



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO:

Factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos del HRAEB del 2014 - 2015

Tesis que para optar por el grado de
Especialista en medicina (pediatría)

PRESENTA:

Elizabeth Morett Ochoa

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES:

Dra. Mariana Gil Veloz HRAEB
Dr. José de Jesús Álvarez Canales HRAEB

León, Gto. 10 Noviembre 2017



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.

Introducción

Bacteremia se define como la presencia de bacterias patógenas en la sangre, con una amplia gama de presentaciones clínicas, requiriendo un diagnóstico esencialmente microbiológico. En la última década se ha observado un incremento importante de esta patología en niños, con aislamientos microbiológicos que conllevan hacia un tratamiento antimicrobiano dirigido. En la mayoría de los aislamientos microbianos de bacteriemias en niños se han identificado varios patógenos, incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) y *Pseudomonas aeruginosa* ⁽¹⁾.

Las enterobacterias son un grupo muy amplio y heterogéneo de bacterias gramnegativas que se localizan comúnmente en el tubo digestivo. Las principales características microbiológicas de la familia *Enterobacteriaceae* es que son aerobios no formadores de esporas, anaerobios facultativos, oxidasa-negativos, producen catalasa y la mayoría son móviles.

En los pacientes con larga estancia intrahospitalaria, sobre todos los que han recibido tratamiento antimicrobiano, se produce colonización por enterobacterias a nivel orofaríngeo, piel, aparato genitourinario además del tubo digestivo.

La proporción de aislamientos de microorganismos de la familiar *Enterobacteriaceae* resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ha aumentado de forma importante, observándose en una alta proporción en aislamientos nosocomiales ⁽²⁾.

Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos betalactámicos, incluidos penicilinas, cefalosporinas, etc.; por lo que las infecciones por organismos productores de BLEE son asociadas con pobre respuesta terapéutica e internamientos prolongados.

La infección comunitaria e intrahospitalaria por Enterobacterias productoras de BLEE tiene una prevalencia importante a nivel mundial y su identificación laboratorial temprana es un reto, por lo que su prevalencia no es conocida totalmente.

El método de acción de las enzimas betalactamasas es mediante la apertura del anillo betalactámico, que inactiva la acción del antibiótico.

La primera betalactamasa mediada por plásmido aislada en una bacteria gramnegativa fue descubierta en 1960, en Grecia, dándole el nombre de TEM debido al paciente del cual se aisló; posteriormente se descubre una enzima estrechamente relacionada a la cual se nombró TEM-2, idénticas en sus propiedades bioquímicas,

diferenciadas únicamente por un anillo de aminoácido que le confiere una carga isoeléctrica a la enzima TEM-2.

Estas dos enzimas son las betalactamasas mediadas por plásmido más comunes en las bacterias gramnegativas, incluyendo Enterobacterias, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* y *N. Gonorrhoea*.

Las enzimas TEM-1 y TEM-2 hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de espectro estrecho, no siendo efectivas con cefalosporinas de mayor generación⁽³⁾.

Las enzimas BLEE se encuentran exclusivamente en organismos gramnegativos, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, además de *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Burkholderia*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, etc.

Las cepas de bacilos gramnegativos productores de BLEE, en especial *K. pneumoniae* BLEE, son responsables de infecciones nosocomiales graves en pacientes críticos, llegando a producir en varias ocasiones bacteremias. En menor cantidad y con menor gravedad, se presentan infecciones del tracto urinario por *E. coli* BLEE principalmente. El sustrato antimicrobiano específico de las enterobacterias productoras de BLEE incluyen penicilinas y cefalosporinas, además de llegar a presentar resistencia a otros grupos de antibióticos, incluidos los aminoglucósidos y quinolonas⁽⁴⁾.

