/mL}$) en tanto que las CIM para ceftazidima generalmente se encuentran en el rango aparentemente sensible ($2-8 \mu\text{g/mL}$). Las CIM de aztreonam son variables. Las CIM de cefepime son más altas en estas β -lactamasas CTX-M por lo que hidrolizan cefepime con alta eficacia. Tazobactam muestra una actividad inhibitoria 10 veces mayor que el ácido clavulánico y sulbactam contra β -lactamasas de tipo CTX-M.

Cabe señalar que un mismo microorganismo puede albergar ambos tipos de BLEE, CTX-M y SHV, o BLEE tipo CTX-M y β -lactamasas tipo AmpC que pueden alterar el fenotipo de resistencia a los antibióticos.

A diferencia de las enzimas TEM y SHV, no hay punto de mutación en CTX-M y se cree que CTX-M fue identificada primero del cromosoma de *Kluyvera* spp. siguiendo su transformación a plásmido.

Hasta el momento se conocen 128 tipos de CTX-M y se clasifican en cinco clases: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 y CTX-M-25. Se pueden encontrar en diferentes enterobacterias, incluyendo *Salmonella* spp.

El número de BLEE tipo CTX-M se está expandiendo rápidamente, durante algunos años se encontraban predominantemente en tres áreas geográficas: Sudamérica, el lejano oriente y Europa oriental, sin embargo, en años recientes se ha reportado la llegada a Europa occidental y América del Norte. Dado los extensos hallazgos encontrados en China y la India podríamos especular que las BLEE tipo CTM-X constituyen hoy en día el tipo más frecuente de BLEE en el mundo. (11) (12)

OXA

Las β -lactamasas tipo OXA son llamadas así por su capacidad para hidrolizar oxacilina. Estas β -lactamasas (grupo 2d) se caracterizan por tasas de hidrólisis para cloxacilina y oxacilina mayores de 50% que aquella para bencilpenicilina (8). Se manifiestan predominantemente en *Pseudomonas aeruginosa* pero se han detectado en muchas otras bacterias Gram negativas. La más común se considera OXA-1 detectada en *E. coli* BLEE en un 10% de los aislamientos, la mayoría de las β -lactamasas tipo OXA no hidrolizan las cefalosporinas de amplio espectro a un grado significativo y no se consideran BLEE, sin embargo, OXA-10 hidroliza débilmente cefotaxima, ceftriaxona y aztreonam, dándole a la mayoría de los microorganismos una sensibilidad reducida a estos antibióticos. Cabe mencionar que, si presenta de manera simultánea la producción de una metaloenzima que hidroliza carbapenem y una enzima OXA que hidroliza aztreonam, puede generar fácilmente resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos.

Desafortunadamente existen muy pocos datos epidemiológicos sobre la diseminación geográfica de las BLEE tipo OXA.

PER

Las BLEE tipo PER sólo comparten alrededor de 25 a 27% de homología con las BLEE tipo TEM y SHV conocidas. La β -lactamasa PER-1 hidroliza eficazmente penicilinas y cefalosporinas y es sensible de inhibición a ácido clavulánico. PER-2 comparte en un 86% de homología con PER-1, ha sido detectada en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *V. cholerae* O1 y es solamente encontrada en Sudamérica. (12)

VEB-1, BES-1 Y OTRAS.

En forma reciente fueron descubiertas otras β -lactamasas mediadas por plásmidos o enzimas de clase A asociadas a integrón. No son simplemente derivados mutantes de punto de cualquier β -lactamasa conocida. Son notables por su diversidad geográfica, también se han descrito nuevas BLEE cromosómicamente codificadas.

VEB-1 posee la mayor homología con PER-1 y PER-2 (38%) confieren resistencia de alto nivel con ceftazidima, cefotaxima y aztreonam, que es revertida por el ácido clavulánico, se encontró que el gen que codifica VEB-1 es mediado por plásmidos, dicho plásmido también confiere resistencia a antibióticos no β -lactamasas. GES, BES, TLA, SFO e IBC son otros ejemplos de BLEE no TEM, no SHV, y se han encontrado en diferentes lugares del mundo. (12)

EPIDEMIOLOGIA DE BLEE

La primer BLEE reportada en 1988 en EEUU, fue *K. pneumoniae* con TEM-10, seguida de TEM-12 y TEM-26. En 2001, se reportó que el 5.6% de cepas fueron BLEE positivas en los EEUU. En 2009, una encuesta de vigilancia de *E. coli* reportó que el 9% eran productoras de BLEE. Posteriormente hay reportes de brotes de BLEE tipo SHV.

La evaluación de la prevalencia de microorganismos productores de BLEE en EEUU se ha visto obstaculizado por la dependencia de estadísticas que analizan la resistencia de microorganismos a cefalosporinas de tercera generación en donde la resistencia se define como una CIM de $>32 \mu\text{g/mL}$ (ceftazidima) $>64 \mu\text{g/mL}$ (cefotaxima y ceftriaxona). Debido a que muchos microorganismos productores de BLEE tienen CMI para cefalosporinas de tercera generación entre 2 y $16 \mu\text{g/mL}$, por lo que la prevalencia de microorganismos BLEE en E.U.A. pudo haber sido subestimada en el pasado. (11) (13)

En cuanto a Centro y Sudamérica, las enzimas reportadas inicialmente fueron SHV-2 y SHV-5 por *K. pneumoniae* durante 1988 a 1989 en Chile y Argentina. Algunos estudios en el año 2000 revelaron que las BLEE se identificaron en 30 a 60% de *Klebsiella* spp. en Brasil, Colombia y Venezuela. Generalmente, el 26% de *E. coli* y el 35% de *K. pneumoniae* en América Latina fueron productoras de BLEE en 2008. (11)

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE

Los primeros reportes con respecto a factores de riesgo para infección o colonización por bacterias productoras de BLEE en niños fueron de unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) y unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Estos reportes han descrito brotes relacionados con transferencia bacteriana a través de uñas artificiales del personal hospitalario y por infestación por cucarachas. Cuando no hay brotes, los factores de riesgo relacionados con los cuidados de la salud asociados con colonización neonatal e infección por bacterias productoras de BLEE incluyeron edad gestacional, bajo peso al nacer, ventilación mecánica prolongada, larga estancia hospitalaria, procedimientos invasivos, y uso de antibióticos de amplio espectro y de manera prolongada. (14)

Varios estudios han reportado que el uso de grandes cantidades de antibióticos son un factor de riesgo importante para desarrollo de BLEE. En un centro hospitalario en el año 2000 se correlacionó fuertemente el uso de ceftazidima y frecuencia de cepas resistentes a ceftazidima. En una encuesta en 15 hospitales, se detectó una asociación entre cefalosporinas y aztreonam con aislamiento de cepas productoras de BLEE. El uso de diferentes clases de antibióticos también resultó en infección por enterobacterias productoras de BLEE. Estos antibióticos incluyeron quinolonas, TMP-SMX, aminoglucósidos, y metronidazol. De alguna forma, no se notó asociación entre combinación de β -lactámicos/inhibidor de β -lactamasas, penicilinas o carbapenems y la presencia de cepas productoras de BLEE. La transmisión de tales bacterias ocurre usualmente vía ruta fecal-oral, ya sea directa o indirectamente a través del contacto con manos del personal de salud. (11)

MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE BLEE EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA.

Las BLEE no siempre incrementan la CMI a niveles caracterizados como resistentes. La falta de sensibilidad y especificidad de los métodos tradicionales de dilución o difusión en disco ha llevado al desarrollo de diferentes métodos basados en la observación de que, en las pruebas de microbiología clínica, ceftazidima o cefotaxima en combinación con ácido clavulánico reducen el nivel de resistencia a estas cefalosporinas. Las pruebas utilizadas son las siguientes: la técnica de aproximación de doble disco que utiliza amoxicilina-clavulánico y las tiras de E-test de BLEE que utilizan cefotaxima/-clavulánico, y especialmente cefepima/cefepima-clavulánico y, por último, la prueba de susceptibilidad automatizada que utiliza ceftazidima o cefotaxima solas o en combinación con ácido clavulánico.

Recientemente el Clinical and Laboratory Standards Institute recomendó iniciar el estudio mediante la prueba de control de crecimiento en un medio que contiene 1 mg/L de 1 de 5 antibióticos β -lactámicos de amplio espectro. Un resultado positivo permite sospechar la presencia de BLEE. Esta sospecha inicial debe confirmarse con la determinación de la CMI de ceftazidima o cefotaxima en presencia y en ausencia de ácido clavulánico. (15)

Para concluir, el método de aproximación del doble disco y la dilución en medio líquido para calcular la CMI serían los más rentables y sencillos. Para identificar las BLEE específicas aisladas en cada cepa se han utilizado los siguientes métodos moleculares de detección: sondas de ADN específicas, PCR con primers de oligonucleótidos, oligotipificación, PCR seguida de análisis de polimorfismo, reacción en cadena de la ligasa y secuenciación de nucleótidos. Sin embargo, estas determinaciones no forman parte de la práctica clínica habitual en la mayoría de hospitales por carencia de medios. (16)

Dado que los pacientes que presentan infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE se encuentran en riesgo de fallo de tratamiento, es muy importante que los laboratorios de microbiología identifiquen las cepas con CMI aumentada a las oximino cefalosporinas. Toda cepa de *Klebsiella* spp o *E. coli* en la que se confirme la producción de BLEE debe informarse como resistente a cefalosporinas, penicilinas y aztreonam, independientemente de los resultados de las pruebas de sensibilidad. (17)

TRATAMIENTO Y MANEJO DE INFECCIONES POR MICROORGANISMOS PRODUCTORES DE BLEE

Los niños son particularmente vulnerables en la pandemia de infección por enterobacterias MDR debido a la falta de antibióticos de amplio espectro aprobados para su uso pediátrico. Una revisión en 2014 sobre tratamiento de infecciones por Gram-negativos MDR en niños describió que, hasta el momento, de los 7 medicamentos en desarrollo para uso en infecciones por Gram-negativos MDR, solo 1 (ceftazidima/avibactam) fue probado en pediatría. (14)

A pesar de ser patógenos prevalentes, tanto en comunidad como a nivel hospitalario, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados prospectivos que dirijan el tratamiento más eficaz para infecciones por enterobacterias productoras de BLEE. (4)

Las combinaciones de β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa son usualmente activas contra microorganismos que poseen una sola BLEE. Como se ha comentado ya previamente, muchos microorganismos actualmente producen más de una BLEE, lo que puede reducir la efectividad de este esquema antibiótico. La resistencia *in vitro* de aislamientos productores de BLEE va al alza. (18)

CARBAPENEMS

Esta clase es considerada por muchos como agentes de primera línea, particularmente para infecciones invasivas graves. Tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables, son relativamente seguros y no pueden ser hidrolizados por BLEE. Ertapenem tiene una ventaja potencial en término de reducción de presión antibiótica selectiva entre Gram-negativos patógenos no fermentadores como *A. baumannii* o *P. aeruginosa*.

No hay evidencia de que la terapia de combinación con carbapenem y antibióticos de otras clases sea superior al uso de un carbapenem solo.

