



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN INFECCIÓN POR  
BACTERIAS PRODUCTORAS DE  $\beta$ -LACTAMASA DE  
ESPECTRO EXTENDIDO. HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSÉ  
CASIMIRO ULLOA 2013 – 2014

PRESENTADA POR  
HELLEN CATHERINE GONZÁLES ORDINOLA

TESIS PARA OPTAR TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTENSIVA

LIMA – PERÚ

2015



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN INFECCIÓN POR BACTERIAS  
PRODUCTORAS DE  $\beta$ -LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO  
HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSÉ CASIMIRO ULLOA 2013 –  
2014**

**TESIS**

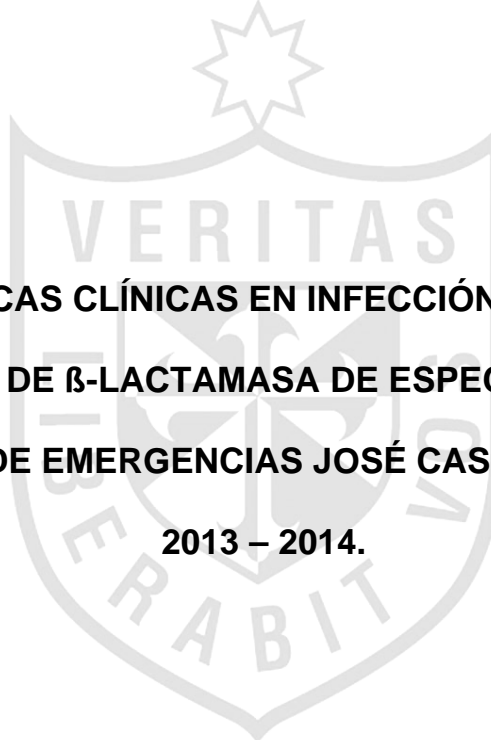
**PARA OPTAR TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTENSIVA**

**PRESENTADA POR**

**HELLEN CATHERINE GONZALES ORDINOLA**

**LIMA - PERU**

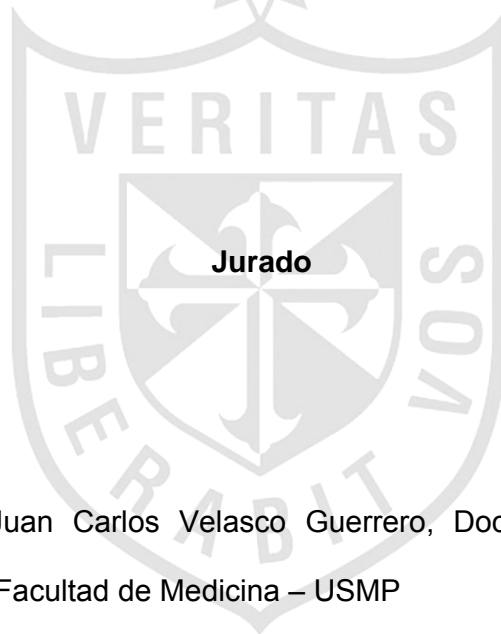
**2015**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN INFECCIÓN POR BACTERIAS  
PRODUCTORAS DE  $\beta$ -LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO.  
HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSÉ CASIMIRO ULLOA.  
2013 – 2014.**

## Asesor

- Jorge Luis Herrera Quispe, médico intensivista - internista Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa; coordinador internado USMP sede Hospital Casimiro Ulloa; Jefe de Auditoria Médica Clínica El Golf.



- **Presidente:** Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP
- **Miembro:** Manuel Jesús Loayza Alarico, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP
- **Miembro:** Pedro Javier Navarrete Mejía, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP.

A mi querido acompañante de toda la vida mi Dios por haberme dado la fortaleza, paciencia y guiado mis pasos.

A mis adorados hijos, Luis y Nicolás por ser mi fuente de alegría e impulso para seguir adelante y por sacrificar nuestros tiempos juntos.

A mi gran amor, Omar, por haberme apoyado y ayudado incondicionalmente en cada uno de mis pasos, por ser mi compañero de toda la vida.

A mis queridos padres, Fredy y Betty, por todo el sacrificio, paciencia, fuente apoyo constante y sobretodo todo el amor a lo largo de toda mi carrera.

A mis hermanos, Fátima y Fredy, por acompañarme siempre en las buenas y en las malas.

A todos los que me ayudaron y colaboraron para que este trabajo se pueda realizar.

### **Agradecimientos a:**

Fredy Gonzales Calle, Ingeniero Sistemas, por su apoyo en la estadística.

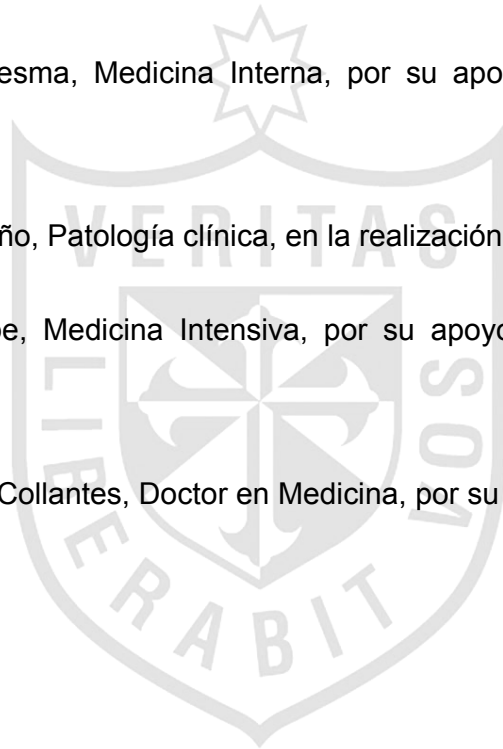
Gabriel Omar Heredia Orbegoso, Medicina Intensiva, por su apoyo en la realización del trabajo.

Marco Martínez Ledesma, Medicina Interna, por su apoyo en la obtención de datos.

Cesar Balcázar Briceño, Patología clínica, en la realización de la base de datos.

Jorge Herrera Quispe, Medicina Intensiva, por su apoyo en la realización del trabajo.

Zoel Aníbal Huatuco Collantes, Doctor en Medicina, por su asesoría en realización de la tesis.



# ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	3
INTRODUCCION .....	5
<b>CAPITULO I</b> .....	8
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	8
1.1 Antecedentes de la investigación .....	8
1.2 Bases teóricas.....	12
1.3 Definiciones conceptuales .....	16
<b>CAPITULO II</b> .....	20
<b>METODOLOGIA</b> .....	20
2.1.- Tipo y diseño de estudio:.....	20
2.2.-Población: .....	20
2.3.-Metodos de recolección de los datos .....	21
2.4.-Procesamiento de los datos.....	21
2.5.-Aspectos éticos.....	21
<b>CAPITULO III</b> .....	22



<b>RESULTADOS</b> .....	22
<b>CAPITULO IV</b> .....	36
<b>DISCUSIÓN</b> .....	36
<b>CONCLUSIONES</b> .....	42
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	44
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b> .....	45
<b>ANEXOS</b> .....	50
ANEXO 1 .....	50
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS .....	50
ANEXO 2 .....	55
SOFA.....	55
ANEXO 3.....	56
APACHE.....	56



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

### Gráfico 1

Porcentaje de infectados por BLEE según grupo etareo.-----22

### Gráfico 2

Porcentaje de la población según sexo.-----23

### Gráfico 3

Porcentaje de mortalidad global de infecciones por BLEE.-----23

### Gráfico 4

Mortalidad según sexo.-----24

### Gráfico 5

Descripción de mortalidad según grupo etáreo. -----25

### Gráfico 6

Infecciones por BLEE adquiridas antes y después de la 48 h de ingreso al Hospital. .- -----26

### Gráfico 7

Porcentaje de pacientes con infecciones por BLEE que recibieron ATB previamente. .-----27

### Gráfico 8

Tipos de gérmenes por BLEE aislados.-----28

**Gráfico 9**

Porcentaje de mortalidad según germen aislado.-----29

**Gráfico 10**

Lugares de identificación de gérmenes BLEE.-----30

**Gráfico 11**

Porcentaje de infectados por BLEE según score SOFA al ingreso.-----30

**Gráfico 12**

Porcentaje de infectados por BLEE de acuerdo al score APACHE II al momento de infección.-----31

**Gráfico 13**

Porcentaje de infecciones por BLEE por año.-----32

**Gráfico 14**

Porcentaje de pacientes infectados con anemia.-----32

**Gráfico 15**

Porcentaje de pacientes infectados según el nivel de albúmina.-----33

**Gráfico 16**

Factores de riesgo Asociados a infecciones por gérmenes BLEE. .-----34

**Gráfico 17**

Formas de presentación de infección por BLEE.-----35

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar las características clínicas en infección por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE) en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante los años 2013 y 2014.

**Metodología.** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se incluyó a todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e Intermedios (UCIN) durante el año 2013 y 2014 que hayan tenido cultivos positivos) a patógenos de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE). De las 40 historias clínicas revisadas con cultivo positivo se retiraron 6 porque no cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Entraron al estudio 34 pacientes.