Variedades de enzimas BLEE⁽³⁾:

- Betalactamasas TEM.- La sustitución del aminoácido responsable del fenotipo BLEE y la activación enzimática para esta configuración, permite el acceso al sustrato beta-lactámico oximino. La sustitución única del aminoácido en la posición 104, 164, 238 y 140 producen el fenotipo BLEE. Dado las diferentes combinaciones de estas configuraciones, se han descrito más de 220 tipos de enzimas TEM; las más comunes TEM-10, TEM-12 y TEM-26.
- Betalactamasas SHV.- Estas enzimas también cuentan con cambios de aminoácidos cerca del sitio de acción de los antimicrobianos betalactámicos, siendo los sitios más comunes en las posiciones 238 y 240. Se conocen más de 190 variedades de enzimas SHV.
- Betalactamasas CTX-M.- Estas enzimas son llamadas de acuerdo a su grado de actividad sobre sustratos beta-lactámicos oximino, y se han descrito más de 160 variedades.
- Betalactamasas OXA.- Son menos comunes, produciendo la resistencia mediante hidrolización del sustrato oximino; son frecuentes en el aislamiento de *P. aeruginosa* BLEE.

Transmisión

No esta claro aún si los pacientes que sufren infecciones por gérmenes productores de BLEE persisten colonizados y se comportan como contaminantes para el personal médico, para los demás pacientes y para los hospitales, pero suponemos que esta puede ser una vía de transmisión ⁽⁴⁾.

El conocimiento del tipo y frecuencia microorganismos responsables de bacteremia y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana en cada centro hospitalario es importante, para establecer el tratamiento empírico más adecuado ⁽⁵⁾.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo que se han descrito para desarrollar la colonización o infección por organismos productores de BLEE incluyen ⁽³⁾:

- Estancia intrahospitalaria prolongada (OR 2.1; IC 95% 1.2 – 3.8) ⁽¹⁸⁾ .
- Presencia de catéter central arterial o venoso (OR 7.3; IC 95% 2.42 – 22.21) ⁽¹⁹⁾ .
- Emergencia quirúrgica abdominal (OR 6.35; IC 95% 1.51 – 26.7) ⁽¹⁷⁾ .
- Presencia de gastrostomía o yeyunostomía (OR 7.3; IC 95% 2.42 – 22.21) ⁽¹⁹⁾ .
- Administración previa de antibióticos betalactámicos con grupo oximino (RR 3.9; IC 95% 1.1 – 13.8) ⁽¹⁶⁾ .
- Enfermedad infecciosa (OR 8.12; IC 95% 2.1 – 28.6) ⁽¹⁷⁾ .
- Presencia de catéter urinario (OR 3.1; IC 95% 1.5 – 6.5) ⁽¹⁸⁾ .
- Uso de esteroides (OR 13.73; IC 95% 1.93 – 97.6) ⁽¹⁹⁾ .

En un estudio realizado en España de Mayo del 2006 a Diciembre del 2007, en pacientes oncológicos adultos bajo manejo quimioterapéutico, con cuadro de neutropenia severa (<500/mm neutrófilos), se observó que la prevalencia de la colonización gastrointestinal por *E. coli* BLEE al ingreso hospitalario para el inicio del tratamiento citotóxico sin cuadro de neutropenia previa era de 14% vs un 29% al egreso, además de que el único factor de riesgo identificado para la colonización fecal por *E. coli* BLEE era el uso previo de antibióticos (OR 5.38; IC 95% 2.97 – 10.39; $p < 0.001$), y que implicaba un factor importante para el desarrollo de bacteremia e infecciones de vías urinarias durante su estancia hospitalaria ⁽⁶⁾.

Otro estudio realizado en México de Noviembre del 2012 a Enero del 2014 en el Instituto Nacional de Cancerología, identificó que la colonización fecal por *E. coli* BLEE esta presente alrededor de un 10% de la población abierta y en un 30% de pacientes hospitalizados con patología hematológica y cuadro de neutropenia, aumentando así el riesgo para desarrollar bacteremia durante su estancia intrahospitalaria. Esto fue explicado por la translocación intestinal durante los episodios de neutropenia, lo que implica mayor estancia intrahospitalaria, alto riesgo de presentar resistencia antimicrobiana por parte de los microorganismos implicados y la elevada mortalidad en estos pacientes. Se reportó el desarrollo de cuadro de bacteremia a los 66+/- 47 días de internamiento en pacientes colonizados por *E. coli* BLEE , y a los 108 +/- 72 días en pacientes colonizados por *E. coli* no BLEE, con riesgo relativo 3.4 (IC 95% 1.5 – 7.8; $p < 0.001$), sin tener importancia estadística los datos demográficos de edad ($p < 0.37$), género ($p < 0.71$), patología ($p < 0.85$) ó ciclo quimioterapéutico ($p < 0.2$) ⁽⁷⁾.