A pesar de ser los agentes de elección para infecciones confirmadas microbiológicamente por BLEE, el uso empírico de carbapenems debería limitarse, debido a la emergencia y diseminación de enterobacterias resistentes a carbapenems. (4) (12)

CEFALOSPORINAS

Aunque las cefalosporinas son efectivamente inhibidas por BLEE, ciertas cefalosporinas pueden mantener su actividad *in vitro* contra aislamientos específicos de BLEE (por ejemplo,

ceftazidima para cepas productoras de CTX-M). De alguna manera, estudios (usualmente retrospectivos observacionales) han mostrado que no hay resultados satisfactorios, aun cuando se administre el antibiótico a un microorganismo aparentemente susceptible. Otros estudios encontraron correlación significativa entre uso de cefalosporinas e incremento en la mortalidad entre pacientes con infección con BLEE. (19)

En común con otras cefalosporinas de amplio espectro, la CMI para cefepime incrementa sustancialmente cuando el inóculo de organismos infectantes aumenta. La resistencia a cefepime puede ser más frecuente en cepas que producen las BLEE de tipo CTX-M. (12)

CEFAMICINAS

Por definición, este grupo de β -lactámicos (cefoxitin, cefotetan, cefmetazol) también son estables ante los efectos hidrolíticos de BLEE. Desafortunadamente, los microorganismos productores de BLEE pueden perder sus proteínas de membrana llevando a resistencia a cefamicinas no relacionada con producción de β -lactamasas. (12)

FLUOROQUINOLONAS

En algunos estudios se sugirió que el uso de fluoroquinolonas podría ser tan efectivo como carbapenems para tratamiento de infecciones causadas por BLEE. Sin embargo, la incrementada resistencia in vitro de productores de BLEE limita el papel de estos antibióticos, encontrándose incluso más del 90% de aislamientos productores de BLEE resistentes a fluoroquinolonas.

TIGECLINA Y POLIMIXINAS

E. coli productora de BLEE y *K. pneumoniae* han mostrado susceptibilidad a estos compuestos. Tigeciclina es un medicamento con propiedades farmacodinámicas no favorables, lo que llevó a que la FDA publicara un aviso sobre la restricción de su uso. (20)

Colistina, la polimixina más frecuentemente utilizada, es tóxica, y su farmacocinética y farmacodinamia no han sido determinadas del todo después de haber regresado su uso en la última década. La mayor importancia de evitar estos fármacos para tratar infecciones por BLEE es que frecuentemente son la única opción terapéutica para infecciones por microorganismos resistentes a carbapenem y otros Gram-negativos MDR. Así, es de vital importancia evitar estos tratamientos mientras hay otras opciones disponibles. (21)

MONITORIZACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS.

El uso de antibióticos en hospitales tiene características particulares, que le dan especial relevancia. Es más complejo, porque en el hospital se atienden las infecciones graves de la comunidad, además de las adquiridas en el hospital, por lo que la etiología es más amplia y diversa, con microorganismos más difíciles de tratar.

La densidad de consumo, expresada por persona y superficie es muy superior al comunitario. Alrededor de 46% de los pacientes ingresados en los hospitales de nuestro país reciben tratamiento antimicrobiano durante su estancia, lo que supone una elevada densidad de consumo de antibióticos por metro cuadrado de superficie, que es máxima en las unidades de cuidados intensivos. Consecuencias directas del mal uso de antimicrobianos en los hospitales son el aumento de patógenos multirresistentes, la dificultad para tratar las infecciones causadas por estas bacterias, su mayor morbimortalidad y el incremento del coste del tratamiento de estas infecciones, incluido el gasto farmacéutico directo. La monitorización del consumo de antimicrobianos es uno de los indicadores clave para guiar la política de antimicrobianos de un hospital. Su objetivo es mejorar la eficacia terapéutica, la seguridad, incluido el desarrollo de resistencias y la eficiencia. La vigilancia y cuantificación del uso de antimicrobianos permite medir el perfil de consumo, la tendencia en el tiempo y comparar los resultados de los servicios y centros con ellos mismos y con otros semejantes. (22)

ESTIMACIÓN DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

El cálculo de consumo de antibióticos se ha realizado utilizando datos agregados de consumo de los fármacos en el hospital, basados en un cociente de numerador y denominador. Para el denominador, a nivel hospitalario, se utiliza el número de estancias hospitalarias o número de ingresos, número de ingresos o número de altas, expresándose por cada 100 o cada 1000. La medida más empleada es el consumo por cada 100 o 1000 estancias hospitalarias (pacientes/día). (23)

Para el numerador se utilizan 3 unidades de medida distintas, a) las dosis diarias definidas (DDD), del Centro de Colaboración para Estadísticas de Fármacos de la Organización Mundial de la Salud (OMS); b) las dosis diarias prescritas y/o c) los días de terapia. Cada una de ellas presenta ventajas e inconvenientes, a la hora del cálculo y de la estandarización para realizar comparaciones entre centros hospitalarios, e incluso, entre países.

La DDD es, hasta la fecha, el único método estandarizado y validado, por lo que se considera de referencia para expresar y realizar comparaciones nacionales e internacionales de la presión antimicrobiana. El cálculo del indicador se realiza mediante la siguiente fórmula: $n^{\circ} \text{ DDD}/1000 \text{ estancias} = \frac{\text{consumo (g)}}{\text{DDD (g)}} \times \frac{100}{\text{estancias}}$. (24) (25)

CONSUMO ANTIMICROBIANO

Es el consumo de antimicrobianos durante el periodo estudiado expresado en gramos. A la hora de la obtención de datos de consumo solo debe tenerse en cuenta el tratamiento administrado a los pacientes ingresados en el hospital. La DDD asignada por la OMS para el antimicrobiano es la dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado en su mayoría en adultos. (26)

Antibiótico	DDD
Amikacina	1 g
Ampicilina	2 g
Dicloxacilina	2 g
Cefalotina	4 g
Cefuroxima	3 g
Cefotaxima	4 g
Ceftriaxona	2 g
Ceftazidima	4 g
Cefepime	2 g
Piperacilina/Tazobactam	14 g
Imipenem/Cilastatina	2 g
Meropenem	2 g
Colistina	3 unidades millón
Ciprofloxacino	0.5 g
Levofloxacino	0.5 g
Clindamicina	1.2 g
Metronidazol	1.5 g
Vancomicina	2 g
Teicoplanina	0.4 g
Linezolid	1.2g

El número de días de tratamiento (DOT) se ha propuesto como una medida que puede permitir comparaciones más apropiadas del uso de antimicrobianos entre adultos y niños. La adopción de este enfoque, los investigadores encontraron que el 60% de los adultos

hospitalizados recibieron al menos 1 dosis de la terapia con antibióticos y que los pacientes hospitalizados recibieron un promedio de 776/ 1.000 PD de tratamiento (27).

Puesto que el uso de antimicrobianos lleva indefectiblemente al desarrollo de resistencias, el estudio de las relaciones entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana despierta un gran interés. Analizar el impacto directo del consumo realizado en el hospital sobre la resistencia en bacterias consideradas como hospitalarias. El aspecto de interés en los estudios de consumo global de los antimicrobianos es la duración del tratamiento. Un valor de DDD por 100 estancias puede repartirse en un número de pacientes tratados durante pocos días o a un número inferior tratados muchos días y producir un efecto diferente. La duración del tratamiento antibiótico podría reducirse, especialmente si se emplean marcadores de inflamación e infección. Hay pruebas de que incluso con un uso racional de los antimicrobianos no necesariamente se produce una reducción de las resistencias (28).

PROGRAMAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Los programas de administración de antibióticos se refieren a las intervenciones para coordinar el diseño, para mejorar y medir el uso apropiado de antibióticos con el objetivo de obtener los mejores resultados clínicos relacionados con el uso de antimicrobianos mientras se minimiza la toxicidad y efectos adversos (29).

La administración de antimicrobianos se ha definido como "la selección óptima, la dosis y la duración del tratamiento antimicrobiano que resulta en el mejor resultado clínico para el tratamiento o prevención de la infección, con una toxicidad mínima para el paciente y un impacto mínimo sobre la resistencia." Los objetivos de la administración de antimicrobianos son tres; el primero es que el paciente reciba el antimicrobiano más apropiado con la dosis y duración correcta (las cuatro "D": droga correcta, dosis correcta, terapia dirigida, duración correcta). El segundo objetivo es prevenir el sobreuso de antibióticos en pacientes hospitalizados y ambulatorios. El tercero es minimizar el desarrollo de resistencia. La resistencia antimicrobiana está asociada con incremento en la morbilidad y mortalidad.

Cada hospital debe trabajar dentro de sus recursos para crear un equipo eficaz dado su presupuesto y limitaciones de personal. El equipo de gestión no tiene que encajar en un molde especial, la mayoría de los equipos incluyen un infectólogo o un farmacéutico,

personal de laboratorio de microbiología, epidemiología y la administración. En las estrategias hay dos enfoques principales para la administración de antibióticos:

- La pre-prescripción, usando una prescripción autorizada restrictiva. Ciertos antimicrobianos se consideran restringidos y requieren autorización previa para su uso por todos, excepto un selecto grupo de médicos. Los médicos, sin autoridad para prescribir el medicamento deben contactar con el personal autorizado y obtener la aprobación para ordenar el antimicrobiano, esto tiene la ventaja de dirigirse antimicrobianos específicos para indicaciones específicas basadas en los patrones de resistencia locales. Los antimicrobianos pueden ser aprobados por una duración específica, y con ello la revisión del antibiótico después de cultivos. Los datos sugieren que los programas que utilizan este enfoque han sido capaces de demostrar reducciones significativas en los gastos del fármaco dirigido y usar los antimicrobianos que no están restringidos.
- La post prescripción utiliza revisión y retroalimentación. Proporciona a los médicos recomendaciones para continuar, ajustar, cambiar o suspender el tratamiento con base en los resultados de microbiología disponibles y las características clínicas de cada caso. Los estudios de los programas que utilizan este enfoque han demostrado que el uso de antimicrobianos ha disminuido, disminución del número de nuevas prescripciones de antimicrobianos, y la mejora de la satisfacción del médico (30).

Desescalar es la modificación del régimen antimicrobiano empírico inicial en base a datos del cultivo, otras pruebas de laboratorio, y el estado clínico del paciente, incluye el cambio de un antibiótico de amplio espectro para una cobertura más estrecha.

MEDIDAS CUANDO SE IMPLEMENTA UN PROGRAMA PARA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

- Entender el problema en la patogénesis y uso de antimicrobianos en la institución: Identificar la resistencia institucional.
- Determinar las áreas prioritarias y el plan de intervenciones: Una vez que haya determinado el estado actual de la resistencia y el uso de antimicrobianos en su institución y sus recursos actuales, puede comenzar a priorizar las áreas que son necesario abordar. Determinar la forma más efectiva de implementar el cambio, por ejemplo, directrices, formularios de pedido, guías, vigilancia electrónica. Identificar qué recursos serán necesarios para financiar estos esfuerzos. (30).

- Poner el plan en acción: Todos los programas de administración antimicrobiana se utilizan para completar 2 tareas: 1) Medir el uso de antimicrobianos usados para saber si la intervención fue efectiva con el cambio en el uso de los mismos y 2) Medir los resultados relacionados con el uso del cambio (31).

TÉCNICAS PARA OPTIMIZAR EL USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL HOSPITAL

- Restricción de medicamentos: Esta medida puede mejorar el uso de estos fármacos.
- Algoritmos de tratamiento: Tomar decisiones de antibióticos a base de referencia basados en factores clínicos relevantes, considerando alergias, ajustes en la función renal, costo de la terapia, y monitoreo (30).
- Guías clínicas: Pueden utilizar las recomendaciones nacionales, o incorporar las tendencias locales en los objetivos de la resistencia a los antimicrobianos y específicos de cada hospital para su uso disminuido. En Colombia desde el 2009 se ha venido implementando un programa de uso regulado de antibióticos secuencialmente en varias salas del hospital Universitario del Valle. El estudio se realizó en 2 unidades de cuidados intensivos de adultos, se disponía de protocolos para la selección de antibióticos. Se elaboró una guía detallada del uso de antibióticos, basada en el perfil microbiológico de la resistencia bacteriana de la institución, esta guía está conformada por manejos empíricos de las patologías infecciosas por especialidad, ofreciendo un manejo inicial con alternativa y un esquema ante la falla terapéutica. El consumo de antibiótico para los periodos pre y post intervención fue registrado como DDD/1000 camas día. La observancia del personal médico a las guías de uso de antibióticos en el período de estudio fue en la UCI No 1 (Unidad de cuidados intensivos) 83% y en la UCI No 2 del 86%, se observó una disminución general en el consumo de antibióticos. Se sugiere la elaboración de una estrategia en los hospitales para combatir el uso indiscriminado de antibióticos y la resistencia bacteriana, construida por guías basadas en los patrones microbiológicos de cada entidad de salud, la restricción en el uso de antibióticos y un sistema de vigilancia y monitoreo permanente (32).