**Resultados.** Las principales características clínicas que presentaron los pacientes que tuvieron infecciones por BLEE fueron: hipoalbuminemia (94%), uso de antibióticos previos (79%), anemia (71%), la tercera parte de la población tenían como comorbilidad: hipertensión arterial (38%), diabetes mellitus (35%) y neumopatía crónica (24%). Se describe como factores de riesgo: cirugía previas (32%) e infecciones urinarias a repetición (15%). El porcentaje de mortalidad global de la infección por BLEE fue del 35% (12/34). Del total de muestras aisladas el 44% correspondieron al 2013 y el 56% al 2014 .El grupo etáreo donde hubo mayor mortalidad fue en el de mayor de 71 años en un 75%.El tipo germen BLEE más frecuentemente aislado fue E.coli (53%), seguida de Kbsiella (21%),

pseudomona (12%). El lugar frecuentemente aislado de los BLEE es en el cultivo de secreción bronquial (53%) y orina (32%). De los pacientes en quienes se aisló gérmenes BLEE, el 50% desarrollo shock séptico, el 26% sepsis severa y el 24 % sepsis.

**Conclusiones.** En el presente estudio se pudo concluir que las infecciones por betalactamasa de espectro extendido (BLEE) se encuentran en potencial aumento en las unidades críticas hospitalarias y que las características clínicas principales que presentaron los pacientes con infecciones por BLEE fueron principalmente la hipoalbuminemia, el uso de antibióticos previos y anemia; además de hipertensión arterial, diabetes mellitus y neumopatía crónica.

**Palabras clave:** Beta- lactamasa de espectro extendido (BLEE), Infección, sepsis, características clínicas.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the clinical characteristics of making infection by bacteria producing (ESBL) extended spectrum  $\beta$ -lactamase in patients hospitalized in Intensive and Intermediate Care Unit of the Hospital's Emergency José Casimiro Ulloa during the years 2013-2014.

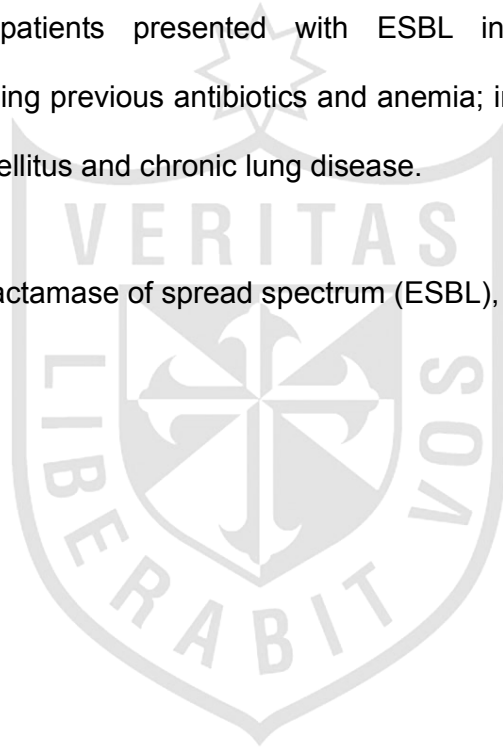
**Methodology:** Descriptive, retrospective, cross-sectional study. Included all patients hospitalized in Intensive and Intermediate Care Unit during the year 2013 and 2014 who had positive cultures to pathogens of extended spectrum beta-lactamase (ESBL). 40 stories clinical reviewed with positive culture, retreated 6 because they did not meet the criteria for inclusion and exclusion. 34 patients entered the study.

**Results:** The main clinical features that had infections by ESBL were: hypoalbuminemia (94%), previous antibiotic (79%) and anemia (71%); also the third part of the population had as comorbidities: hypertension (38%), diabetes mellitus (35%) and chronic lung disease (24%). The risk factors found were: surgery prior (32%) and urinary tract infections to repetition (15%). The percentage of global mortality from infection by ESBL was 35% (12/34). Total isolated samples of 44% corresponded to the 2013 and 56% to 2014. The age group where there was higher mortality was in the largest of 71 years in 75%. The type most frequently isolated ESBL germ was E. coli (53%), followed by Kbsiella (21%),

Pseudomonas (12%). The place often insulated from the ESBL is in the culture of bronchial secretion (53%) and urine (32%). Patients in whom isolated germs ESBL , 50% developed septic shock, 26% severe sepsis and 24% sepsis.

**Conclusions:** This study demonstrated that extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) infections are on potential increase in Critical Care Units. The main clinical features that the patients presented with ESBL infections were mainly hypoalbuminemia, using previous antibiotics and anemia; in addition to high blood pressure, diabetes mellitus and chronic lung disease.

**Keywords:** Beta - lactamase of spread spectrum (ESBL), infection, sepsis, clinical features.



## INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de tesis es para optar al título de especialista en medicina intensiva. Es un estudio que trata de mostrar y dar a conocer al personal de salud (médicos especialistas, enfermeros, técnicos y trabajadores de salud) sobre todo los que trabajamos en una unidad de cuidados críticos (UCI), en donde ocurren estas infecciones tan frecuentemente, la importancia de la infección por bacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Asimismo este trabajo busca dar valiosos aportes que puedan servir de inicio para otros trabajos de prevalencia y bioseguridad en infecciones por BLEE.

En la actualidad estamos siendo testigo del aumento de incidencia de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes como las infecciones por BLEE que son causa importante tanto de infecciones comunitarias como nosocomiales, estando implicados en infecciones graves sobre todo si se dan en pacientes hospitalizados en unidad crítica con comorbilidades y expuestos a diversas enfermedades y fármacos inmunosupresores; por lo que supone un gran problema a nivel nacional y mundial en diseminación. Además, la rápida diseminación de bacterias productoras de BLEE a nivel mundial y la dificultad de su control indicaría que su frecuencia ira en aumento.

Hoy en día a pesar de la frecuencia de infecciones por patógenos BLEE, existe un gran desconocimiento sobre sus características epidemiológicas y clínicas de



quienes desarrollan esta infección; sobre el grado de severidad de la enfermedad y de su tratamiento que se ha visto que provoca las mayores complicaciones y estancias prolongadas en la unidad de cuidados críticos.

La realidad de la problemática además de su aumento de casos es el hecho que las bacterias productoras de BLEE tengan limitadas opciones terapéuticas, ya que son resistentes a las penicilinas y cefalosporinas teniendo sensibilidad solo a los carbapenems ,que son antibióticos de amplio espectro usado en infecciones nosocomiales graves como las pseudomonas, provocando mayor mortalidad, aumento de la estancia hospitalaria en comparación de otras bacterias nosocomiales por lo que incrementa enormemente los costes hospitalarios.

Al ser los carbapenems el único tratamiento eficaz frente a las bacterias BLEE su uso debe ser juicioso pues el uso indiscriminado induce la aparición de cepas de bacilos gramnegativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp., *S. maltophilia* y *Pseudomonas* spp.) multirresistentes cuyo tratamiento antibiótico es limitado y de muy amplio espectro no teniendo más alternativas antibióticas pudiendo provocar que la infección no pueda ser controlada provocando muchas veces la muerte.

Las bacterias productoras de BLEE son responsables de infecciones graves como bacteriemia, neumonía nosocomial, peritonitis, infecciones urinarias, quirúrgicas, meningitis, pudiendo desencadenar el shock séptico y disfunción multiorganica derivando casi a un 50% de mortalidad (Fariñas ,2013).

Este estudio es descriptivo retrospectivo que se realizó en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios del Hospital de Emergencia Casimiro Ulloa, durante el año 2013 y 2014, su población a estudiar fueron pacientes críticos cuya patología fue médica, quirúrgica y neurocrítica.

El objetivo general de este trabajo fue determinar las características clínicas de los pacientes que realizaron infección por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE), para así poder determinar en qué pacientes se desarrolla esta infección.

Es importante la realización de este trabajo ya que documenta infecciones exclusivamente por patógenos BLEE; nos dará a conocer nuestra realidad actual de nuestra Unidad de Cuidados Críticos frente a estos patógenos y así poder tener referencias para poder realizar estrategias de prevención, control, vigilancia y tratamiento de la infección que debe ser multidisciplinaria ,teniendo el intensivista un papel primordial en todas las fases del proceso (conocimiento de la información actual, elaboración de manuales y protocolo de prevención , manejo y control de la enfermedad, incentivación al personal de UCI sobre bioseguridad, etc.) para evitar su propagación y sus terribles complicaciones.

## CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes de la investigación

En 2013, Escalante-Montoya et al realizaron un estudio en el Hospital Almanzor Aguinaga de Chiclayo donde recolectaron 59 muestras de cultivos positivos para bacterias productoras de BLEE; 86,4% fueron urocultivos y 13,6% hemocultivos. Las bacterias aisladas fueron *Escherichia coli* (61%) y *Klebsiella pneumoniae* (39%). La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (47,5%), seguida de la inmunosupresión (28,8%). El 69,5% de pacientes tuvo 60 años a más. La infección fue frecuente en pacientes con uso de métodos invasivos como sonda vesical y sonda nasogástrica (40,7%). Se llegó a la conclusión que en su medio la infección intrahospitalaria por bacterias productoras de BLEE se caracteriza por afectar principalmente a personas de edad avanzada y por una alta frecuencia de comorbilidades.<sup>1</sup>

Diego Adrianzén et al realizaron un estudio de cohortes retrospectivo, incluyó 85 pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de bacteriemia por *Escherichia coli* o *Klebsiella spp.* En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, entre los años 2006 y 2008, con los siguientes resultados: el 35,3% de las bacteriemias fueron debidas a cepas productoras de BLEE. El análisis de la mortalidad cruda mostró una mayor mortalidad en el grupo de cepas productoras de BLEE (63,3%). El RRa fue de 1,5 (IC95%: 1,02-2,3). En el caso de mortalidad atribuible, la proporción

también fue mayor (63,3%), el RRa fue de 1,9 (IC95%: 1,2-2,9). El uso de catéter venoso central fue otro factor asociado tanto a la mortalidad cruda (RRa= 2,4; IC95%: 1,2- 4,8) como a la mortalidad atribuible (RRa= 3,8; IC95%: 1,6-8,8) .<sup>2</sup>

En 2012 Morcillo et al realizan un estudio en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Elda Virgen de la Salud para analizar los factores asociados a las infecciones por E. coli BLEE de amplio espectro, se incluyeron 60 pacientes la media de edad fue de 66,7 años (hombres 50%, mujeres 50%), entre las principales comorbilidades destacaban cardiovascular (13,3%), seguida de la diabetes mellitus , sólo el 15% de los pacientes había sido sometido a cirugía en los 30 días previos, un 10% inmunodeprimidos, el 41,7% precisó sondaje vesical.<sup>3</sup>

En 2013, Miranda MaC realiza un estudio retrospectivo de las muestras procesadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Básico de la Defensa San Carlos (San Fernando-España), para conocer la frecuencia y el patrón de sensibilidad de su población por gérmenes BLEE por Escherichia coli. Se recogieron los datos de resultados obtenidos en las muestras procesadas en el Laboratorio de Microbiología durante 36 meses (Enero 2009 a Diciembre 2011), Se aislaron 34 cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido lo que supone una tasa del 5,10%. Se encontró una frecuencia mayor en el año 2010 (6,9%) que en el 2009 (2,61%), pero similar al 2011 (5,98%).<sup>4</sup>

En el 2013, Laso J et al, realizaron un estudio retrospectivo de bacteremia producida por E.Coli y Klebsiella donde encontraron 24 casos (14 mujeres y 10 hombres, edad media 74,9 años). De estos casos, 16 (67%) correspondieron a E. coli y 8 (33%) a K. pneumoniae. Los factores de riesgo más destacables fueron: la relación con el sistema sanitario (71%), el ingreso previo (63%) y la toma previa de antibióticos (54%). En un 67% de las bacteriemias el foco fue de origen urinario, un 13% de origen respiratorio, un 12% de otras causas y un 8% de origen desconocido. Un 38% de los pacientes tenía una neoplasia activa y un 45% portaba sonda vesical.<sup>27</sup>

En el 2013 , Dewan et al realiza un estudio prospectivo observacional por 13 meses , en una Unidad de Cuidados Intensivos médica y quirúrgica de un Hospital en la India , donde aisló 250 muestras de gérmenes gramnegativos , de los cuales 195 fueron BLEE y 55 fueron no BLEE. Entre las muestras de BLEE , se aisló predominantemente Klebsiella pneumoniae en un 29.7%, seguido de Acinetobacter con 22.5% y E. Coli con 20.5%.<sup>28</sup>

En al año 2013, Ajao et al, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en unidades de cuidados intensivos (UCI) médicos y quirúrgicos, encontrando que un 53 % de los pacientes en los cuales se aisló gérmenes BLEE, habían desarrollaban colonización, y un 47% desarrollaron infección. Del 53% que desarrollaron colonización un 47% tenían aislado la misma cepa obtenida en el paciente previamente hospitalizado en la misma cama; sin embargo este estudio no pudo demostrar que la contaminación del medio ambiente juegue un papel importante

en la transmisión de bacterias productoras de BLEE entre pacientes de la UCI, por lo que la intensificación de la descontaminación del medio ambiente puede ser una herramienta menos eficaz en la prevención de adquisición de infecciones por BLEE en UCI.<sup>29</sup>

En 2010, Schoevarchts et al realizaron un estudio descriptivo en un hospital de Bélgica, en el cual encontró una prevalencia de 4,5% para bacterias productoras de BLEE. Las principales comorbilidades fueron la diabetes mellitus (23%), la insuficiencia renal crónica (23%), insuficiencia cardíaca congestiva (13%) y las enfermedades respiratorias crónicas (8%).<sup>5</sup>

Fernández et al , en el 2011 , realizan un estudio de las variables asociadas a la mortalidad en pacientes con bacteremia BLEE, donde obtiene los factores de riesgo el ingreso a UCI y una escala de puntuación de gravedad elevada.<sup>15</sup>

En una investigación realizada en la India por Goyal A et al en el 2009 se encontró que los factores de riesgo para la infección por E. coli y K. pneumoniae productoras de BLEE fueron el uso de dispositivos invasivos como catéter venoso central (CVC), sonda vesical, ventilación mecánica y la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal.<sup>1</sup>

En 2009 Angles et al realizó un estudio en el Hospital Arzobispo Loayza (Lima), demostrando que la prevalencia de aislamientos positivos para E. coli productora de BLEE fue del 77,8% y de 22,1% para K. pneumoniae; siendo las muestras de orina donde se aisló mayor cantidad de bacterias productoras de BLEE (83%).

## 1.2 Bases teóricas

Las enterobacterias productoras de BLEE se describieron inicialmente en España en 1988, poco después de su detección inicial en Alemania y Francia. *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron las especies de mayor importancia inicial en cuanto a la producción de BLEE, causando brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos, quirúrgicas y neonatales.<sup>6</sup>

Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que dan resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de tercera y cuarta generación, son inhibidas por el ácido clavulánico y otros inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (tazobactam y el sulbactam). Las BLEE derivan de la  $\beta$ -lactamasas con actividad penicilinasas e inhibibles por el ácido clavulánico, como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, enzimas del grupo 2b de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros. Por mutaciones en su centro activo, su efecto hidrolítico también se da en las cefalosporinas de espectro extendido y a los monobactámicos.

Las cepas que producen BLEE, en su mayoría enterobacterias, y en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos con la excepción de las carbapenemas, las cefamicinas y las combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. Las BLEE forman parte frecuentemente de transposones o integrones lo cual determina su

asociación con otros determinantes genéticos de resistencia transferibles, como los que confieren resistencia a los aminoglucósidos o al cotrimoxazol.

Tipos de beta lactamasas de espectro extendido:

- SHV Son las betalactamasas más frecuentes en aislamientos clínicos. Se ha descrito este tipo de BLEEs en un amplio rango de Enterobacteriaceae y en brotes de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.
- TEM: Derivan de las betalactamasas clásicas TEM-1 y TEM-2 que se aislaron por primera vez en una paciente griega llamada “Temoneira”. Retrospectivamente, la primera BLEE aislada se describió en Liverpool en 1982 en un aislamiento de *Klebsiella oxytoca* y que portaba un plásmido de resistencia a ceftazidima, hoy se conoce como TEM-12.
- CTX-M y Betalactamasas Toho Su nombre refleja la potente actividad hidrolítica de este tipo de enzimas frente a cefotaxima.
- OXA Las betalactamasas tipo OXA deben su nombre a su capacidad de hidrolizar la oxacilina. Predominan en *Pseudomonas aeruginosa* pero también se han detectado en otras BGN.
- PER Las BLEEs tipo PER comparten entre un 25 y un 27% de homología con las BLEEs del tipo TEM y SHV. Fueron originariamente descritas en Turquía en *Pseudomonas aeruginosa* y más tarde en *Salmonella enterica*,



Acinetobacter, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Alcaligenes faecalis y Vibrio cholerae.

- VEB-1, BES-1 y otras BLEEs Se están describiendo continuamente nuevas betalactamasas por toda la diversidad geográfica.

El hecho de que las bacterias productoras de BLEE sean resistentes a todas las penicilinas y cefalosporinas, incluidas las de tercera y cuarta generación, hace que las infecciones nosocomiales causadas por estos microorganismos tengan limitadas las opciones terapéuticas. Además, las infecciones por bacterias productoras de BLEE pueden ocasionar una mayor mortalidad, aumentar la duración del tiempo de hospitalización e incrementar los costes hospitalarios en comparación con las infecciones causadas por bacterias no productoras de BLEE de las mismas especies. A pesar de ello, no está claro el significado clínico de las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE, debido principalmente a que se han realizado pocos estudios prospectivos diseñados específicamente para evaluar el pronóstico de estas infecciones con un número significativo de pacientes. Es conocido que los pacientes infectados por cepas productoras de BLEE tienen generalmente mayor comorbilidad, están con mayor frecuencia hospitalizados, principalmente en unidades de cuidados intensivos, han recibido más antimicrobianos y han requerido mayores cuidados sanitarios que los pacientes infectados por cepas no productoras de BLEE.

La mayor mortalidad demostrada en algunos estudios no está relacionada con la producción de BLEE, sino con el hecho de que el tratamiento empírico es más

frecuentemente inadecuado en los pacientes con infecciones por bacterias productoras de BLEE, lo que en consecuencia aumenta el riesgo de fracaso terapéutico o muerte. Por tanto, parece evidente que la evolución de los pacientes con infecciones por cepas productoras de BLEE mejora si se administra un tratamiento empírico adecuado y precoz, de ahí la importancia de identificar qué factores predicen la presencia de una cepa con BLEE para poder ofrecer un tratamiento adecuado lo antes posible.<sup>25</sup> Actualmente, las carbapenemas, incluido el ertapenem, son los agentes más recomendables frente a microorganismos productores de BLEE.