Un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en el Centro Médico de Detroit del 2004-2009 sobre bacteremias en pacientes hospitalizados, concluyó que los factores más importantes para desarrollar bacteremia por microorganismos productores de BLEE son uso de catéteres venosos centrales (OR 29.4; IC 95% 3 – 288.3), el tratamiento previo con antibiótico beta-lactámico – inhibidor de beta – lactamasas (OR 28.1; IC 95% 1.99 – 396.5) y el tratamiento previo con Cefepime (OR 22.7; IC 95% 2.7 – 192.4) ⁽⁸⁾.

Otro estudio retrospectivo de casos y controles realizado en Suecia, del año 2011-2012, compara grupos de bacteremia por *E. coli* no productoras de BLEE vs bacteriemias por *E. coli* BLEE, encontrando como el factor de riesgo más frecuente e importante para desarrollar bacteremia por *E. coli* BLEE el uso inapropiado de tratamiento antimicrobiano de forma empírica (OR 87.17; IC 95% 10.91 - 696.74; $p < 0.001$) ⁽⁹⁾.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos del HRAEB?

Planteamiento del problema

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IACS) constituyen una complicación muy frecuente en pacientes hospitalizados en nuestro servicio, sobretodo si cuentan con el antecedente de larga estancia intrahospitalaria y tratamiento antimicrobiano empírico previo, implicando mayor morbi-mortalidad.

Observar cuales factores asociados implican el desarrollo de bacteremia por Enterobacterias BLEE en nuestros pacientes nos permite prevenirlas, disminuyendo así las complicaciones que estas conllevan.

La pregunta a responder en este trabajo de investigación corresponde a ¿Cuáles son los factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos del HRAEB?

Justificación

Durante el periodo del 2011-2013 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío se realizó una compilación de datos sobre las patologías infecciosas asociadas al cuidado de la salud (IACS) ocurridas en pacientes pediátricos, además de identificar el microorganismo patógeno causal, obteniendo como resultado 399 IACS, 101 de las cuales fueron causadas por Enterobacterias, distribuidas en patologías como infección de líneas vasculares, infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias o de heridas quirúrgicas; destacando las infecciones por *Escherichia coli* (59 casos) y *Klebsiella spp* (21 casos). Del total de patologías el 12.5% (50 casos) fue representado por bacteremias, con un total de 11 bacteremias primarias, 10 secundarias y 29 bacteremias no demostradas.

En este trabajo de tesis identifica los factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío en un periodo de tiempo que abarca entre 2014 a 2015, con el objetivo de implementar medidas preventivas que mejoren la calidad de la atención de nuestro servicio.

Hipótesis

- **Hipótesis de nulidad**

No existen diferencias en los factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos del HRAEB.

- **Hipótesis alterna**

Existen diferencias en los factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos del HRAEB.

Objetivos

- **Objetivo General**

Identificar los factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos del HRAEB.

- **Objetivos particulares**

Describir las características demográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes que cursan con bacteremias por Enterobacterias productoras y no productoras de BLEE.

Analizar la mortalidad de los pacientes que cursan con bacteremias por Enterobacterias productoras y no productoras de BLEE.

Metodología

- **Diseño del estudio**

El tipo de estudio de investigación que realizamos es de casos y controles, retrospectivo, en un periodo de tiempo determinado, que abarcó desde Enero del 2014 hasta Diciembre del 2015, en pacientes pediátricos internados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

El grupo de los casos fueron los pacientes que presentaron bacteremia por Entrobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*) que tuvieron producción de betalactamasa de espectro extendido. Los controles fueron los pacientes que presentaron bacteriemia por Entrobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*) que no fueron productores de betalactamasa de espectro extendido.