RECOMENDACIONES PARA MEDIR EL USO DE ANTIMICROBIANOS Y LAS CONSECUENCIAS DE INTERVENCIONES:

Los programas de administración de antimicrobianos para determinar el impacto en la administración de antimicrobianos, uso de antimicrobianos y patrones de resistencia.

Los resultados pueden incluir costos, días de antibiótico, cambios en la práctica de prescripción de antibióticos específicos.

Guían el uso de antimicrobianos y controlan la resistencia.

El cambio en el uso de antimicrobianos es la medición más común en estudios de programas de administración. Variables relacionadas con estudios del uso de antimicrobianos incluyen la cantidad de uso de antimicrobianos, duración de la terapia, porcentaje de administración de drogas oral contra intravenoso, gastos de antimicrobianos (31)

RESULTADOS DE LOS PROGRAMAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Económicos: siguen siendo importantes para la mayoría de los programas. El ahorro de costos es a menudo dramático en los primeros años.

Resistencia bacteriana: El establecimiento de causa y efecto entre una intervención de la administración y mejora de los resultados clínicos, incluyendo tasas de resistencia, es un reto y puede ser más significativa si se evalúa a nivel del paciente.

Consideraciones metodológicas para estudios que examinan la asociación entre el uso de antimicrobianos y resistencia. Los resultados pueden ser definidos como: 1) Presencia o ausencia de resistencia a antimicrobianos. 2) Cambios en la concentración mínima inhibitoria del valor basal. 3) Mecanismos por lo que la resistencia fue conferida (31).

JUSTIFICACIÓN

Magnitud:

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en un problema mundial en los últimos 30 años. El mecanismo de resistencia mediado por BLEE es uno de los más estudiados ya que inactiva diferentes grupos de antibióticos de importancia clínica reportados en varios artículos, contamos con un estudio coreano donde se analizó este fenómeno en los casos de bacteriemia y se encontró que la prevalencia de B-lactamasas de espectro extendido que producen los organismos de *Echerichia coli* y *Klebsiella* ha ido en constante aumento desde 2.3% en el periodo 2000-2004 al 43.9% en el periodo del 2005-2009.

También se ha estudiado el impacto de la producción de BLEE en el curso clínico de los pacientes con infecciones graves, así como los factores asociados a la colonización e infección por BLEE que prácticamente involucra los factores riesgo para infecciones nosocomiales.

La infección por enterobacterias productoras de BLEE condicionó un retraso significativo en el inicio del tratamiento antibiótico efectivo, una hospitalización más prolongada y un mayor costo hospitalario global que los controles con infecciones producidas por enterobacterias no productoras de BLEE.

Es importante además señalar que el aumento de la prevalencia de bacterias productoras de BLEE las cuales muestran sensibilidad prácticamente solo a carbapenems, reduciendo aún más las opciones para el tratamiento de las infecciones por este tipo de bacterias.

El aumento en la resistencia antimicrobiana en el ámbito hospitalario, tiene implicaciones en las intervenciones terapéuticas y de morbi-mortalidad.

En relación a los factores relacionados al aislamiento de enterobacterias BLEE en el hospital de Chiang Mai en Tailandia se publicó los resultados de un estudio realizado entre 2005 y 2006 donde encontraron a la ventilación mecánica como único dispositivo relacionado a bacteriemias por BLEE (OR 1.95 IC 95% 1.17-3.25) Chaiwarith. Un estudio realizado en Kuster en Suiza, un país con baja prevalencia de aislamiento de bacterias productoras de BLEE encontró asociación entre la ventilación mecánica y el uso de catéter venoso central, no se encontró asociación con el uso de otros dispositivos. Un estudio multivariado de la asociación del uso de terapia antibiótica previa al aislamiento de microorganismos

productores de BLEE como factor de riesgo; de Quirante (OR=2.29) García (OR=3.9) Meldenson (OR=2.94) Peña (OR 3.9) Tumbarello (OR=11.8) Un In Wu (OR=2.93) solo en este último se encontró asociación con el uso previo de un tipo específico de antibiótico, especialmente con cefalosporinas de tercera generación.

Entre los estudios de factores de riesgo publicados en Latinoamérica, la variable que se ha encontrado con mayor frecuencia (42 % de los estudios) es el antecedente de uso de antibióticos a pesar de que el antecedente de uso de cefalosporinas de tercera generación y quinolonas son factores de riesgo ampliamente reconocidos, el uso de piperacilina-tazobactam también ha sido asociado con la selección de BLEE. El uso de catéter urinario es el tercero en frecuencia entre los factores de riesgo registrados en los estudios sobre dicho aspecto; sin embargo, en este estudio no se encontró asociación con esta variable ni con la ventilación mecánica asistida, que también ha sido asociada con la adquisición de BLEE en otros estudios. Se requieren más estudios de este tipo con una muestra mayor que permita construir una escala de riesgo.

En la UMAE de Pediatría en los últimos cuatro años, se ha observado un incremento progresivo de Enterobacterias productoras de BLEE, que no se ha caracterizado.

Trascendencia:

Además del incremento progresivo de patógenos BLEE a nivel hospitalario, es importante evaluar factores relacionados como son el uso de antimicrobianos que a pesar de que la unidad cuenta con un programa de control de antibióticos y un comité de prevención de infecciones nosocomiales continua el incremento de cepas con estos mecanismos de resistencia, lo que limita las opciones terapéuticas, y el mayor uso de antimicrobianos de mayor espectro como los carbapenems, con el consiguiente incremento de los costos de la atención y deterioro de la calidad en la atención médica, ya que se incrementan las estancias hospitalarias y la posibilidad mayor de morir.

Factibilidad:

Se cuenta con una base de datos de aislamientos de diversos sitios de infecciones nosocomiales por microorganismos BLEE positivos capturados de forma cuatrimestral, lo que permitirá describir a través de los años como se ha comportado la familia *Enterobacteriaceae* y su relación con el consumo de antibióticos, lo cual permitirá explorar

si la mayor prescripción de algunos grupos antimicrobianos se ha relacionado con el incremento de un mayor predominio de estos microorganismos en hospital.

Vulnerabilidad:

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo con información de bases de datos e informes del área de Microbiología y del Centro de mezclas (SAFE), lo cual solo permite explorar la información ya registrada sin referencia a la evolución clínica de los pacientes ni a la calidad de las prescripciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde los años 70's en que se describieron por primera vez las B-lactamasas de espectro extendido se les relacionó con resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, lo que han generado un problema clínico grave en los hospitales del mundo ya que se ha asociado a una mayor morbimortalidad, y altos costos de la atención por una mayor estancia intrahospitalaria.

Diversos estudios han identificado que la presión selectiva ejercida por el uso excesivo e inadecuado de los antibióticos, constituyen un factor de riesgo para la adquisición de un microorganismo productor de BLEE.

La creciente aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos, en las diferentes áreas del hospital ha llevado a considerar que se trata de un comportamiento endémico, que requiere ser evaluado para buscar alternativas de control y solución.

En la UMAE hospital de pediatría de CMNO, IMSS se han identificado cada vez con mayor frecuencia aislamientos de microorganismos productores de BLEE sobre todo en las unidades de cuidados intensivos requiriendo esquemas antimicrobianos de amplio espectro.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el uso de antimicrobianos y comportamiento del género *Enterobacteriaceae* productores de BLEE en un Hospital Pediátrico durante el periodo 2012-2015?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir el uso de antimicrobianos y comportamiento del género *Enterobacteriaceae* productores de BLEE en un Hospital Pediátrico durante el periodo 2012-2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Describir de forma cuatrimestral y anual la cantidad de antibióticos utilizados
- ❖ Medir a través de días de terapia (DOT) y dosis diaria definida (DDD) la prescripción de antimicrobianos en la UMAE.
- ❖ Identificar la frecuencia de aislamientos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en cultivos de líquidos estériles y no estériles.
- ❖ Determinar curvas de tendencia cuatrimestral y anual del comportamiento de estos microorganismos, de los diferentes aislamientos.
- ❖ Comparar el incremento de uso de antimicrobianos y la frecuencia mayor de microorganismos BLEE.

HIPÓTESIS

Un uso mayor de antimicrobianos no controlado se relaciona con una frecuencia mayor de Enterobacterias productoras de BLEE.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO.

- ❖ Descriptivo-Retrospectivo

UNIVERSO DE TRABAJO

- ❖ Pacientes hospitalizados en UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, con aislamiento de enterobacterias BLEE positivas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- ❖ Por el tipo de estudio no se requirió de un cálculo del tamaño de muestra por lo que se incluyeron a todos los cultivos con aislamiento de Enterobacterias BLEE positivas, que cumplieron los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Resultados de cultivos realizados a pacientes hospitalizados en la UMAE, Hospital de pediatría, CMNO, durante el periodo del 1 de enero de 2012 a diciembre de 2015 registrados en:
 - Informes cuatrimestrales del laboratorio de Microbiología
 - Concentrados mensuales y anuales de antimicrobianos del centro de mezclas (SAFE)
 - Archivo electrónico de laboratorio de Microbiología correspondientes a la UMAE, Hospital de pediatría, CMNO
 - Informes de productividad del hospital (egresos, días-cama, ocupación, No de camas)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Informes con resultados incompletos o sin reporte de antibiograma

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES: DOT y DDD cuatrimestral y anual de antimicrobianos

DEPENDIENTE: Enterobacterias productoras de BLEE.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Unidad de medición	Estadístico
Antimicrobiano	Sustancia que mata o inhibe el crecimiento de los microorganismos, tales como bacterias, hongos, parásitos o virus.	Cualitativa	Nominal	Tipo de antibiótico	Frecuencia Porcentaje
Días de antibiótico controlado	Sustancia que mata o inhibe el crecimiento de los microorganismos, generalmente de amplio espectro y que es prescrito por el infectólogo. (antibióticos ceftazidima, imipenem, meropenem, levofloxacina, linezolid, teicoplanina)	Cuantitativa	Discreta	Días	Media y SD o mediana y rango
Días de antibiótico no controlado	Sustancia que mata o inhibe el crecimiento de los microorganismos, generalmente de amplio espectro y que es prescrito por el médico pediatra de forma libre. (antibióticos diferentes a los previamente señalados)	Cuantitativas	discreta	Días	Media y SD o mediana y rango
Dosis	Cantidad de antimicrobiano correspondiente en (mg/kg/día)	Cuantitativa	Continua	Gramos (g)	Media y SD o mediana y rango
Días de terapia (DDT)	Número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico independiente de la cantidad y dosis utilizadas	Cuantitativa	Discreta	Días	Media y SD o mediana y rango
Dosis diaria definida (DDD)	Dosis de mantenimiento promedio en la principal indicación de un fármaco en pacientes	Cuantitativa	Continua	Gramos (g)	Media Porcentaje
Enterobacteria productora de BLEE.	Microorganismos Gram negativos patógenos que causan infecciones de tipo nosocomial y se caracterizan por ser multirresistentes.	Cualitativa	Nominal	Si / no	Frecuencia porcentaje

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se revisaron las bases de datos del centro de mezclas (SAFE) de donde se obtuvieron los datos de consumo de antimicrobianos por paciente, el tipo de antimicrobiano, dosis administrada, periodo de tiempo administrado y servicio correspondiente por cuatrimestre a partir del 01-01-2012. Así mismo se estimó el número de pacientes/día correspondiente al periodo de estudio. Se procedió a calcular los días de terapia (DOT) y la dosis diaria definida, determinada por el No. DDD/1000 pacientes/día (DDD/1000 p-d), para la cual se utilizaron como unidades de consumo y se analizaron los medicamentos individualmente y por grupo de antimicrobiano durante el periodo de estudio estipulado.