Actualmente y hasta no disponer de mayor experiencia clínica procedente de ensayos aleatorizados, el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias Gram negativas productoras de BLEE son los carbapenémicos, que son altamente estables a la hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas y que parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida durante veinticuatro horas frente a altos inóculos de cepas BLEE (+). Los nuevos carbapenémicos, como ertapenem o doripenem parecen tener una excelente actividad aportando en algún caso mejoras farmacocinéticas, aunque es pronto para saber si las ventajas que ofrecen son clínicamente significativas.

Una vez detectada la colonización y/o infección por cepas productoras de BLEE, deben seguirse escrupulosamente las medidas de aislamiento y de descontaminación ambiental.

### 1.3 Definiciones conceptuales

a) Patógeno: Todo agente biológico externo que se aloja en un ente biológico determinado, dañando de alguna manera su anatomía, a partir de enfermedades o daños visibles o no.

b) Beta lactamasa de espectro extendido (BLEE): Son enzimas producidas por microorganismos gram negativos, pertenecientes a la clase molecular A o D, en base a la secuencia de aminoácidos, que tienen la capacidad de hidrolizar antibióticos Beta lactámicos.

c) Infección: Invasión y multiplicación de microorganismos en un órgano de un cuerpo vivo, estos microorganismos pueden ser virus, bacterias u hongos.

d) Betaláctmico: agentes antibióticos que contengan un anillo  $\beta$ -lactámico en su estructura molecular, incluyen derivados de la penicilina, cefalosporinas, monobactams, carbapenems e inhibidores de las betalactamasas.

e) Infección por Enterobacteria BLEE: condición por presentar cultivo positivo a BLEE.

f) Infección urinaria: Cultivo de orina con resultados positivos (1 ó 2 especies) al menos con  $10^5$  bacterias/ml con síntomas clínicos o sin ellos.

g) Infección respiratoria: Síntomas respiratorios con manifestación de por lo menos dos de los siguientes signos durante la hospitalización: fiebre, tos, esputo purulento, nuevo infiltrado en la radiografía del tórax compatible con infección.

h) Infección de herida operatoria: cualquier secreción purulenta, absceso o celulitis difusa en el sitio de la intervención quirúrgica en el mes siguiente a la operación.

i) Infección Asociada a Catéter Venoso Central: infecciones que se producen en relación al uso de dispositivos vasculares localizados en compartimientos intravasculares centrales (grandes venas), los agentes involucrados pueden ser bacterias u hongos que pueden o no ser aislados en sangre.

j) Bacteriemia: presencia de bacterias patógenas en el torrente circulatorio.

k) Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica del organismo frente a un foco infeccioso.

l) Sepsis Severa: Sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular.

m) Shock Séptico: Estado de hipoperfusión tisular debido a sepsis ó hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos.

n) Fallo Multiorgánico: Insuficiencia grave reversible o no, de más de un sistema orgánico vital, por ejemplo, función renal, función hepática, función pulmonar,

función cerebral, función cardíaca y casi siempre se produce en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.

ñ) Score APACHE II: acrónimo en inglés de “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II”, utilizado como sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades utilizado en cuidados intensivos. Es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad. Para calcular el score se suman a las 12 variables fisiológicas, la puntuación obtenida por edad y aquella obtenida por enfermedad crónica.

o) Score SOFA: acrónimo en inglés de SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT, utilizado para seguir el Fallo de órganos del paciente crítico durante su estadía en UCI.

p) Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): sección de un centro hospitalario donde se ingresa pacientes en estado crítico para tratamiento y vigilancia continua y específica.

q) Infección intrahospitalaria: conjunto heterogéneo de enfermedades infecciosas cuyo denominador común es el haber sido adquiridas en un hospital luego de las 48 horas de ingreso o haberlas presentados entre los 7 días luego del alta.

r) Comorbilidad: presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.

s) Inmunosuprimido: persona con inhibición de uno más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, que puede producirse como resultado de una enfermedad subyacente o de forma intencional mediante el uso de medicamentos u otros tratamientos como radiación o cirugía.



## CAPITULO II: METODOLOGÍA

### 2.1.- Tipo y diseño de estudio:

El estudio es descriptivo, retrospectivo, transversal.

### 2.2.-Población:

Se incluyó a todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios durante el año 2013 y 2014 que hayan tenido cultivos positivos a patógenos de beta-lactamasa de espectro extendido. En el año 2013 hubo 16 pacientes y en el 2014 hubo 24 pacientes.

### Muestra:

La muestra fue igual que mi población y que además cumplieran mis criterios de inclusión y exclusión. De las 40 historias clínicas revisadas se retiraron 6 porque no cumplieron los criterios de inclusión. Entraron al estudio 34 pacientes.

Criterios de inclusión

A.-Pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos e intermedios durante el periodo 2013 y 2014 con cultivos positivos a BLEE.

B.-Pacientes con Historias clínicas completas

C.-Pacientes con edad mayor e igual de 18 años

## Criterios de exclusión

A.-Paciente con historia clínica incompleta o no disponible al momento de su solicitud.

### **2.3.-Metodos de recolección de los datos**

Se aplicó ficha de recopilación de datos.

### **2.4.-Procesamiento de los datos**

Se usaron hoja de cálculo Excel 2013 para realizar los gráficos y tablas dinámicas, así como medidas de tendencia central y frecuencias.

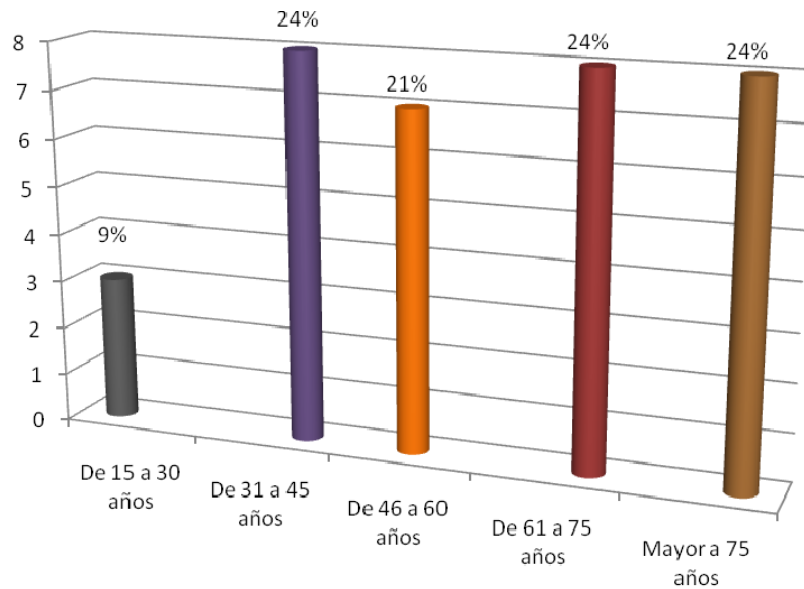
### **2.5.-Aspectos éticos**

El presente estudio, al ser de tipo descriptivo retrospectivo, en pacientes críticos donde los investigadores solo documentan lo obtenido por la revisión de la historia clínica y, no fue necesario el consentimiento informado, se clasifica como una investigación sin riesgos. Se realizó las coordinaciones necesarias con el Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos y la Unidad Epidemiológica del hospital y el apoyo de la oficina de Capacitación con lo cual se aseguró la confidencialidad de los datos y resultados.



### CAPITULO III: RESULTADOS

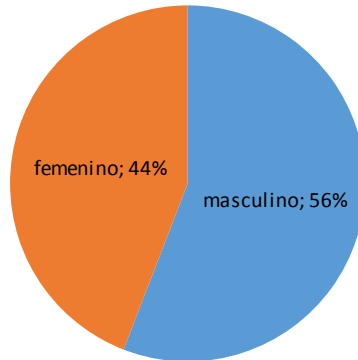
Gráfico 1. Porcentaje de pacientes infectados por BLEE según grupo etareo. Hospital Casimiro Ulloa. 2013 - 2014



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Este trabajo se realizó en 34 pacientes de los cuales fueron: en el grupo de 15 a 30 años: 3(9%), de 31 a 45 años: 8 (24%), de 46 a 60 años 7 (21%), de 61 a 75 años: 8(24%) y mayor a 75 años :8 (24%), lo que hace ver que la infección por BLEE no tuvo predilección por un grupo etareo primordialmente , pero que en menores de 30 años su incidencia es mucho menor.

Grafico 2. Porcentaje de la población según sexo. Hospital Casimiro Ulloa. 2013 - 2014



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

De los 34 pacientes con infección BLEE se notó una predisposición por el género masculino, 19 (56%) fueron hombres y 15 (44%) fueron mujeres.

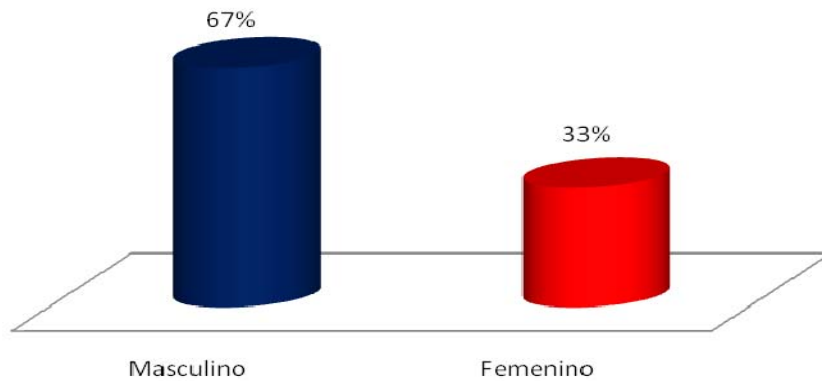
Gráfico 3.- Porcentaje de mortalidad global de infecciones por BLEE. Hospital Casimiro Ulloa. 2013 - 2014



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se obtuvo que la mortalidad global de los pacientes estudiados fue de un 35%(8/34). Además, la etiología de la mortalidad fue el cuadro séptico.