- **Población**

La población estudiada se trató de pacientes pediátricos internados en el periodo de tiempo que abarcó del 2014 -2015, que desarrollaron bacteriemia durante su estancia hospitalaria, a los cuales se les aisló en algún hemocultivo, ya sea central o periférico, alguna Enterobacteria.

- **Criterios de inclusión**

Pacientes pediátricos, internados durante el periodo de tiempo del 2014-2015, que hayan cursado con bacteremia causada por alguna Enterobacteria, durante su estancia hospitalaria.

- **Criterios de eliminación**

Pacientes con expediente incompleto.

Descripción general del estudio

El estudio que se realizó es de casos y controles, abarcando el periodo de tiempo desde Enero 2014 hasta Diciembre del 2015, en pacientes pediátricos internados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Se realizó un registro de los pacientes que presentaron hemocultivos, ya sean periféricos o centrales, positivos para Enterobacterias durante su internamiento, formando dos grupos; el grupo de los casos fueron los pacientes que presentaron bacteremia por Enterobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*) que tuvieron producción de betalactamasas de espectro extendido. Los controles fueron los pacientes que presentaron bacteremia por Enterobacterias (*K. pneumoniae* y *E. coli*) que no presentaron producción de betalactamasas de espectro extendido.

Se obtuvo la información del expediente clínico y de los archivos proporcionados por el departamento de Epidemiología y Laboratorio del hospital; los factores asociados a estudiar fueron los datos sociodemográficos, diagnóstico, comorbilidades, días de estancia hospitalaria, cantidad de días comprendidos desde su ingreso hasta la aparición de bacteremia, además del manejo antimicrobiano utilizado durante su hospitalización y el aislamiento microbiano causante de la bacteremia.

Se estudiaron y analizaron los resultados de la información recabada, identificando que factores asociados tiene presentes los pacientes que cursaron con bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en comparación con los presentes en los pacientes que cursaron con bacteremia por Enterobacterias no productoras de BLEE.

Operacionalización de variables

- **Variable dependiente**

Bacteremia por Enterobacterias BLEE:

Se definió como bacteriemia por Enterobacterias productoras de BLEE, a la identificación en hemocultivos, ya sean periféricos o centrales, de Enterobacterias que tuvieran producción de betalactamasas de espectro extendido.

Tipo de variable: nominal dicotómica.

La identificación de Enterobacterias en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío se realiza en el laboratorio interno, Análisis Clínicos de León, Certificate of Registration with Quality Management System ISO 9001:2008; Holds Certificate No. FS607816.

Inicia el proceso con la toma de muestra sanguínea a través una de punción periférica o por toma de muestra de catéter central, colocándose en el frasco Thermo Scientific Versa Trek REDOX1 (O₂ aerobic) de 80 ml, la cantidad de 0.1 – 10 ml de material sanguíneo requerido para la inoculación; se transporta la muestra al laboratorio y se coloca en la incubadora Versa Trek a 35°C; el frasco de hemocultivo cuenta con un imán pequeño, de aproximadamente 0.5 cm de longitud, que al ser colocado dentro de la incubadora, permite una agitación vigorosa y constante del material líquido del interior; esta agitación promueve y favorece el crecimiento bacteriano, aumentando así la producción de CO₂ de las bacterias, que se reporta en el sistema de la incubadora; en las Enterobacterias comúnmente se reporta el crecimiento en las primeras 24 hrs de incubación.

Al identificar el crecimiento bacteriano, se retira el frasco de hemocultivo de la incubadora Versa Trek y se realiza la inoculación del material en medios de cultivo sólidos colocando 2 gotas de la muestra del hemocultivo en Agar MacConkey, Chocolate, Sangre, Sabouraud y Sal y Manitol, además de realizarse frotis con 1 gota del material en portaobjeto para visualización directa; se colocan las cajas inoculadas

en otra incubadora a 35°C durante 24 hrs, y para las Enterobacterias se reporta crecimiento en Agar MacConkey, Sangre y Chocolate, observando cepas de color rosas-rojizas en Agar MacConkey, haciendo la prueba de oxidasa, resultando negativa, lo que nos corrobora el aislamiento de Enterobacterias.