Además, se revisó el concentrado cuatrimestral comprendido del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2015 de la base de datos de laboratorio de Microbiología de la UMAE, hospital de Pediatría, CMNO para identificar y cuantificar los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae* productores de BLEE.

La identificación y susceptibilidad se realizó por el sistema automatizado para microbiología con el equipo MicroScan Walk Away® (SIEMENS). Asimismo, fueron considerados los estándares y recomendaciones para las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos publicados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de América (2012).

La información recabada fue capturada en formato Excel para su análisis posterior y los resultados se presentan en cuadros y figuras.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis que se utilizó fue estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Para variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar para variables con curva de datos simétrica y medianas y rangos para curvas no simétricas.

Los datos recabados fueron capturados en el paquete estadístico: Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 20.0). Chicago Il. Los resultados se representan en cuadros y figuras.

INFRAESTRUCTURA Y EXPERIENCIA DEL GRUPO:

Humanos

Tesista residente de segundo año de la especialidad de infectología pediátrica; médico responsable del estudio y asesor clínico, que cuentan con amplia experiencia en infectología pediátrica, además de diplomados en investigación clínica y epidemiológica, y cursos de alta especialidad; y asesor metodológico, con especialidad en neonatología y postgrado en investigación.

Personal del Departamento de Microbiología

Personal de Archivo clínico

Instalaciones

Archivo clínico y Laboratorio de microbiología UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente que cuentan con instalaciones y material de vanguardia.

Materiales

Material de oficina

Financieros

No se requieren

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Estudio sin riesgo que no requiere carta de consentimiento informado debido a que se emplearán técnicas de investigación retrospectivas y revisión documental.
- Cumple con el reglamento de la Ley General en Salud en materia de Investigación para la Salud.
- Requiere aprobación del Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría.
- Estudio basado en Guías de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por XLI Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989.

RESULTADOS

En el periodo de estudio, de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2015, se recabó información de los archivos del centro de mezclas de los pacientes que recibieron antimicrobianos en la UMAE hospital de pediatría en el CMNO. Se incluyeron 19 antibióticos de administración intravenosa del grupo J01 de la clasificación ATC.

Los pacientes/día, la cantidad en gramos y días de terapia por año se presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Cantidad de pacientes día, gramos de antimicrobianos y días de terapia por año 2012-2015.

Unidad	2012	2013	2014	2015
Pacientes/día	69 126	64 153	71 090	71 660
Gramos	90 885	87 765	89 797	94 240
Días de terapia	59 124	66 559	63 628	69 188

La cantidad de antibióticos prescritos por año, tanto por DDD como de los DOT y la variación entre los años de 2012 y 2015 en que se retomó el control de algunos antimicrobianos de amplio espectro se muestran en los cuadros 2 y 3.

En general se observó un descenso de las DDD, excepto para algunas cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación que se incrementaron de forma progresiva.

Cuadro No. 2. Promedio anual de Dosis Diaria Definida (DDD) de antibióticos controlados y no controlados en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, 2012 –2015.

Antibiótico	DDD (g)	2012	2013	2014	2015	Variación**
Amikacina	1.0	70	74	61	56	-13
Ampicilina	2.0	43	46	32	30	-13
Cefalotina	4.0	11	16	18	23	+13
Cefepime	2.0	15	41	63	62	+47
Cefotaxima	4.0	84	52	50	49	-35
Ceftazidima*	4.0	7	3	4	4	-3
Ceftriaxona	2.0	35	47	55	51	+16
Cefuroxima	3.0	1	3	2	2	1
Ciprofloxacino	0.5	22	17	23	21	0
Clindamicina	1.2	53	64	48	41	-12
Dicloxacilina	2.0	9	10	10	7	-2
Imipenem/Cilastatina*	2.0	19	14	9	9	-10
Levofloxacino*	0.5	1	1	2	1	0
Linezolid*	1.2	2	2	2	1	-1
Meropenem*	2.0	21	19	24	9	-11
Metronidazol	1.5	63	34	28	28	-36
Piperacilina/Tazobactam	14	22	32	24	31	+9
Teicoplanina*	0.4	3	1	0	1	-2
Vancomicina	2.0	33	30	33	35	+2

DDD = dosis diaria definida g / 1000 pacientes-día. *Antibiótico controlado, **Variación anual 2012-2015

En relación a los DOT también se observó una tendencia semejante de descenso en el uso de la mayoría de antimicrobianos, aunque en menor proporción y un número mayor de antibióticos no controlados tuvieron incremento en los días de terapia, como lo fueron; la cefalotina, la ceftriaxona, cefepime y piperacilina/tazobactam (Cuadro 3); los tres últimos con actividad antimicrobiana para el grupo de enterobacterias y cefepime y piperacilina/tazobactam además con espectro para *Pseudomonas*.

La cefotaxima mostró un descenso por ambas mediciones, sin embargo, cabe resaltar que fue de las cefalosporinas mayormente prescritas desde el inicio y hasta el final del periodo de estudio, mucho más evidente a través de los días de terapia. Fig. 1-5

Cuadro no. 3. Promedio anual de Días de Terapia (DOT) de antibióticos en la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, enero 2012 – diciembre 2015.

Antibiótico	2012	2013	2014	2015	Variación**
Amikacina	180	278	224	186	+6
Ampicilina	40	41	32	40	0
Cefalotina	22	39	29	61	+38
Cefepime	10	33	47	64	+54
Cefotaxima	163	151	106	132	-30
Ceftazidima*	16	9	13	15	-1
Ceftriaxona	47	69	67	68	+21
Cefuroxima	1	4	3	4	+3
Ciprofloxacino	20	14	22	21	1
Clindamicina	74	86	76	51	-23
Colistina*	0	1	2	2	+2
Dicloxacilina	12	16	14	13	1
Imipenem/cilastatina*	19	17	11	14	-5
Levofloxacino*	2	1	2	2	0
Linezolid*	2	5	5	3	2
Meropenem*	59	40	45	27	-33
Metronidazol	47	71	60	67	+20
Piperacilina/Tazobactam	53	81	66	94	+42
Teicoplanina*	9	3	2	2	-6
Vancomicina	80	77	75	101	+21

DOT = días de terapia / 1000 pacientes-día. *Antibiótico controlado, **Variación anual 2012-2015

Figura 1.
Promedio anual de dosis diaria definida de antibióticos
UMAE, Hospital de pediatría, CMNO, 2012-2015.

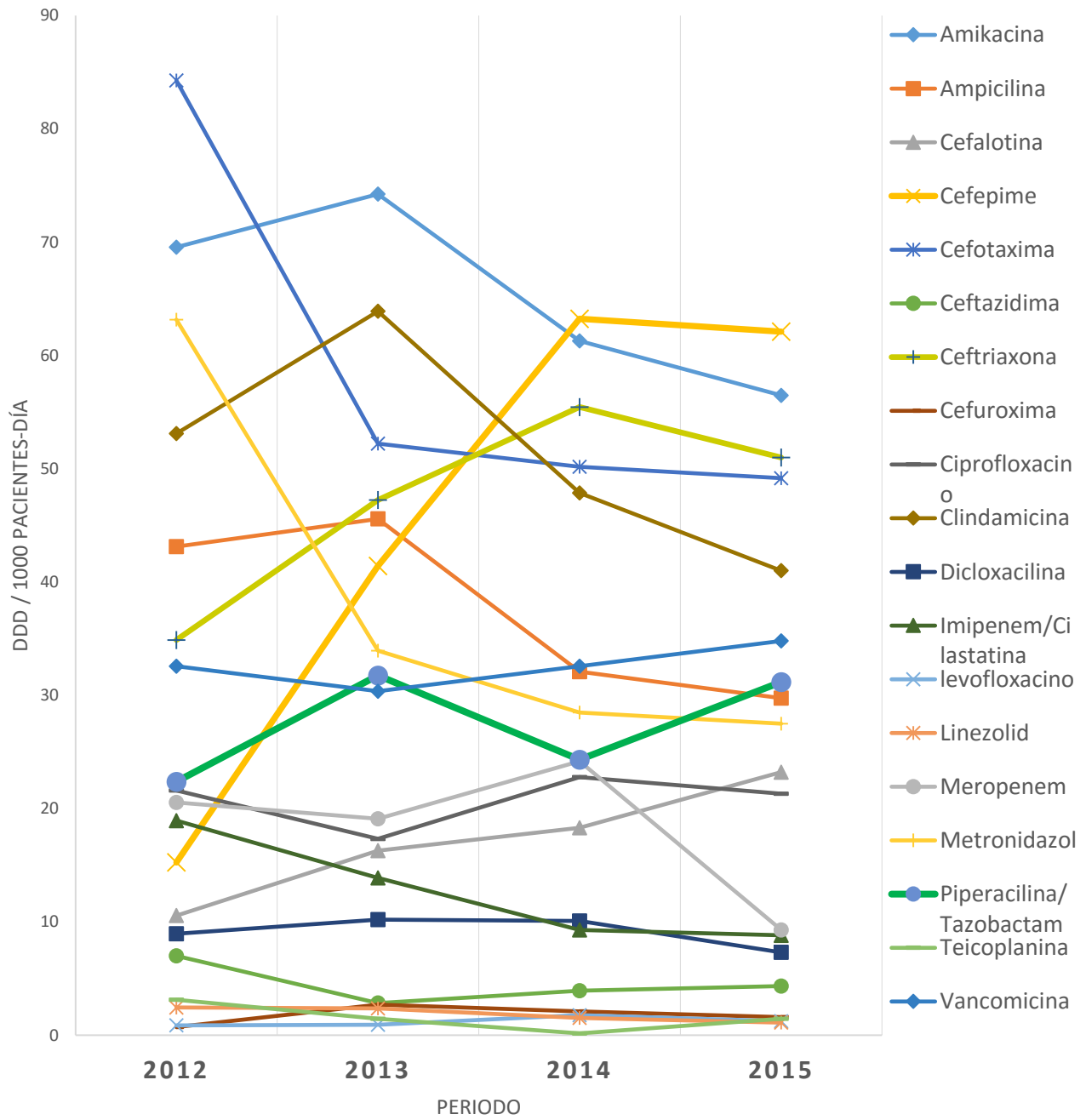


Figura 2.
Dosis Diaria Definida Anual De Cefalosporinas,
UMAE, Hospital De Pediatría, CMNO, 2012-2015