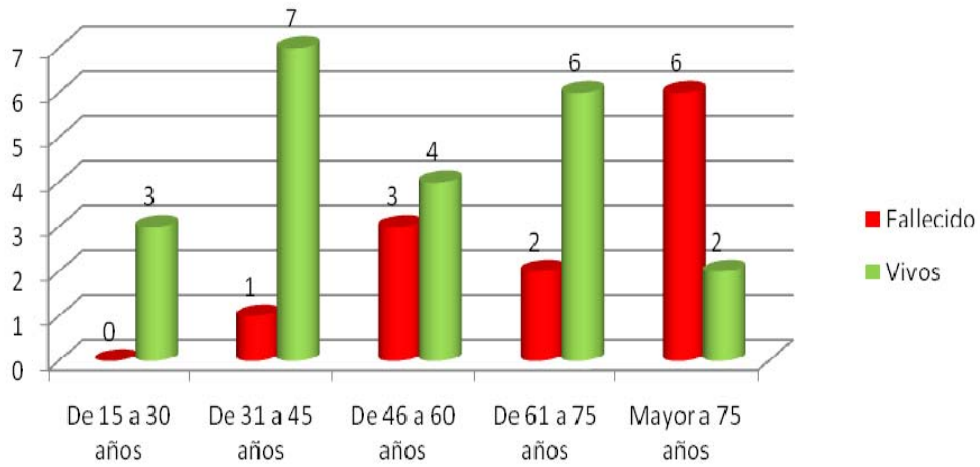
Gráfico 4.- Mortalidad según sexo



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se obtuvo que el género masculino tiene mayor mortalidad en infección por BLEE que el género femenino, 67% vs 33%.

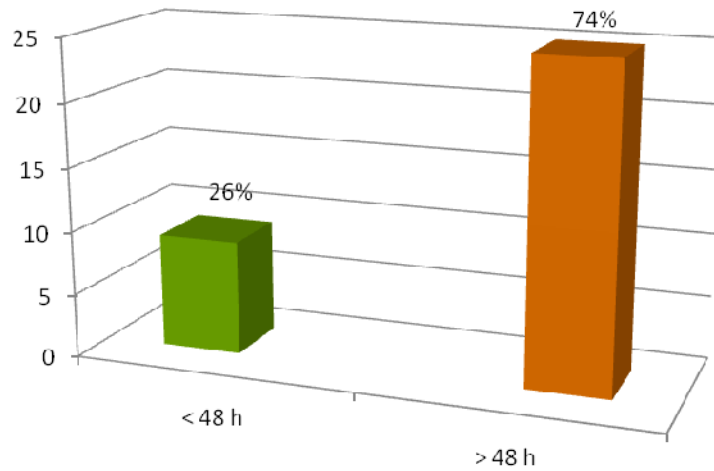
Gráfico 5.- Descripción de mortalidad según grupo etáreo



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se obtuvo que el grupo que adquirió la infección y que hubo mayor mortalidad fue en los mayores de 75 años con un 50% y en menores de 30 años no hubo mortalidad.

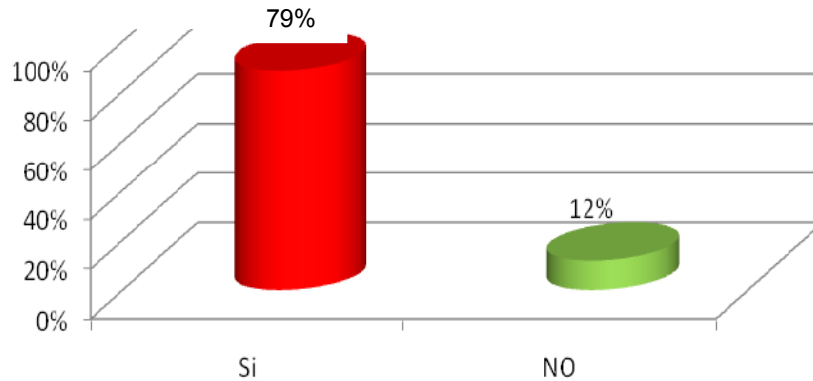
Gráfico 6.- Infecciones por BLEE adquiridas antes y después de la 48 h de ingreso al Hospital



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se puede ver que de los 34 pacientes de UCI-UCIN que tuvieron la infección por BLEE, el 26% lo adquirió 48 horas antes de su ingreso al hospital considerándose infección por BLEE adquirido en la comunidad y un 74% adquirió el BLEE intrahospitalario. Lo que quiere decir , que la mayoría de pacientes que hicieron infección por BLEE en la UCI fueron intranosocomiales.

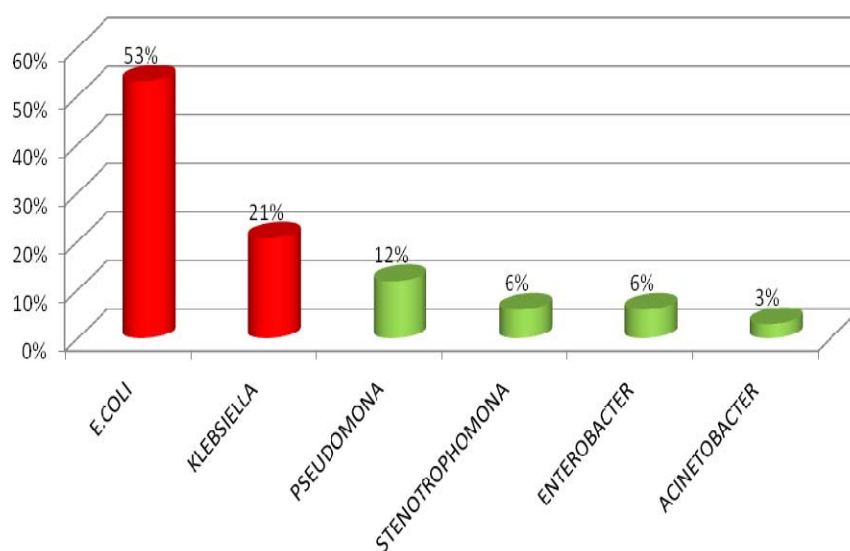
Gráfico 7.- Porcentaje de pacientes con infecciones por BLEE que recibieron ATB previamente



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se obtuvo que el 79% de pacientes que adquirieron la infección por BLEE habían recibido antibióticos previos, mientras que solo un 12% de los pacientes que adquirieron BLEE hicieron la infección sin haber sido expuestos antibióticos previos.

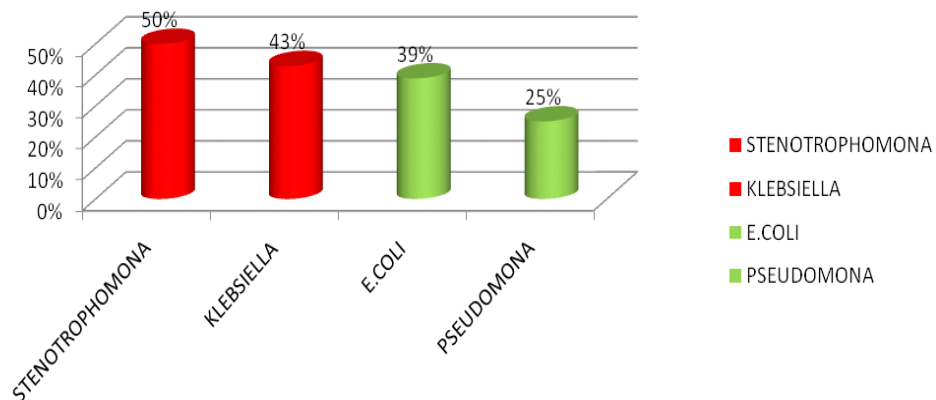
Gráfico 8.- Tipos de gérmenes por BLEE aislados



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se pudo evidenciar que el germen BLEE más comúnmente aislado en la UCI-UCIN del Hospital Casimiro Ulloa fue E. coli en un 53% de las muestras aisladas, seguida de klebsiella con un 21% y Pseudomona en un 12 %. Otras BLEE aisladas fueron Stenotrophomona, Enterobacter y Acinetobacter en menor proporción.