Al tener el resultado del crecimiento, se monta la prueba de identificación y sensibilidad mediante la colocación de la muestra en el combo panel de 96 posiciones para realizarse las pruebas bioquímicas convencionales para gramnegativos (urea, manitol, maltosa, lactosa, sucrosa, piruvato, arginina, etc.). Se coloca en el aparato Sensitre Aris Zx, Diagnostic systems Trek durante 18 hrs, y este arroja la lectura del patógeno aislado y la sensibilidad antimicrobiana presentada, además de si el microorganismo tiene producción de betalactamasas de espectro extendido o no.

Al reportarse la producción de betalactamasas de espectro extendido por la Enterobacteria aislada por el aparato Sensitre Aris ZX, se procede a realizar la corroboración mediante la prueba de sinergia de doble disco, colocando en Agar Muller-Hinton un inóculo de la muestra a 0.5 Nefelómetro de McFarland esparcida en el agar con una asa de alambre, colocando en el centro un disco de Amoxicilina/Clavulanato, a concentración de 20 mcg/10mcg respectivamente, y en las esquinas a 1.5 cm del disco de la Amoxicilina/Clavulanato, un disco de Ceftazidima de 30 mcg, Ceftriaxona de 30 mcg, Cefotaxina 30 mcg y Aztreonam de 30 mcg; se coloca en la incubadora nuevamente a 35°C durante 24 hrs, y se observa el tipo de sinergia que se produce entre el inhibidor de beta-lactamasa y los antimicrobianos seleccionados para corroborarse la producción de betalactamasas de espectro extendido, considerando un resultado positivo la ampliación del halo de inhibición de los discos colocados alrededor de la Amoxicilina/Clavulanato.

- **Variables independientes factores asociados:**

- Datos sociodemográficos:
 - Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso del estudio; escala de medición Años/Meses; tipo de variable cuantitativa.
 - Sexo: Condición biológica que diferencia al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo; escala de medición Masculino/Femenino; tipo de variable cualitativa nominal dicotómica.
 - Lugar de origen: Lugar en donde ocurrió el nacimiento del paciente a evaluar; escala de medición geográfica; tipo de variable nominal categórica.
 - Hospital de referencia: Sitio del cual fue enviado el paciente por medio del sistema de referencias de la Secretaría de Salud; escala de medición geográfica; tipo de variable nominal categórica.
- Enfermedad de base motivo de ingreso al hospital: Patología por la cual el paciente ingresó para tratamiento en el hospital de acuerdo a las prestaciones de este; variable tipo nominal, categórica.
- Comorbilidades asociadas a patología de base: Enfermedades diversas diferentes a la patología por la cual recibe manejo el paciente; variable tipo nominal, categórica.
- Tiempo de estancia intrahospitalaria: Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el momento en el cual presentó los datos a evaluar; expresada en días; variable tipo cuantitativa discreta y de razón.
- Días comprendidos desde ingreso hospitalario hasta la aparición de bacteremia: Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el momento en el cual se identifica la bacteremia; expresada en días; variable tipo cuantitativa, discreta.
- Uso y tipo de antibióticos utilizados durante la hospitalización: Descripción del antimicrobiano utilizado, categorizándolo en los diferentes grupos farmacológicos; variable tipo nominal, categórica.

Análisis estadístico

La descripción de los datos se realizó para las variables cualitativas, mediante el reporte de proporciones con su tasa porcentual (%) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Para las variables cuantitativas, la descripción de los datos se realizó mediante el reporte de medias y su desviación estándar o medianas y su rango intercuartílico (Q1 a Q3), según fue la distribución de los datos.

Para determinar la distribución de los datos, las variables se analizaron mediante un conjunto de pruebas estadísticas que determinaron la normalidad o no de la información.

Para el análisis comparativo e inferencial, las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi cuadrada o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, según la distribución de los valores resultados en las tablas de contingencia.

Para las variables cuantitativas se emplearon pruebas inferenciales como la prueba t de Student para dos muestras independientes o su equivalente no paramétrico en el caso de que los datos no muestran distribución normal.