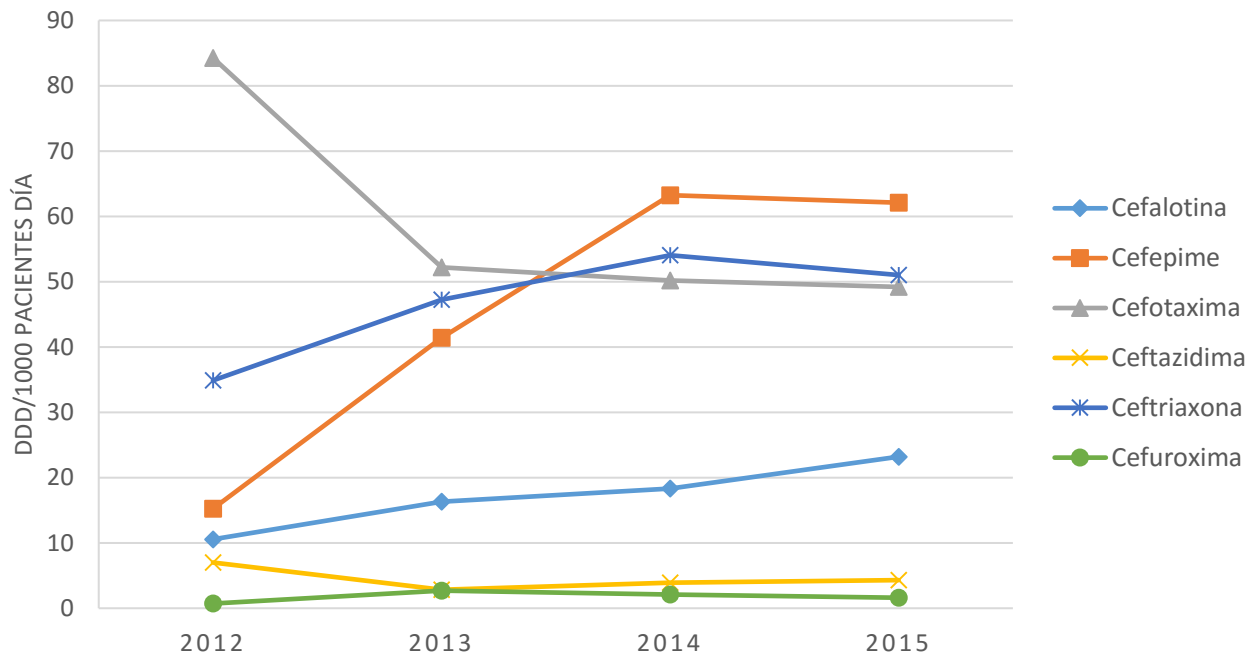


Figura 3.
Dosis Diaria Definida Cuatrimestral De Cefalosporinas,
UMAE, Hospital De Pediatría, CMNO, 2012-2015

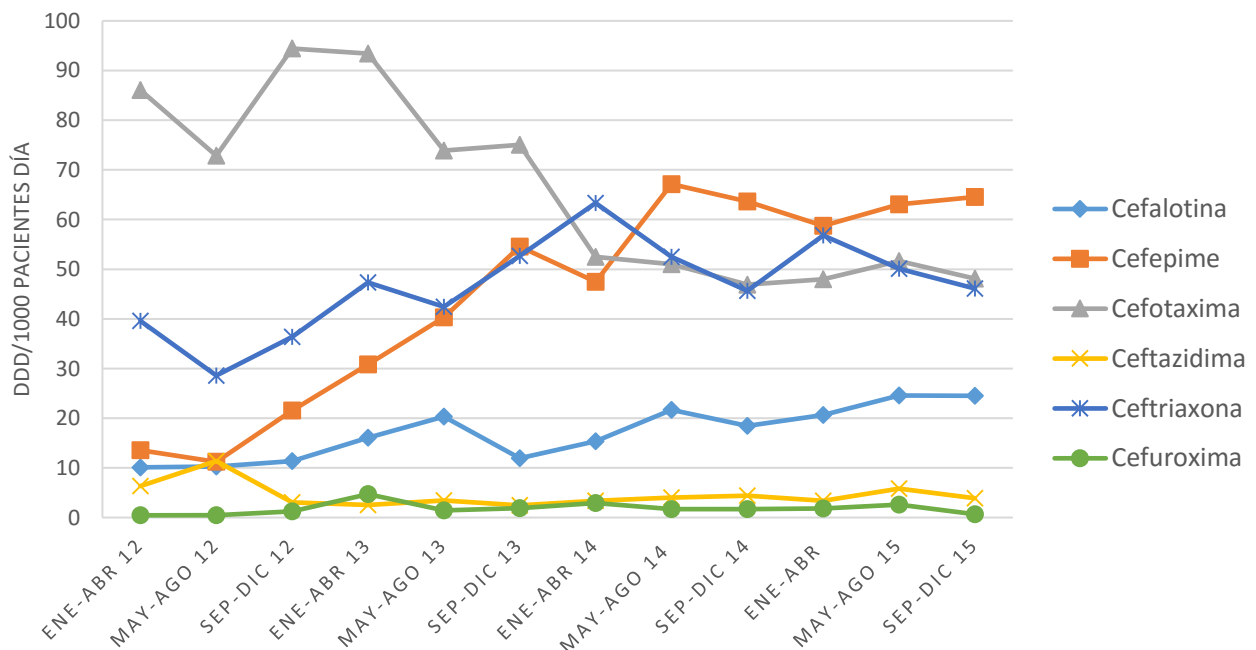


Figura 4.
Dosis Diaria Definida Anual De Penicilinas.
UMAE, Hospital de Pediatría CMNO, 2012-2015

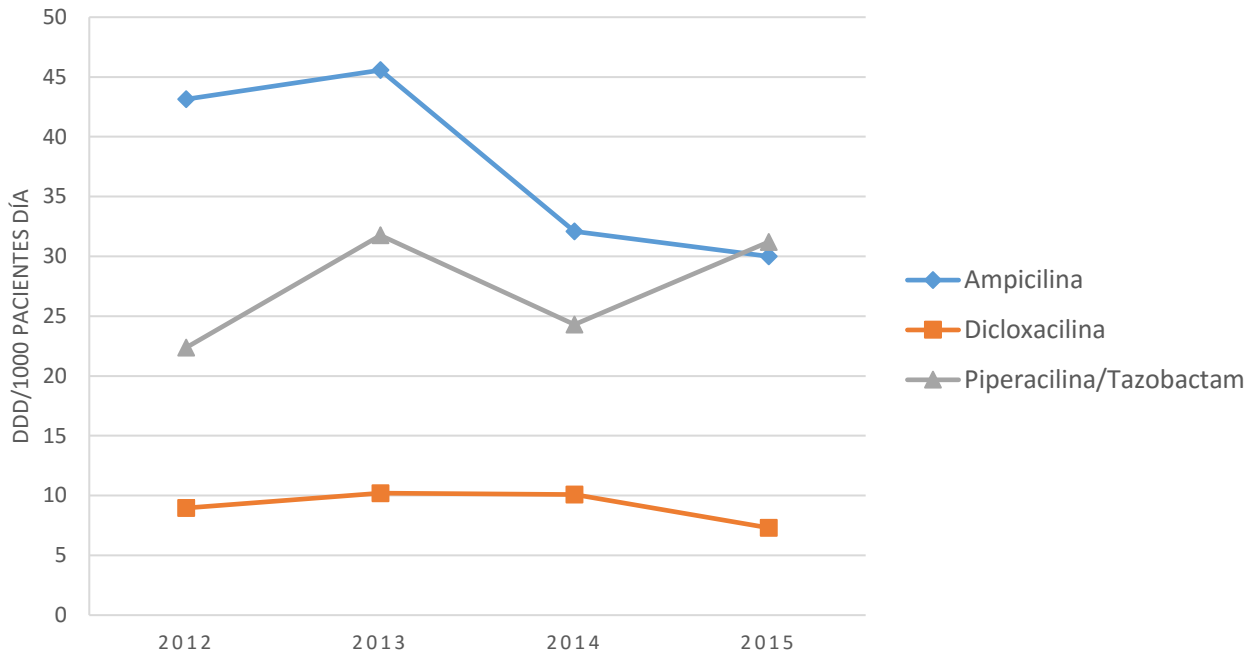
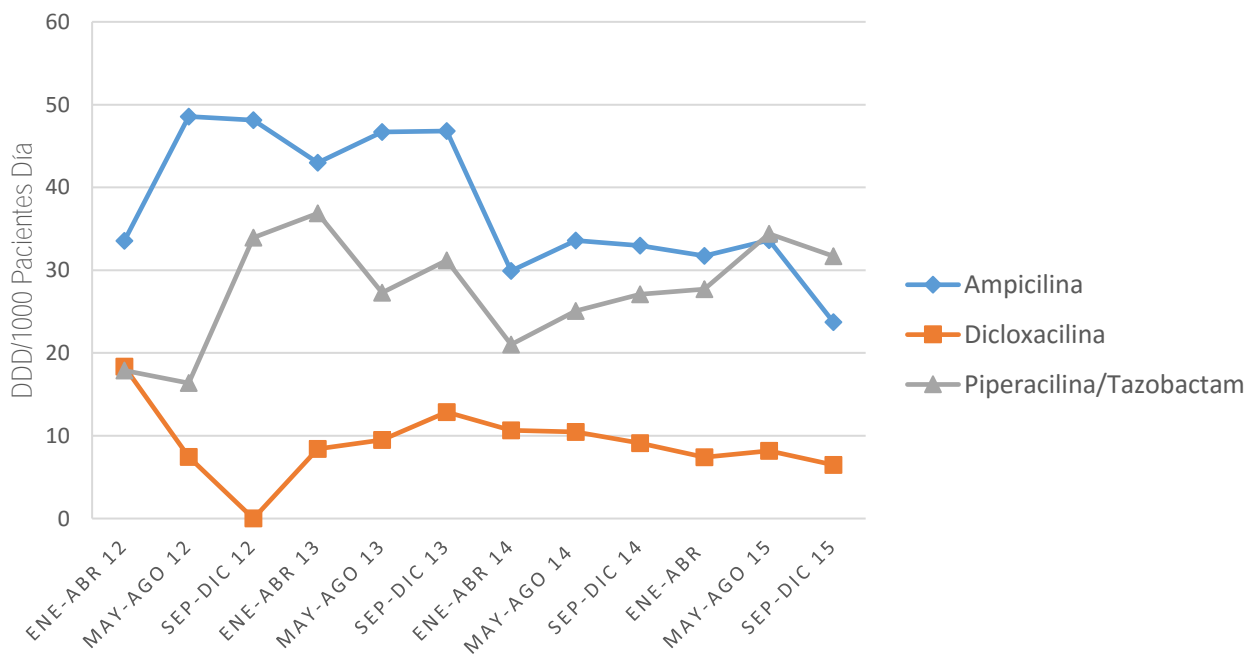


Figura 5.
Dosis Diaria Definida De Penicilinas Por Cuatrimestre,
UMAE, Hospital De Pediatría, CMNO, 2012-2015



En las siguientes gráficas se muestran resultados de cálculo de DOT por grupo de antibiótico y tendencia en el periodo que comprendió el estudio (gráficos 7 – 13).