Gráfico 9.- Porcentaje de mortalidad según germen aislado

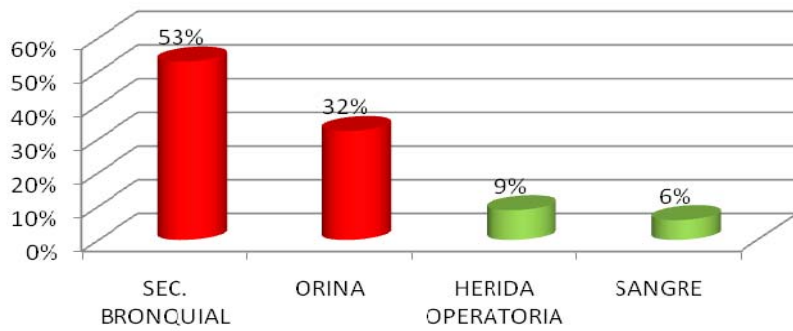


Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se puede demostrar que la Stenotrophomona tiene una alta tasa de letalidad (50%), seguida de Klebsiella (43%), E.Coli (39%) y Pseudomona (25%)



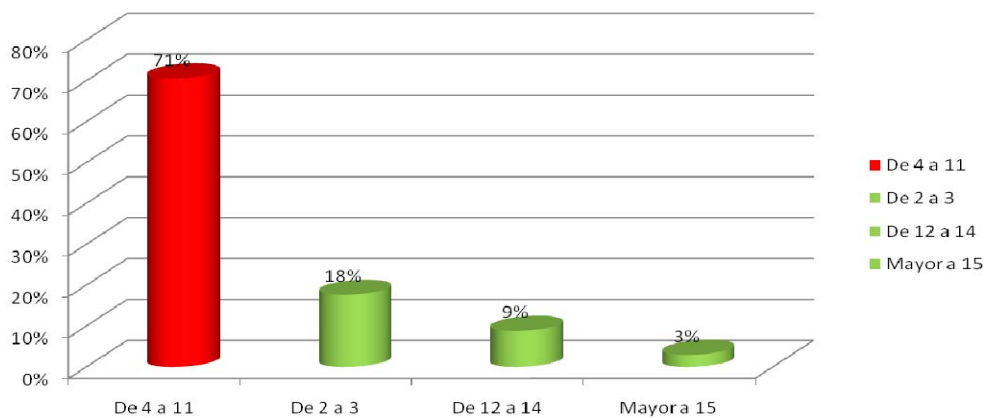
Gráfico 10.-Lugares de identificación de gérmenes BLEE



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se obtuvo que el cultivo de secreción bronquial y orina fue el lugar donde mayormente se aisló a las bacterias BLEE .

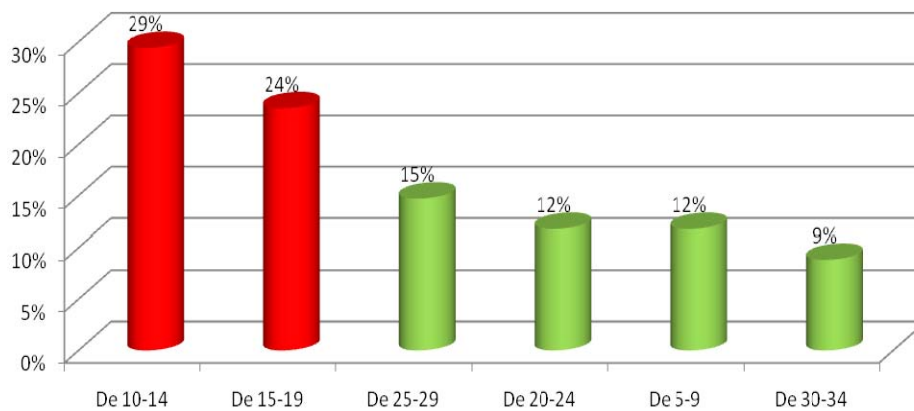
Gráfico 11.- Porcentaje de infectados por BLEE de acuerdo al score SOFA al ingreso



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se pudo verificar que los pacientes que adquirieron infección por BLEE tuvieron un score SOFA bajo a su ingreso del hospital, lo que se podría decir que la infección por BLEE no fue adquirida por el paciente gravemente comprometido.

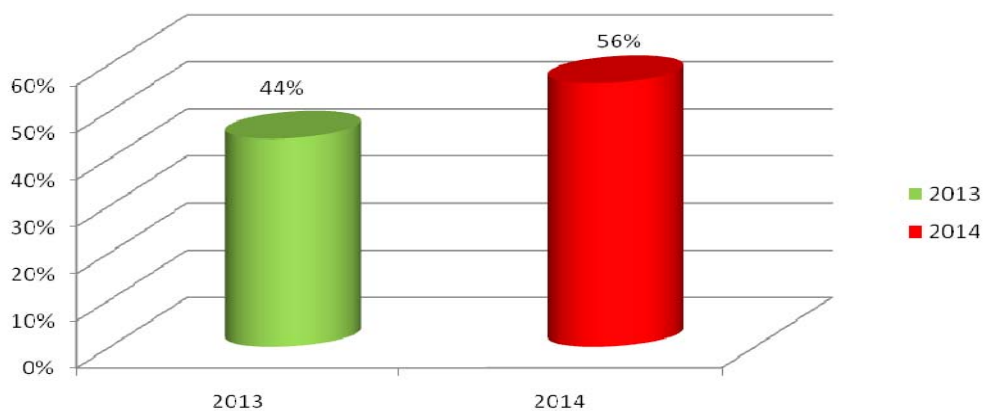
Gráfico 12.- Porcentaje de infectados por BLEE de acuerdo al score APACHE II al momento de infección



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Igual resultado que se obtuvo con el score SOFA se obtuvo con score APACHE, en donde también la mayoría de pacientes que adquirió BLEE tenían un score de APACHE bajo, no correlacionándose la gravedad del paciente con el adquirir la enfermedad.

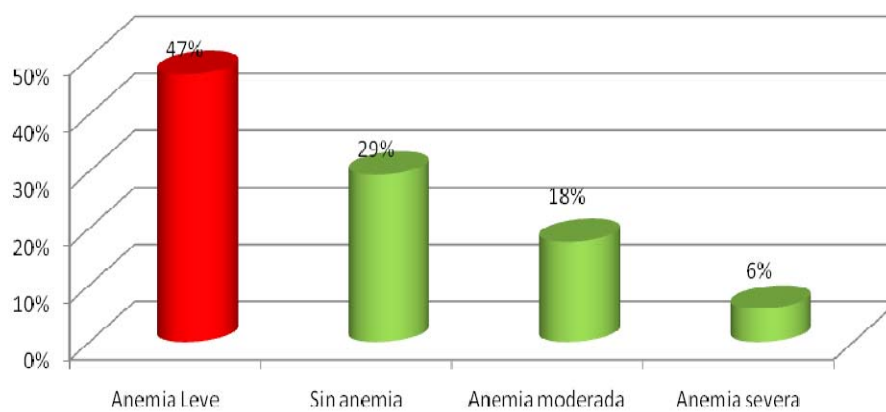
Gráfico 13.-Porcentaje de infecciones por BLEE por año



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se pudo evidenciar que la incidencia por BLEE del año 2013 al año 2014 incremento en un 10%.

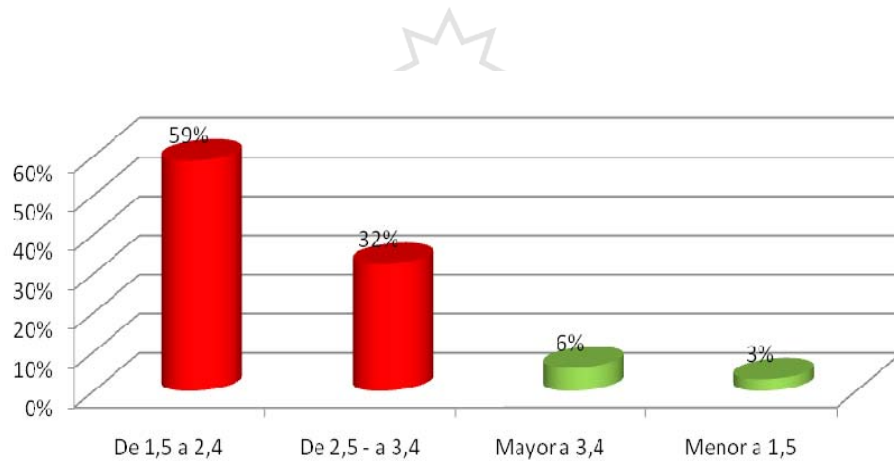
Gráfico 14. Porcentaje de pacientes infectados con anemia



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se clasifico la anemia en: severa < 7mg/dl, moderada 7.1-9mg/dl, leve 9 - 10.9mg/dl y sin anemia > 11mg/dl. En donde se obtuvo que la mayor población que adquirió la infección por BLEE sufriera de anemia severa.

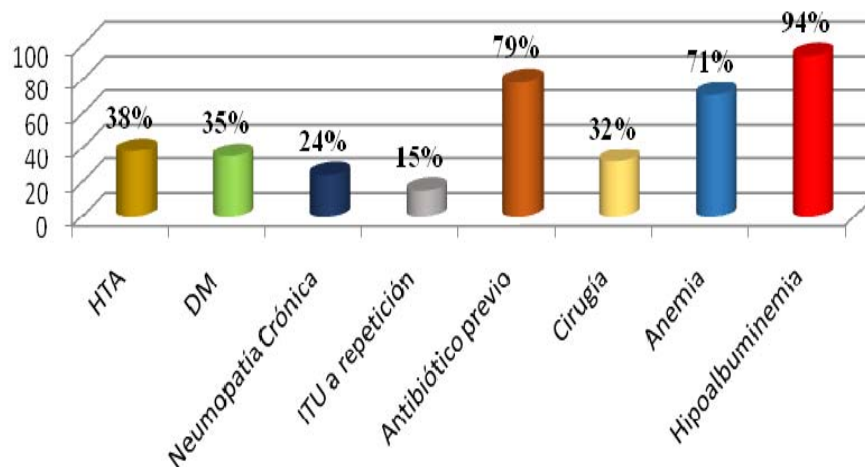
Gráfico 15.-Porcentaje de pacientes infectados según el nivel de albúmina



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Se pudo también observar que la mayoría de los pacientes tenían hipoalbuminemia menor de 3.4 mg/dl y que un porcentaje mínimo del 6% de la población que adquirió la infección tenía la albumina en rangos normales.