El análisis bivariado de las variables independientes con respecto a su relación con la dependiente se realizó mediante los productos cruzados para obtener la razón de momios (Odds Ratio; OR) y su IC95%.

El análisis multivariado de la asociación entre variables y grupos, se realizó mediante la prueba de regresión logística paso a paso para determinar las regresoras que mejor explicaron el desenlace del paciente, obteniéndose los valores de razón de momios y su IC95% junto con el coeficiente Beta de regresión.

Para fines de determinar la significancia estadística, el valor límite de la probabilidad de cometer un error tipo I se estableció en $\alpha=0.05$; igualmente, el límite de la probabilidad de cometer un error tipo II se estableció en $\beta=0.20$.

Recursos

Los recursos para realizar el estudio de investigación se dividieron en:

Materiales:

- Computadora.
- Hojas blancas.
- Impresora.
- Sistema de expediente electrónico Klinik.
- Base de datos de información sobre pacientes pediátricos internados en el periodo de tiempo comprendido del 2014-2015.
- Resultados de cultivos de pacientes pediátricos que desarrollaron bacteremia en el periodo de tiempo establecido.
- Hoja de registro de IACS de pacientes pediátricos en el periodo de tiempo a estudiar.

Humanos:

- Asesoramiento del servicio de Epidemiología del HRAEB.
- Asesoramiento por parte del servicio de Infectología pediátrica del HRAEB.
- Asesoramiento del servicio de Investigación del HRAEB.

Financieros:

- Para la realización de este estudio no se requirieron recursos financieros.

Aspectos Éticos

El estudio fue normado mediante lo establecido en la legislación nacional e internacional y por los códigos de ética internacionales y a la Ley General de Salud en materia de investigación.

De acuerdo a las recomendaciones de la Ley General de Salud del título Segundo, capítulo I, artículo 17 correspondiente a materia de investigación, el estudio se consideró categoría I (investigación sin riesgo) ya que es clasificado como un estudio retrospectivo en donde solo se recopiló la información, sin modificación de variables.

El presente trabajo no afectó aspectos éticos de la atención, manejo y seguimiento de los pacientes. Se trató de un proyecto de riesgo mínimo que evaluó los factores de riesgo asociados a la presentación de bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátrico internados en el HRAEB en el periodo de tiempo que abarcó del 2014-2015.

Este estudio fue realizado con la finalidad de proporcionar a los pacientes pediátricos internados en el HRAEB mejor calidad y seguridad en su atención médica, ya que identificando los principales factores asociados para presentar bacteremias por Enterobacterias BLEE, se podrían modificar con anticipación para disminuir la estancia hospitalaria y las morbimortalidades que esto implica, observando un impacto económico en nuestra unidad y en la salud y pronóstico de los pacientes.

Resultados

VARIABLE		BLEE N 12 (Promedio / %)	NO BLEE N 33 (Promedio / %)	ESTADISTICO	
Edad		7.86 años	5.91 años		
Sexo	Femenino	7 (58.3%)	23 (69.6%)		
	Masculino	5 (41.6%)	10 (30.3%)		
Diagnóstico	Leucemia	4 (33.3%)	2 (6.06 %)		
	Linfoma	0 (0%)	4 (12.1%)		
	Tumor sólido	3 (25%)	10 (30.3%)		
	Anemia aplásica	0 (0%)	1 (3.03%)		
	Alteración mecánica de deglución	0 (0%)	3 (9.0%)		
	Craneosinostosis	0 (0%)	1 (3.03%)		
	Infección catéter puerto	0 (0%)	2 (6.06%)		
	Infección por CMV	0 (0%)	1 (3.03%)		
	IRC	0 (0%)	1 (3.03%)		
	Lupus Eritematoso Sistémico	0 (0%)	1 (3.03%)		
	Malformación intestinal congénita	4 (33.3%)	2 (6.06%)		
	Cardiopatía congénita	1 (8.3%)	5 (15.1%)		
	Estado nutricio	Eutrófico	5 (41.6%)	13 (39.39%)	
		Desnutrición aguda	5 (41.6%)	7 (21.21%)	
		Desnutrición crónica	2 (16.6%)	13 (39.39%)	