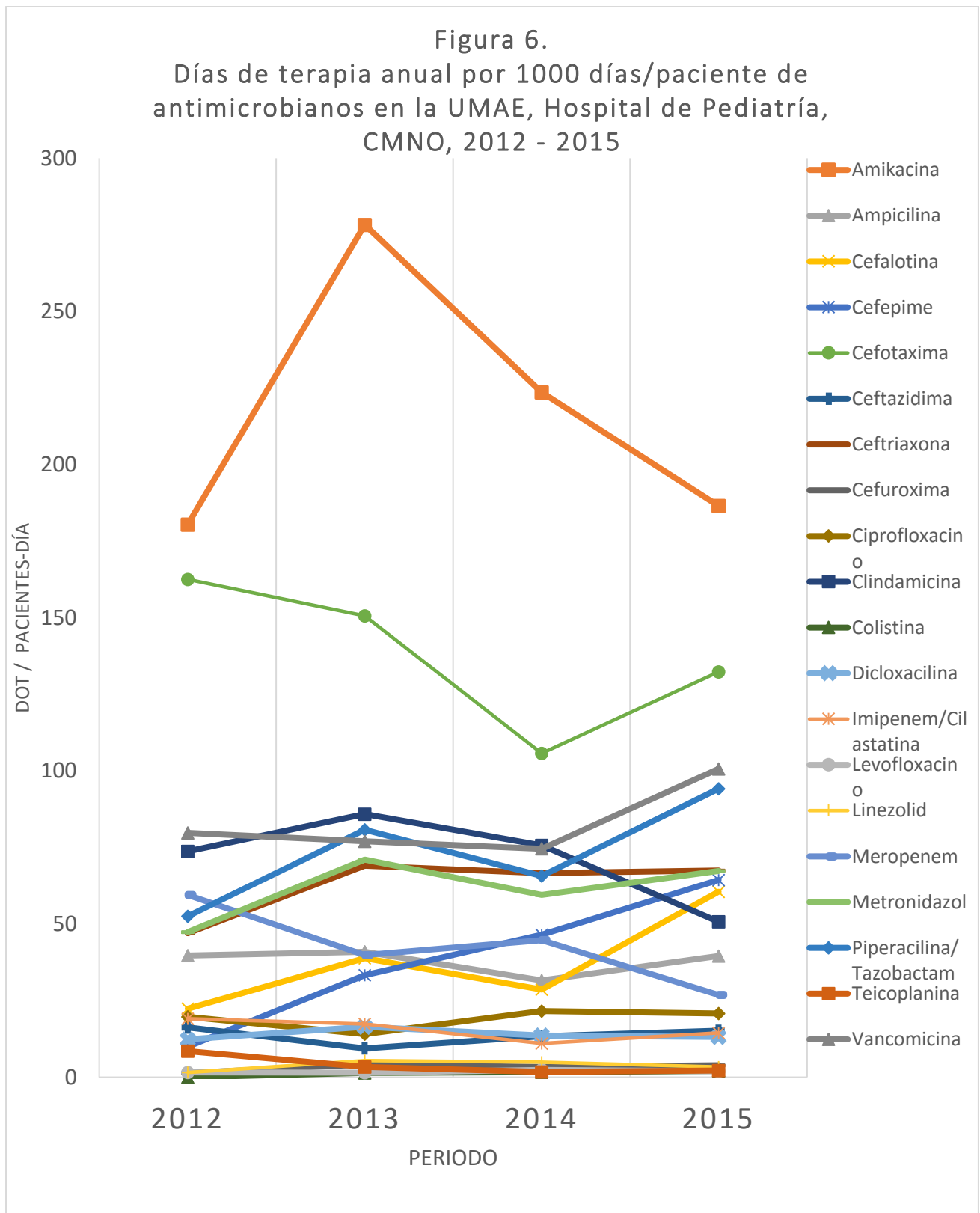


Figura 7.
Días De Terapia Anual De Cefalosporinas Por 1000
Pacientes día. UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, 2012-
2015

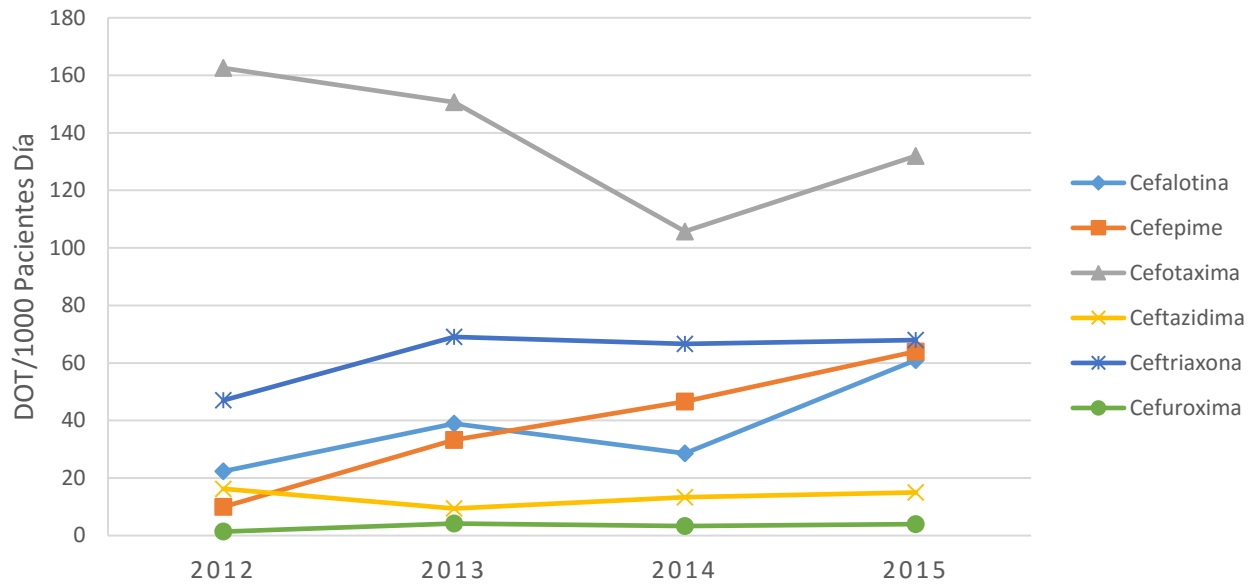
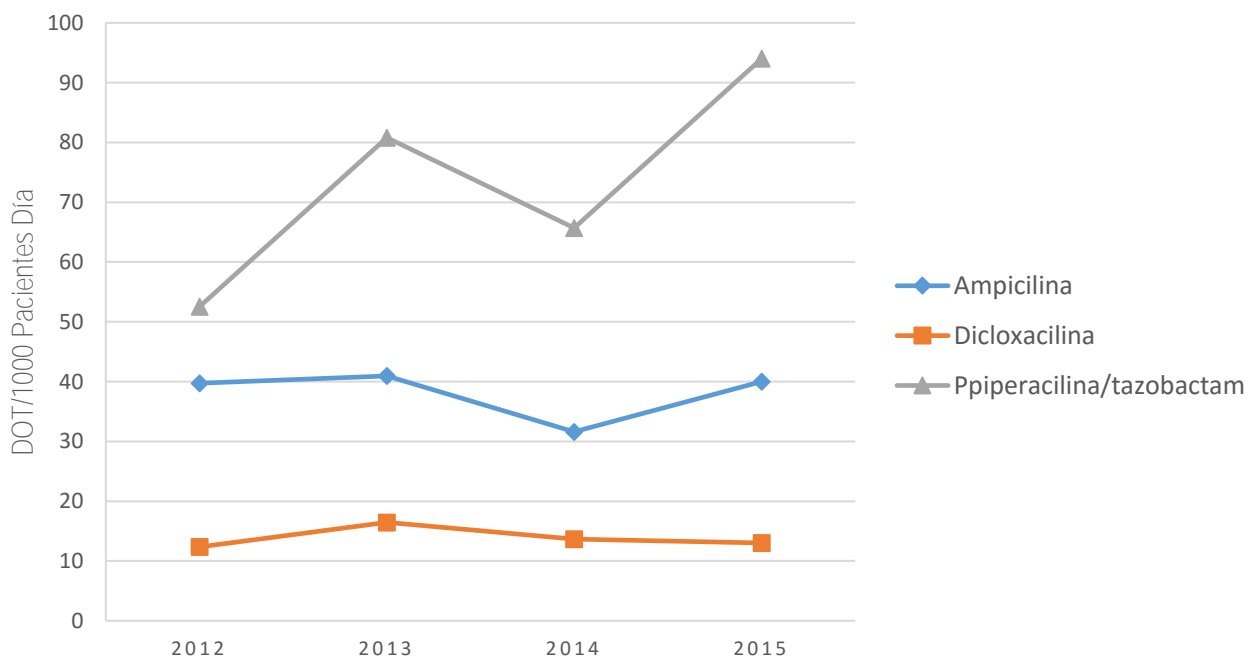


Figura 8.
Días De Terapia Anual De Penicilinas Por 1000 Pacientes
día, UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO 2012-2015



En cuanto a la microbiología, se revisaron los informes cuatrimestrales de incidencia bacteriana emitidos por el departamento de microbiología de la UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, se identificaron y cuantificaron los microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, tanto productores, como no productores de BLEE, correspondientes al periodo de estudio.

Se identificaron 3634 microorganismos, los cuales se muestran en las gráficas No. 9 y 10. Se encontró un incremento significativo de enterobacterias productoras de BLEE. Se registró un incremento en el número de aislamientos de *E. coli* BLEE, con una disminución al final del periodo. En el caso de *K. pneumoniae* BLEE, hubo un descenso en el primer año, pero posteriormente un incremento gradual al final del periodo. Las tendencias a través del tiempo, tanto de manera anual como cuatrimestral de estas enterobacterias se muestran en los gráficos 16 a 19.

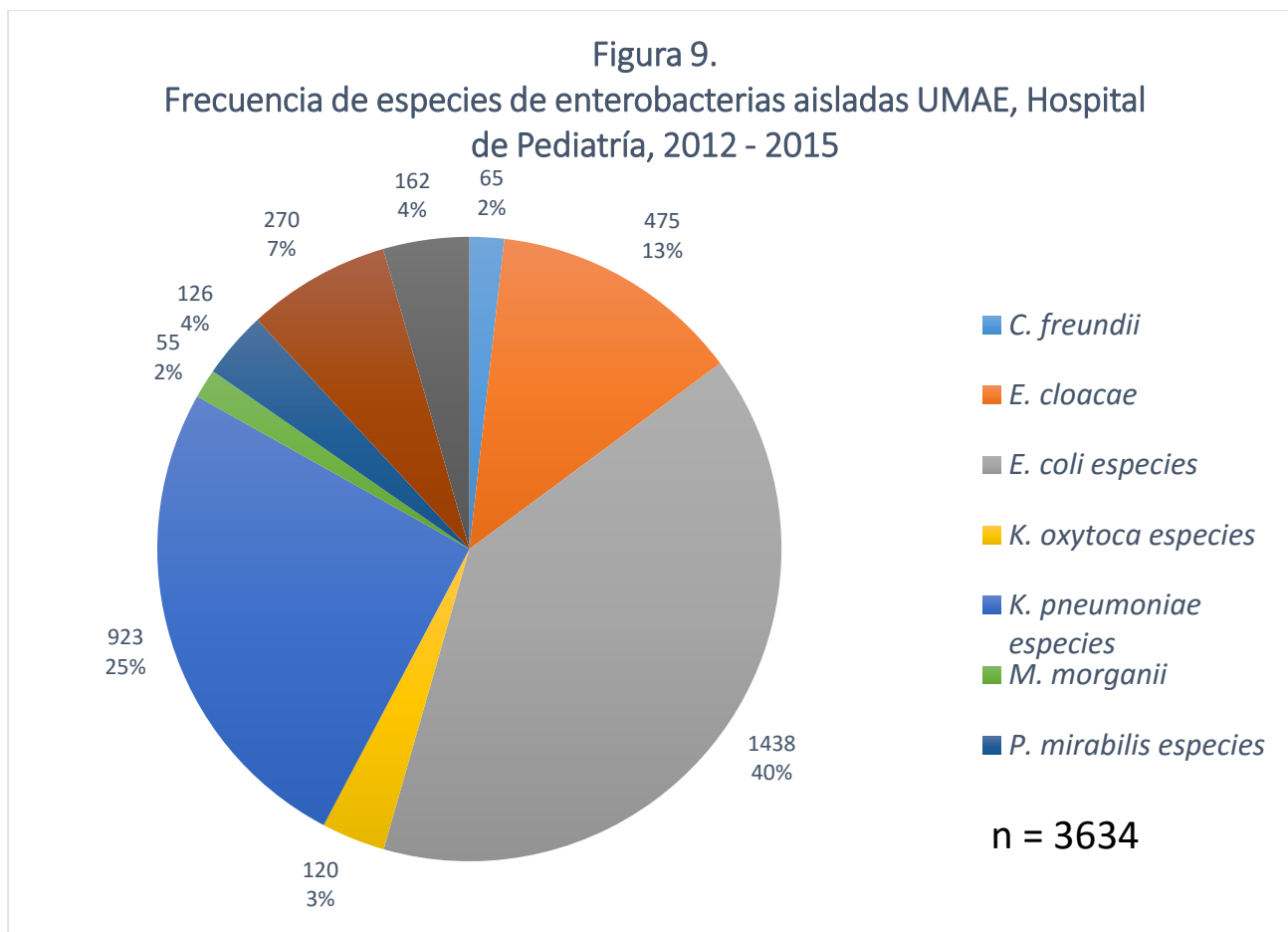


Figura 10.
Enterobacterias productoras de BLEE anual UMAE, Hospital de
pediatría, periodo 2012 - 2015