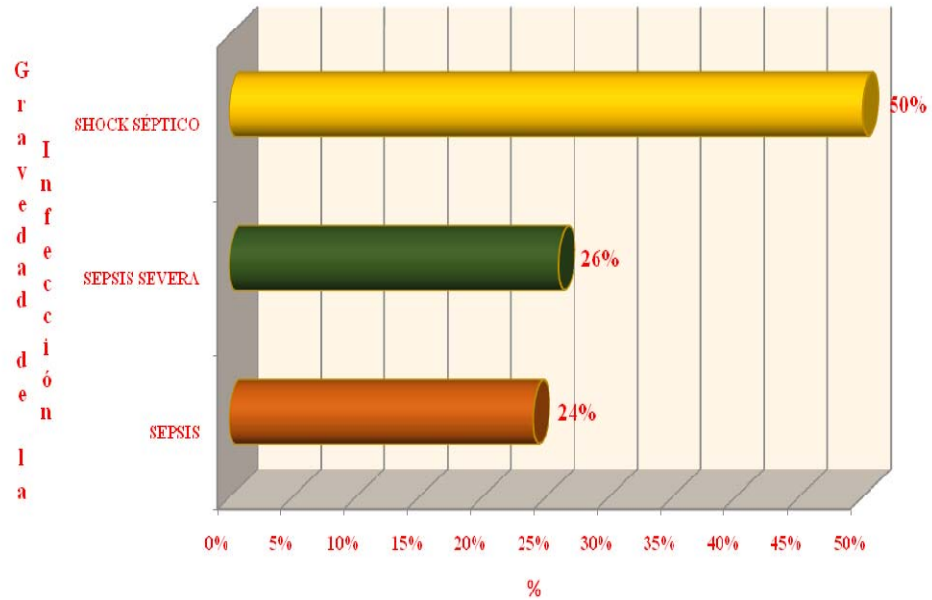
Gráfico 16.-Principales factores de riesgo Asociados a infecciones por gérmenes BLEE



Fuente : Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Finalmente se puede observar en este gráfico el resumen de las principales características clínicas que se encontró en nuestros pacientes que hicieron infecciones por BLEE en nuestras unidades críticas, que fueron principalmente el tener una albumina baja, anemia, haber usado antibióticos previos , también se encontró que un tercio de ellos tenía como comorbilidad hipertensión arterial, diabetes mellitus , haber tenido una cirugía mayor y neumopatía crónica. Cabe resaltar que todos nuestros pacientes al ser críticos estuvieron en ventilación mecánica y fueron portadores dispositivos como catéter venoso central, sonda foley y sonda nasogástrica.

Gráfico 17.- Formas de presentación de infección por BLEE



Fuente: Historias Clínicas. Hospital Casimiro Ulloa

Adicionalmente, obtuvo que de los 34 pacientes donde se aislaron las bacterias BLEE, el 50% de la población desarrollo shock séptico, el 26% desarrollo sepsis severa, el 24% sepsis, y no se registró ninguno como colonización o infección.

## CAPITULO IV: DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación, llama la atención que el 100% de los pacientes en los cuales se aisló gérmenes BLEE, presentaron alguna forma de infección nosocomial; no encontrándose pacientes colonizados, lo cual contrasta con cifras descritas por Ajao et al, quienes describen un 53% de pacientes colonizados en UCI y 47% de pacientes infectados, de un total de 32 pacientes con aislamiento de gérmenes BLEE.

Nuestro estudio tuvo una población final de 34 pacientes de los cuales el 56 % (19/34) que contrajeron la infección fueron masculinos y el 44%(15/34) fueron femeninos. Lo cual podríamos suponer que hay predominancia por el género masculino. Además de ello se pudo ver que hay también no solo hay mayor predisposición del género masculino en adquirir la infección sino también que se obtuvo mayor mortalidad en este género. No encontrándose en la literatura infecciones por BLEE respecto al sexo.

Se pudo verificar según la literatura encontrada el aumento de incidencia por infección por BLEE que está habiendo en los hospitales , en este trabajo se ha podido evidenciar que la incidencia por BLEE en el 2013 fue de un 44% y en el 2014 fue de un 56% donde se evidencia un aumento de más del 10% , lo cual concuerda con lo encontrado en el estudio realizado por Miranda (2013) donde encontró una frecuencia mayor en el año 2010 (6,9%) que en el 2009 (2,61%), pero similar al 2011 (5,98%). Lo cual nos comprueba que realmente las

infecciones por BLEE están exponencialmente en aumento por lo cual el optar medidas de prevención debe ser realmente una prioridad en los centros hospitalarios.<sup>4</sup>

La tasa de mortalidad global en pacientes infectados con gérmenes BLEE fue del 35%, lo cual está acorde con las cifras de mortalidad por sepsis, y específicamente en sepsis por gérmenes BLEE.

De los pacientes que desarrollaron alguna forma de infección, se encontró que el 50% de los pacientes infectados desarrollaron Shock Séptico, el 26% desarrollaron Sepsis Severa y el 24% Sepsis sin disfunción de órganos, notándose claramente que la gran mayoría de pacientes infectados desarrollaron la forma más agresiva de la enfermedad, de los cuales el 50%, falleció a causa del Shock Séptico. Sin embargo la tasa de mortalidad global en pacientes infectados con gérmenes BLEE fue del 35%, lo cual está acorde con las cifras de mortalidad por sepsis, y específicamente en sepsis por gérmenes BLEE, Peña et al, reportan un porcentaje de mortalidad del 38% en pacientes infectados por *Klebsiella Pneumoniae* productora de BLEE. Adriánzen et al, reportan una mortalidad mucho mayor del 63%, sin embargo en ese estudio sólo consideraron como infecciones a bacteremias producidas por BLEE; mientras que Fernandez et al en un estudio realizado en el 2011 describen una mortalidad del 50% para las bacteremias, producidas por BLEE. Otros como Bellvitge , reporta un porcentaje de mortalidad del 38% en pacientes infectados por *Klebsiella Pneumoniae* productora de BLEE.



Cabe señalar que E.coli fue el germen productor de BLEE más frecuentemente aislado en este tipo de pacientes , constituyendo el 53% de los gérmenes aislados, seguido por Klebsiella pneumoniae y luego por Pseudomona aeruginosa, lo cual contrasta con la literatura , ya que en el año 2010, Geih encontró que el germen productor de BLEE aislado con más frecuencia en UCI fué la Klebsiella Pneumoniae seguido por E.coli, en un 34% y15% respectivamente; sin embargo cuando se consideró el total de gérmenes BLEE en todo el hospital E.coli, representó el 71% de los gérmenes BLEE aislados.

En nuestro estudio, E. coli fue el principal responsable de las neumonías intrahospitalarias causadas por este tipo de gérmenes, desplazando a Klebsiella pneumoniae como principal patógeno productor de este de infecciones.

Se pudo demostrar que el lugar de infección predominante donde se aísla el BLEE es en cultivo de secreción bronquial 53%, en segundo lugar en urocultivo 32%,y posteriormente en herida operatoria 9 % y en sangre 6%, resultados diferentes al que obtuvo Angles et Al. (2009), el cual realizó un estudio en un hospital Lima donde su lugar de aislamiento predominantemente fue en orina en un 83%.<sup>1</sup> Otro estudio realizado en España, por Gracia et Al (2014) se encontró del total de cultivos (54) más del 85% (46) fue urinario, seguido del respiratorio (5,6%) y finalmente herida quirúrgica o lesión en piel en porcentaje menor.<sup>26</sup> Sin embargo, en nuestro estudio, el aislamiento en orina corresponde a una tercera parte de la población estudiada lo cual nos hace ver que las infecciones por BLEE son predominantemente causantes de neumonías e infecciones urinarias, factores

que se relacionan con el uso de ventilación mecánica, intubación orotraqueal y sonda Foley, los cuales la totalidad de nuestros pacientes eran portadores ya que se trataban de pacientes críticos. Y los aislamientos en otros cultivos como la sangre son los menos predominantes (6%), esto probablemente en relación a la baja sensibilidad que tienen los hemocultivos (25% a 30%).

En lo que respecta al porcentaje de letalidad por tipo de germen, *Stenotrophomona Maltophilia* fue el germen con mayor letalidad encontrado, alcanzando una cifra del 50%, lo cual está dentro del rango comprendido entre el 14% y 69% de letalidad descrito para este tipo de germen. Así mismo, nos llamó poderosamente la atención que el germen menos letal sea el *Acinetobacter baumannii*, debido a que clásicamente es considerado como uno de los gérmenes con más alta letalidad descrita, esto es explicado ya que en nuestro trabajo sólo se aisló 1 sólo paciente con infección por *Acinetobacter*.

Entre los factores de riesgo asociados a contraer infecciones por BLEE, encontramos que el 74% de los pacientes adquirieron la infección luego de las 48 horas de estancia en UCI, similar hallazgo encontró Fernandez et al, quienes identifican como factores de riesgo, el ingreso en la UCI y una puntuación de gravedad elevada. El 71% de los infectados por BLEE, tuvieron un SOFA al momento del ingreso al hospital entre 4 y 11 puntos, el 9% un SOFA de 12 a 14 puntos, y sólo un 3% un SOFA mayor de 15 puntos, concluyéndose que no hubo relación entre la severidad de la enfermedad al ingreso y desarrollo de infecciones por BLEE, este hallazgo contrasta con los trabajos realizados por Cisneros et al,

así como también el trabajo de Paterson et al, quienes encontraron una asociación entre la puntuación de la gravedad de la enfermedad y el riesgo de desarrollar infecciones por BLEE.