VARIABLE		BLEE N 12 (Promedio / %)	NO BLEE N 33 (Promedio/ %)	ESTADISTICO
Origen de la bacteremia	Primaria	2 (16.6%)	8 (24.24%)	
	Secundaria	7 (58.3%)	10 (30.3%)	
	Relacionada a catéter	3 (25%)	15 (45.4%)	
Foco de la bacteremia secundaria	Abdominal	5 (41.6%)	6 (18.18%)	
	Tejidos blandos	0 (0%)	2 (6.06%)	
	Vía urinaria	0 (0%)	1 (3.03%)	
	Pulmonar	2 (16.6%)	1 (3.03%)	
Estancia hospitalaria	Días de estancia total	32 días	21.8 días	
	Días de estancia al momento de la infección	16 días	11.9 días	
Estancia en UTIP		7 (58.3%)	10 (30.3%)	

VARIABLE		BLEE N 12 (%)	NO BLEE N 33 (%)	ESTADISTICO
Antecedentes	Infección al ingreso	8 (66.6%)	24 (72.7%)	
	Número de antibióticos previos			
	Uso previo de cefalosporinas	8 (66.6%)	9 (27.27%)	
	Uso previo de cefalosporina de 3 ^a generación	6 (50%)	7 (21.21%)	
Accesos vasculares	12 (100%)	31 (93.9%)		
Sitio	Yugular	2 (16.6%)	12 (38.7%)	
	Subclavio	4 (33.3%)	5 (16.1%)	
	Puertos	5 (41.6%)	12 (38.7%)	
	Femoral	1 (8.33%)	2 (6.45%)	

VARIABLE	BLEE N 12 (%)	NO BLEE N 33 (%)	ESTADISTICO
NPT	9 (75%)	15 (45.45%)	
Uso de esteroide dosis inmunosupresora	2 (16.6%)	3 (9.09%)	
Gastrostomía/ Yeyunostomía	1 (8.33%)	7 (21.21%)	
Emergencia quirúrgica abdominal	5 (41.6%)	5 (15.15%)	
Ventilación mecánica	8 (66.6%)	15 (45.45%)	
Defunciones	5 (50%)	6 (18.18%)	
Muerte asociada a infección	5 (100%)	4 (12.12%)	

MICROORGANISMO	BLEE N 12 (%)	NO BLEE N 33 (%)	ESTADÍSTICO
E. coli	7 (58.3)	17 (51.5%)	
K. pneumoniae	4 (33.3%)	5 (15.15%)	
K. oxytoca	1 (8.33%)	3 (9.09%)	
E. aerogenes	0 (%)	1 (3.03%)	
E. cloacae	0 (%)	4 (12.12%)	
Kluyvera cryocrescens	0 (%)	1 (3.03%)	
Morganella morgani	0 (%)	1 (3.03%)	
Proteus mirabilis	0 (%)	1 (3.03%)	

ANTIBIOTICOS SENSIBLES	BLEE N 12 (%)	NO BLEE N 33(%)	ESTADÍSTICO
Ampicilina	0 (0%)	3 (9.09%)	
Gentamicina	1 (8.33%)	28 (84.84%)	
Amikacina	11 (91.6%)	33 (100%)	
Meropenem	12 (100%)	33 (100%)	
Imipenem	12 (100%)	33 (100%)	
Levofloxacino	4 (33.3%)	29 (87.87%)	
Ciprofloxacino	1 (8.33%)	27 (81.81%)	
Cefotaxima	1 (8.33%)	31 (93.93%)	
Cefuroxima	1 (8.33%)	26 (78.78%)	
Ceftazidima	1 (8.33%)	28 (84.84%)	
Cefepime	1 (8.33%)	32 (96.96%)	

Discusión

En la búsqueda de información que se realizó para este estudio se encontraron 44 casos de bacteremias por Enterobacterias, 12 de las cuales fueron productoras de BLEE.