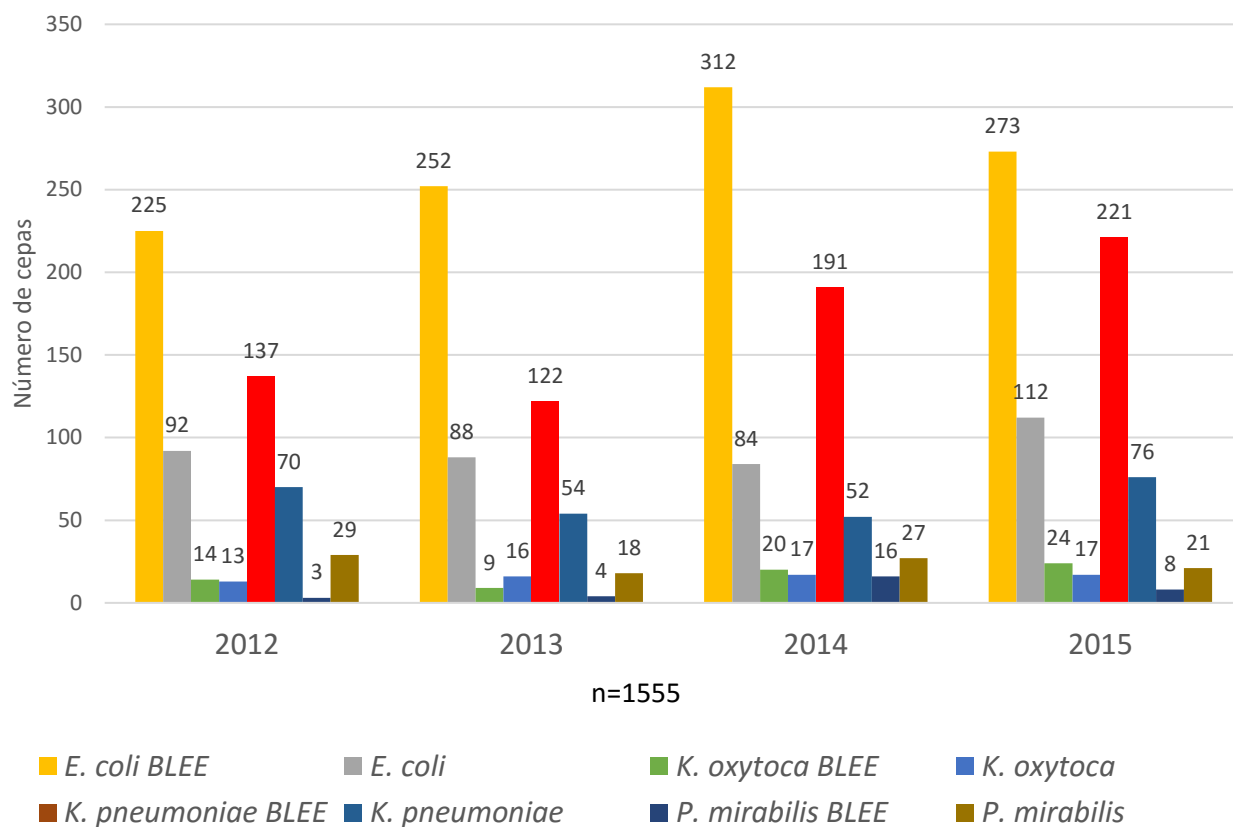
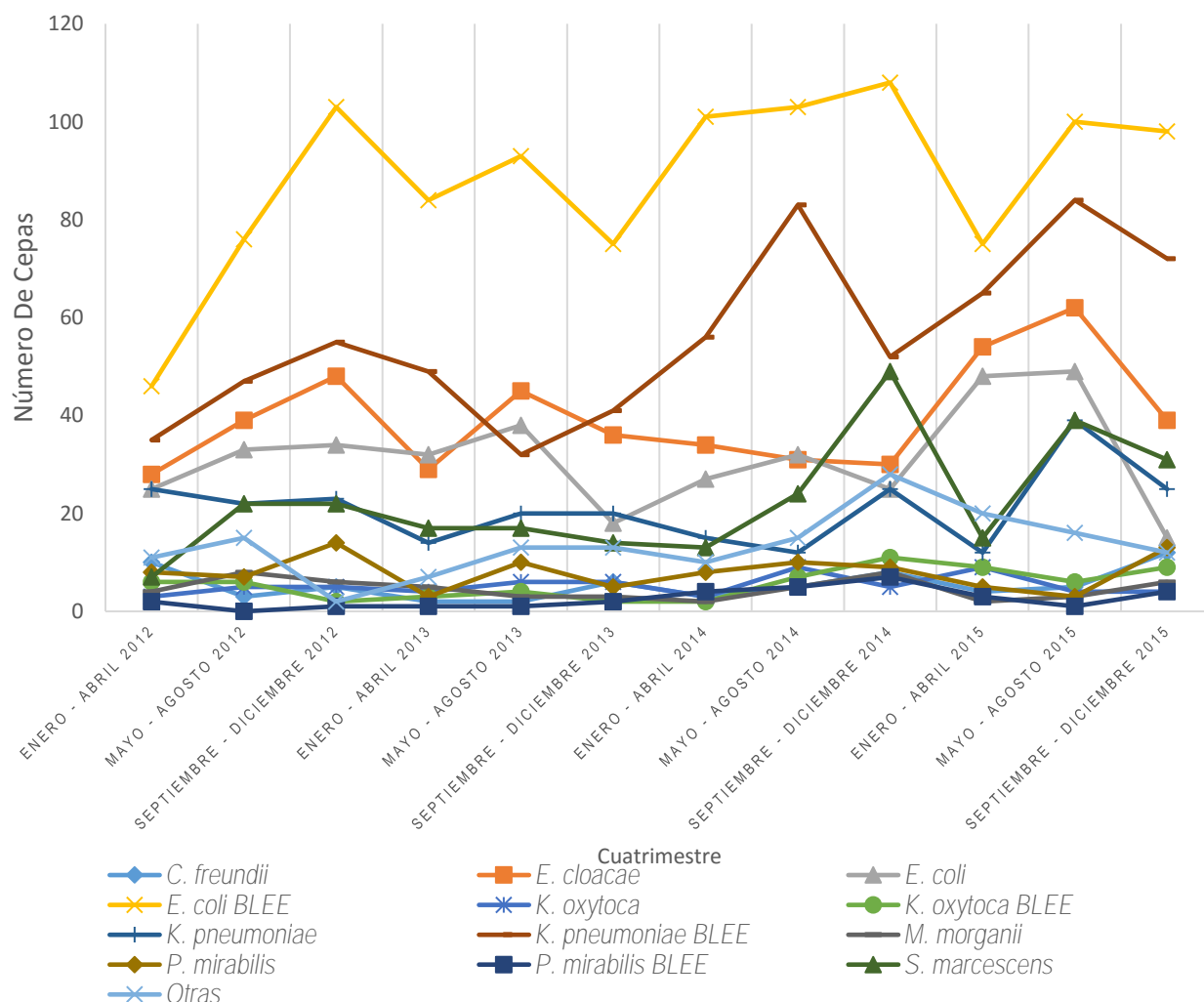


Figura 11.
Comportamiento De Las Principales Especies De
Enterobacterias Productoras De BLEE y No BLEE
Por Cuatrimestre En La UMAE,
Hospital De Pediatría, 2012 - 2015



Cuadro no. 4. Frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE por cuatrimestre en la UMAE, Hospital de Pediatría, período 2012 - 2015

Microorganismo	Cuatrimstre inicial 2012	Cuatrimstre final 2015	*X²	p
<i>E. coli</i> BLEE	46	98	11	0.0001
<i>E. coli</i>	25	15		
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	35	72	4	0.05
<i>K. pneumoniae</i>	25	25		
<i>K. oxytoca</i> BLEE	6	9	0.11	0.36
<i>K. oxytoca</i>	3	4		
<i>P. mirabilis</i> BLEE	2	4	0.07	0.39
<i>P. mirabilis</i>	8	13		

*Comparación de proporciones X² BLEE = Beta Lactamasa de Espectro Extendido

Cuadro No. 5. Frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE por año en la UMAE, Hospital de Pediatría, período 2012 - 2015

Microorganismo	2012	2015	X²	p
<i>E. coli</i> BLEE	225	273	0.004	0.94
<i>E. coli</i>	92	112		
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	137	221	3.6	0.05
<i>K. pneumoniae</i>	70	76		
<i>K. oxytoca</i> BLEE	14	24	0.08	0.38
<i>K. oxytoca</i>	13	17		
<i>P. mirabilis</i> BLEE	3	8	2.3	0.06
<i>P. mirabilis</i>	29	21		

*Comparación de proporciones X² BLEE = Beta Lactamasa de Espectro Extendido

Cuadro no. 6: Variabilidad entre la DOT anual de ceftriaxona y cefepime

Antibiótico	2012	2015	X²	p
Cefalotina	22 / 978	61 / 939	18.15	0.00001
Ceftriaxona	47 / 953	68 / 932	3.7	0.05
Cefepime	10 / 990	64 / 936	39	0.001
Piperac/tazobactam	53 / 947	94 / 906	11.75	0.0003

*Comparación de proporciones X²

Se realizó la correlación de los informes de laboratorio de microbiología con los cálculos de DDD y DOT, y se observó un incremento de las cepas productoras de BLEE que coincidió con el incremento tanto de la DDD como la DOT de cefepime y ceftriaxona, por lo que es probable que las BLEE se correlacionen con el incremento en el uso hospitalario de estos antibióticos.

DISCUSIÓN

Es bien sabida la relación que hay entre el uso de grandes cantidades de antibióticos, particularmente con cefalosporinas de tercera y cuarta generación a nivel hospitalario, y la producción de BLEE por microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, y es una causa importante de resistencia en todo el mundo (11) (14) (33) (34).

La relación que hay entre el uso de antibióticos y la resistencia es compleja, ya que hay diferentes factores que influyen para que se de esta situación, que incluyen, entre otros, la exposición al antimicrobiano, la elección del mismo, la farmacodinamia, y la naturaleza de la resistencia (33).

En la UMAE, Hospital de Pediatría, del CMNO, se estableció el programa de control de antibióticos desde el año 2012 debido al uso indiscriminado de antibióticos y el incremento en la resistencia bacteriana.

En este estudio se identificó un incremento en el uso de antibióticos, especialmente cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación, así como combinación de β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa, los cuales pertenecen al grupo de antibióticos no controlados, similar a lo reportado por Svietina I en 2011, en un hospital pediátrico en Latvia, que, a través del cálculo de densidad de antibióticos a través de la DDD, encontró incremento en la densidad de uso de penicilinas y cefalosporinas, especialmente cefotaxime (35). En nuestro caso, dentro de las cefalosporinas de tercera generación, la ceftriaxona presentó un incremento en su uso. Sin embargo, es importante recordar que la DDD tiene un uso limitado en pediatría, por lo que se puede hacer también la comparación con el uso de la DOT.

Este mismo autor reporta en un nuevo estudio de 2014 en 10 hospitales en Latvia, tanto en pacientes pediátricos como neonatales, el uso de varios grupos de antibióticos, especialmente cefalosporinas de primera y tercera generación y penicilinas, tanto orales como intravenosas, para tratamiento de diversas patologías, así como el uso de estos mismos para profilaxis pre-quirúrgica prolongada (36), lo que podría también estar pasando en nuestro hospital.

En cuanto a los reportes de microbiología, se encontró un incremento de patógenos productores de BLEE, similar a lo encontrado por Teena C, y cols. en 2015 en los EEUU, a través de un estudio de casos y controles encontraron que el uso de cefepime tiene impacto sobre la producción de BLEE, y tiene un efecto similar el uso de piperacilina/tazobactam

(34). En nuestro estudio, se observa el incremento en las enterobacterias productoras de BLEE, asociado al incremento en el uso de ceftriaxona y cefepime.

De manera similar, Nakai H y cols., en Aichi, Japón, en 2016 reportan aislamientos específicamente de enterobacterias productoras y no productoras de BLEE, siendo las más frecuentes *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*, siendo la bacteria más frecuentemente reportada *E. coli*, tanto productora como no productora de BLEE. En cuanto a exposición a antibióticos, se reportó como un factor de riesgo mayor para producción de BLEE el tratamiento previo con cefalosporinas de segunda y cuarta generación (37). En nuestro caso reportamos de igual manera un incremento sustancial en aislamientos de *E. coli* BLEE y no BLEE. A diferencia del estudio reportado por Nakai, en nuestro medio *K. pneumoniae* ocupó el segundo lugar en frecuencia de aislamientos.

El programa de control de antibióticos en cada hospital es parte fundamental para el control de infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE. Está bien establecido en la literatura que la restricción del uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y sustitución por piperacilina/tazobactam, disminuye la prevalencia de estas bacterias, especialmente de *K. pneumoniae* y *E. coli* (38) (39). Zhongguang W y cols. En 2010 realizan un estudio de intervención en China en el que se implementa un programa para reemplazar el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación con piperacilina/tazobactam determinando el patrón de uso de antibióticos a través de la DDD y observaron un descenso gradual en la proporción total de la DDD, junto con un descenso no significativo en la adquisición de *E. coli* y *K. pneumoniae* BLEE (40)

En general, se pueden establecer varias conclusiones sobre el uso de antibióticos: principalmente que hay una correlación directa entre uso específico de antibióticos y resistencia antimicrobiana, por lo que, un decremento en el uso de antibióticos, disminuirá la resistencia bacteriana; el uso de antibiótico incrementa el riesgo de selección de bacterias resistentes en la microbiota normal, y el uso prolongado de antibióticos incrementa el riesgo de infección debido a microorganismos multidrogo resistentes. Aunque estas correlaciones parecen ser obvias, los resultados esperados al aplicar políticas de antibióticos a nivel hospitalario, no siempre son obtenidos (33).

De esta manera, en cada unidad hospitalaria deberá de establecer medidas de control de producción de BLEE, entre ellas el continuar la vigilancia del lavado de manos, llevar

medidas de precaución por patología, y programas de control de antibióticos con vigilancia de los reportes microbiológicos para reducir la presión de selección antibiótica.

Este es un estudio que se llevó a cabo a través de recolección de datos de concentrados cuatrimestrales, sin embargo, se requiere de realizar más estudios controlados por paciente y por servicio tratante, así como de epidemiología molecular para tener un control más estricto por parte de laboratorio sobre reportes de aislamientos de microorganismos productores de BLEE, contar con mejores equipos automatizados para determinar tipos de β -lactamasas y de esta manera tener un mejor uso de antibióticos.

Para que el programa de control de antibióticos sea exitoso en nuestro hospital, se requiere además contar con más infectólogos para dar seguimiento al programa de control de antibióticos en todos los turnos y días de la semana, así como retroalimentar al personal médico sobre el adecuado uso de antibióticos en el hospital y establecer guías de manejo de patologías infecciosas las cuales deben ser actualizadas basadas en los reportes de resistencias.

CONCLUSIONES

El uso de antibióticos medido por DDD se redujo después del primer año de introducción del programa de control de antibióticos en el hospital, a excepción de cefalotina, ceftriaxona y cefepime, que presentaron un incremento gradual en el periodo de estudio, a diferencia de piperacilina/tazobactam, que mostró un descenso después del primer año y posteriormente nuevamente presenta incremento de la DDD.

Los DOT incrementaron gradualmente para cefalotina, ceftriaxona y cefepime.

La frecuencia de aislamientos de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) incrementó durante el periodo que comprendió el estudio. *E. coli* BLEE fue la principal bacteria identificada, seguida de *K. pneumoniae* BLEE.

Con los resultados previamente comentados, se deberá continuar con el control de antibióticos hospitalario, capacitar al personal médico sobre la importancia del uso adecuado de antibióticos, especialmente con cefalosporinas tanto de tercera como de cuarta generación, así como difusión de las guías de manejo de uso empírico de antibióticos en cada servicio.

Se requiere que el programa de control de antibióticos incluya al grupo de penicilinas con inhibidor de β -lactamasas y cefalosporinas, ya que particularmente este grupo se vio vinculado con el incremento de enterobacterias productoras de BLEE.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividad	Enero-Marzo 2016	Abril-Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016	Agosto 2016
Revisión bibliográfica					
Realización de protocolo					
Revisión por el comité de ética					
Autorización del proyecto					
Recolección de datos					
Procesamiento y análisis de datos estadísticos					
Presentación de resultados y examen					

ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS												
Año	2012			2013			2014			2015		
Periodo	EN-AB 12	MAY-AG 12	SE-DI 12	EN-AB 13	MAY-AG 13	SE-DI 13	EN-AB 14	MAY-AG 14	SE-DI 14	EN-AB 15	MAY-AG 15	SE-DI 15
Días estancia												
Gramos/cuatrimestre												
Gramos/año												
Amikacina												
Ampicilina												
Cefalotina												
Cefepime												
Cefotaxima												
Ceftazidima												
Ceftriaxona												
Cefuroxima												
Ciprofloxacino												
Clindamicina												
Colistina												
Dicloxacilina												
Imipenem/Cilastatina												
Levofloxacino												
Linezolid												
Meropenem												
Metronidazol												
Piperacilina/Tazobactam												
Teicoplanina												
Vancomicina												

ANEXO 2

		HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Enterobacterias BLEE positivas										
Año	2012			2013			2014			2015		
Periodo	EN-AB 12	MAY-AG 12	SE-DI 12	EN-AB 13	MAY-AG 13	SE-DI 13	EN-AB 14	MAY-AG 14	SE-DI 14	EN-AB 15	MAY-AG 15	SE-DI 15
No de cepas por periodo												
Microorganismo (%)												
<i>E. coli</i>												
<i>K. pneumoniae</i>												
<i>K. oxytoca</i>												
<i>E. cloacae</i>												
<i>S. marcescens</i>												
<i>S. liquefaciens</i>												
<i>E. aerogenes</i>												
<i>E. cloacae</i>												
<i>E. agglomerans</i>												
<i>M. morgani</i>												
<i>P. mirabilis</i>												
<i>P. vulgaris</i>												
<i>C. freundii</i>												
Otras												

BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña AM, Rodríguez GG, Rodríguez GP, Herrera LP. Use of antibiotics and expression of extended spectrum betalactamases (ESBL) in bacteremic Agents. Rev Chil Pediatr 2011; 82(3):198-203.
2. Sánchez-Ortiz N. Bacteremias por *Escherichia coli* Productor de Betalactamasas de espectro extendido: Epidemiología Clínica y Molecular Sevilla: Universidad de Sevilla; 2009.
3. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae*: mechanisms and clinical implications. BMJ 2015; 351:1-19
4. Adler A, Katz D, Marchaim D. The Continuing Plague of Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* Infections. Infect Dis Clin N Am 2016;30 p.347–375
5. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, *et al.* Bacteremias por *Escherichia coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE): significancia clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter. 2011; 24(2):57-66.
6. Jasper RT, Coyle JR, Katz DE, Marchaim D. The complex epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Future Microbiol. 2015; 10(5):819-839.
7. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(4):657-686.
8. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípicas de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(7):524-534.
9. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(6):1211-1233

10. Morejón-García M. Beta lactamasas de espectro extendido. Rev cubana med 2013;52(4):272-280.
11. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended spectrum Beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. Curr Issues Mol Biol. 2015;17:11-21
12. Paterson DL, Yu VL. Extended-Spectrum β -Lactamases: A Call for Improved Detection and Control. Clinical Infectious Diseases. 1999;29(6):1419-1422
13. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in South America. Clinical Microbiology and Infection. 2008;14(1):154-158
14. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in Children: Old foe, emerging threat. CID 2015;60(9):1389-97
15. Polsfuss S, Bloemberg GV, Giger J, Meyer V, Hombach M. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and CLSI screening parameters for the detection of extended-spectrum β -lactamase production in clinical *Enterobacteriaceae* isolates. J Antimicrob Chemother. 2012;67(1):159-66
16. Kaftandzieva A, Trajkovska-Dokic E, Panovski N. Prevalence and molecular characterization of Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella Pneumoniae*. Prilozi. 2011; 32(2):129-141
17. Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram-negative bacteria that produce extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). Clinical Microbiology and Infection. 2005;11(4):1-16
18. Babini, G. S., and D. M. Livermore. Antimicrobial resistance amongst *Klebsiella* spp. collected from intensive care units in Southern and Western Europe in 1997–1998. J. Antimicrob. Chemother. 2000;45:183–189.
19. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(12):4574–81.

20. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *enterobacteriaceae* isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35(3):240–3.
21. Pogue JM, Cohen DA, Marchaim D. Editorial commentary: polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii*: urgent action needed. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1304–7.
22. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:742-750.
23. Vega M, Fontana D, Iturrieta M. Consumo de antimicrobianos en la unidad de terapia intensiva del hospital Dr. Guillermo Rawson-San Juan, Argentina. *Rev Chil Infect*. 2015; 32(3): 259-265
24. Shira MD, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11)1113-1123
25. Ohi CA, Luther VP. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. *Infect Dis Clin*. 2014;28:177-193.
26. Guillot J, Lebel D, Roy H, Ovetchkine P, Bussieres JF. Usefulness of defined daily dose and days of therapy in pediatrics and obstetrics-gynecology: A comparative analysis of antifungal drugs (2000-2001, 2005-2006, and 2010-2011). *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(3):196-201.
27. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA et al. Variability in antibiotic use at children’s Hospitals. *Pediatrics*. 2010;126:1067-1073.
28. Cantón R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(8) 437-440.

29. Society for Healthcare Epidemiology of America. Policy statement on antimicrobial stewardship by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA), the infectious diseases society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):322-327.
30. Shira MD, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86 (11) 1113-1123.
31. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes. *Infect Dis Clin*. 2014;28:195-214.
32. Pallares CJ, Martínez E. Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Infectio*. 2012; 16(4):192-198.
33. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: the complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):3-11.
34. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana IK, Tamam Z, Mohammed M, et al. Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control*. 2015; 43(7):719-23.
35. Sviestina I. Trends in antibiotic use at the University Children's Hospital in Latvia during 2005-2009. *Medicina* 2011;47(2):91-96.
36. Sviestina I, Mozgis D. Antimicrobial usage among hospitalized children in Latvia: A neonatal and pediatric antimicrobial point prevalence survey. *Medicina* 2014;50:175-181.
37. Nakai H, Magihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al. Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 2016;

38. Petrikkos G, Markogiannakis A, Papapareskevas J, Daikos GL, Stefanakos G, Zissis NP, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007;29:3438.
39. Lee J, Pai H, Kim YK, Kim NH, Eun BW, Kang HJ, et al. Control of extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007;60:629-637.
40. Wen Z, Wei X, Xiao Y, Xue F, Hao F, Zhu Y, et al. Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing bacteria. *Microbes Infect.* 2010;12(10):710-715.