La tabla numero 1 muestra las características generales de los pacientes; el promedio de edad fueron 7 años, observando mayor frecuencia de los cuadros en pacientes femeninos. En cuanto a los diagnósticos, sobresalieron las patologías malignas como Leucemia y Tumores sólidos.

El origen de las bacteremias varió en el estudio, en los casos se observó que sobresalía la causa secundaria, principalmente de origen abdominal, en cambio en los controles el origen de la bacteremia relacionada a catéter fue la principal.

La mayoría de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria prolongada, y más de la mitad de los pacientes que presentaron bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE cursaron con estancia en UTIP.

Se observó diferencia importante al comparar los casos y controles en cuanto al uso previo de cefalosporinas y uso previo de cefalosporina de 3^o generación, resultando que los pacientes que usaron cefalosporinas tienen un riesgo casi 5 veces mayor de tener una bacteremia por una Enterobacteria BLEE, con un OR 4.88 IC 95% p 0.031.

Anexo 1

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

León, Guanajuato

Comité de ética en investigación.

Carta de confidencialidad

Por medio del presente documento, se declara que se mantiene la debida confidencialidad relacionada a la información obtenida mediante el trabajo de investigación “Factores asociados para desarrollar bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE en pacientes pediátricos del HRAEB del 2014 – 2015”.

La finalidad de este proyecto se basó en proporcionar a los pacientes pediátricos que reciban atención en el HRAEB mejor calidad y seguridad durante su estancia, identificando los factores asociados que pudieran predisponer a desarrollar alguna bacteremia por Enterobacterias productoras de BLEE, implicando mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y morbimortalidad.

Toda la información recabada se recopiló en una base de datos que solo los encargados del proyecto tuvieron acceso, y ningún dato que pudiera servir para identificar a los pacientes será publicado.

El presente trabajo no afecta aspectos éticos de la atención, manejo y seguimiento de los pacientes.

Dra. Mariana Gil Veloz
Tutor clínico

Dr. José de Jesús Álvarez Canales
Tutor metodológico

Elizabeth Morett Ochoa
Tesisista

Bibliografía

1. Nimiri L, Rawashed M. Bacteremia in children: Etiologic agents, focal sites and risk factors. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2001; 47 : 356 – 360.
2. García P, Rodríguez M. Enterobacterias. *Medicine*. 2010; 51: 3426-3431.
3. Muñiz-Price S, Hooper C. Extended-spectrum beta-lactamases. *UpToDate*. 2015.
4. Peña C, Pujol M. El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. *Revista enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2003; 21 : 69-71.
5. Santolaya M, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3415-3421.
6. Gudiol M, Calatayud L, Liñares J. Risk factors and clinical relevance of, faecal extended-spectrum B-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol*. 2011; 30: 355-360.
7. Juárez P, Suarez J, Sánchez J. Fecal *ESBL Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2015; 153-160.
8. Chopra T, Marchaim D, Johnson P, Chalana I, Tamam Z, Mohammed M, et al. Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum B lactamase producing *E. coli* y *K. pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *American Journal of Infection Control*. 2015; 43: 719-723.
9. Van Aken S, Kund N, Ahl J, Tham J. Risk factors, outcome and impact of empirical antimicrobial treatment in extended-spectrum-B-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2014; 46:753-762.
10. Moghnieh R, Estaiteih N, Mugharbuk M. Third generation cephalosporin resistant *Enterobacteriaceae* and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adults cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics

use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2015; 1-9.

11. Giske C, Monnet D, Cars O. Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008; 813-821.

12. Falagas M, Bliziotis I, Kasiakou S. Outcome of infections due to pandrug-resistant Gram-negative bacteria. *BMC Infectious Diseases*. 2005; 1-7.

13. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemases producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17: 1791-1798.

14. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 1558 - 1563.

15. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Inter Med*. 2012;27:128-142.

16. Paterson DL, Mohapatra S, Casellas JM, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 26-30.

17. Park YS, Yarabinec DM, Hingwe A, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 54: 1870-1876.

18. Rodríguez- Baño J, Picón E, Ruíz M, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 40-44.

19. Lee JA, Kang CL, Park SY, et al. Epidemiology and clinical features of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2011; 17: 267-273.