Entre los factores de riesgo asociados a desarrollar infecciones por gérmenes BLEE, se encontró que el 79% de los pacientes, habían recibido antibióticos previamente, y de éstos el 80% recibieron cefalosporinas, siendo la Ceftriaxona el antibiótico más utilizado previamente al desarrollo de infección por este tipo de gérmenes, esto confirma lo descrito cada vez con mayor frecuencia en la literatura médica, donde las cefalosporinas de tercera generación son los principales antibióticos responsables de la aparición de mecanismos de resistencias de las enterobacterias. Así mismo un aporte de este trabajo es que el 57% de los pacientes que desarrollaron infecciones por BLEE, recibieron previamente Vancomicina y el 47% carbapenems, antibióticos no descritos como responsables de la aparición de infecciones por BLEE.

Entre las principales comorbilidades asociadas a desarrollar infecciones por BLEE, encontramos que el 38% de los pacientes infectados padecían de hipertensión arterial, el 35% eran diabéticos, el 24% alguna forma de neumopatía crónica y el 15% sufrían de infecciones urinarias a repetición, este hallazgo fue corroborado por Escalante et al , quienes en un estudio realizado en Chiclayo-Perú, describieron como principal comorbilidad asociada a infecciones por gérmenes BLEE, a la hipertensión arterial (47,5%), asimismo, encontraron que el 25% de los pacientes infectados por BLEE padecían de diabetes mellitus y el

8,5% de enfermedad pulmonar crónica, sin embargo ellos tuvieron como importante factor de riesgo asociado a la inmunosupresión (28,8%), comorbilidad no encontrada por nosotros, probablemente debido a que este trabajo fue realizado en un Hospital de Emergencias donde la población habitual no incluye a este tipo de pacientes.

Otros datos importantes que se pudo obtener de este estudio fue que los pacientes que adquirieron la infección por BLEE tuvieron hipoalbuminemia como factor de riesgo de desarrollo de infecciones por gérmenes BLEE, en nuestro trabajo el 94% de los pacientes que desarrollaron infección por BLEE, tuvieron cifras de albúmina sérica por debajo de 3,5 g/dL, y el 75 % de los fallecidos tuvieron cifras de albúmina sérica inferiores a 2,5g/dL, al momento de desarrollo de la infección. Adrianzén et al, describieron una cifra mucho menor en pacientes con bacteremias por BLEE, ellos encontraron que el 23% de los pacientes que desarrollaron infecciones por BLEE, tenían malnutrición, sin embargo ésta estuvo expresada por un nivel de IMC menor a 18, y no contemplaron a la albúmina como indicador de malnutrición, y un 30% de los pacientes tenían anemia como factor de riesgo asociado, sin ser ninguno de estos dos factores estadísticamente significativos. En contraste de nuestro estudio en donde se encontró el 71% de los pacientes infectados presentó un nivel de hemoglobina inferior a 11 g/dL, y el 66% de los fallecidos tuvieron un nivel de hemoglobina menor a 9 g/dL. Estableciéndose los niveles de albúmina sérica y hemoglobina como factores de riesgo a desarrollar infecciones por este tipo de gérmenes.

## CONCLUSIONES

- 1.- En el presente estudio se pudo concluir que las principales características clínicas que presentaron los pacientes que tuvieron infecciones por BLEE Fueron: hipoalbuminemia (94%), uso de antibióticos previos (79%), anemia (71%) , posteriormente se evidencio que la tercera parte de la tenían como comorbilidad hipertensión arterial (38%), diabetes mellitus (35%) y neumopatía crónica (24%), se describe como factores de riesgo factores de riesgo : cirugía previas (32%) e infecciones urinarias a repetición (15%).
- 2.- Se determinó que el porcentaje de mortalidad global de la infección por BLEE fue del 35% (12).
- 3.- Las infecciones por BLEE en la actualidad se encuentran en aumento, del total de muestras aisladas el 44% correspondieron 2013 y el 56% al 2014.
- 4.- En el grupo de la población masculina hubo mayor mortalidad que en el grupo de la población femenina 24% frente al 12% respectivamente, lo que se requeriría ampliar el estudio para determinar qué características clínicas que tuvieron el grupo de población masculina a diferencia del grupo de población femenina para aumentar la mortalidad.
- 5.- Se obtuvo que el grupo etareo donde hubo mayor mortalidad fue en el de mayor de 71 años (75%), lo cual es debido por tener mayor número de comorbilidades y por tratarse de ancianos frágiles.

6.- Se puede concluir que el tipo germen BLEE más frecuentemente aislado fue E.coli (53%), seguida de Kebsiella (21%) , Pseudomona (12%), otros como Stenotrophomona , Enterobacter y Acinectobacter tuvieron 6%, 6% y 3% respectivamente.

7. El lugar frecuentemente aislado de los BLEE es en el cultivo de secreción bronquial (53%) y orina (32%).

8.- Se puede demostrar que la estenotrophomona tiene una alta tasa de letalidad (50%), seguida de Klebsiella (43%), E.Coli (39%) y Pseudomona (25%).

9.- Se puede concluir que la infección por BLEE no se da en pacientes predominantemente en pacientes con scores de severidad elevados, de compromiso sistémico elevados, como se evidencio en el promedio de SOFA y APACHE al inicio de infección que fue de un 65% de la población con un SOFA de 4 a 11 y de un 29% con APACHE de 10-14, demostrando así que no se requiere estar con disfunción multiorganica para adquirir la infección por BLEE.

10.- Se pudo también documentar que de los pacientes en quienes se aisló gérmenes BLEE, el 50% desarrollo shock séptico, el 26% sepsis severa y el 24 % sepsis. No hubo casos de infección o colonización.

## RECOMENDACIONES

- 1.- Sería importante implementar las medidas de bioseguridad para evitar el adquirir infecciones nosocomiales.
- 2.-Se requeriría la formación de un comité de infecciones que puedan detectar precozmente e identificar a la población más susceptible para así poder estar informados y poder tener un plan terapéutico preventivo.
- 3.- Al ser la anemia e hipoalbuminemia un factor predominantemente de riesgo, se debería poner mayor énfasis en mejorar la malnutrición de nuestros pacientes.
- 4.- Sería necesario la instauración de un protocolo común de vigilancia de la infección nosocomial en la UCI-UCIN de nuestro nosocomio ya que será fundamental para conocer la evolución temporal de las tasas de incidencia de las bacterias multirresistentes en UCI.
- 5.- Se debería hacer un programa de educación continua para todo el personal que labora en las áreas críticas para tomar la importancia debida a estas infecciones.
6. Si es posible se debería formar un equipo multidisciplinar para el estudio y tratamiento de enfermedades por patógenos por BLEE para que se evalúen el tratamiento, opciones terapéuticas y plan a seguir.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

- 1.- Cercenado E. Prognostic impact of Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL). Rev Clin Esp.2011; 211:139-41.
- 2.- Fariñas M. Infecciones causadas por bacterias gramnegativa multirresistentes: enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(6):402–409.
- 3.- Miranda M. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia.Sanid. Mil. vol.69 no.4 Madrid oct.-dic. 2013.
- 4.- Morcillo J. Análisis de factores asociados a infecciones por E.coli BLEE. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Elda Virgen de la Salud. Elda (Alicante).nov 3013.
- 5.- Laso J, Orient S, Malo A. Bacteriemias por Escherichia Coli y Klebsiella Pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en un hospital general: estudio clínico y microbiológico. Rev Clin Esp. 2013; 213(Espec Congr):139.
6. - Dewan S, Sahoo T, Chandra N. Prevalence of multidrug resistance, extensive drug resistance, pan drug resistance among multiple Gram-negative isolates:experience in a tertiary –Care Cospital ICU hospital in North India.



- 7.- Ajao A, Johnson J, Harris A et al. Risk of Acquiring Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Klebsiella Species and Escherichia coli from Prior Room Occupants in the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 May ; 34(5): 453 – 458.
- 8.- Escalante J, Síme-Díaz A et al. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev. Peru. Epidemiol.* Vol 17 No 1 abril 2013.
- 9.- Fernández O. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp.*, 211 (2011), pp. 119-126
- 10.- Adrianzén D. Mortalidad por bacteriemia causada por escherichia coli y klebsiella spp. Productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2013; 30(1):18-25 .
- 11.- García A. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(2):57-66
12. - Schoevaerdt D. Clinical profiles of patients colonized or infected with extended-spectrum betalactamase producing enterobacteriaceae isolates a 20

month retrospective study at a belgian university hospital. BMC Infect Dis. 2010; 12: 1-12.

13. - Kuster S. Risks Factors for Infections with extended spectrum Beta Lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at tertiary care university hospital in Switzerland. Infection 2010; 38(1):33-40.

14. - González A. Characterization of extended spectrum  $\beta$  lactamases producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of two intensive care units. Rev Chilena Infectol. 2013 Aug; 30(4):374-80.

15. - Briongos I. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended spectrum betalactamase (esbl)-producing enterobacteria. Int J Clin Pract. 2012; 66(9): 891–96.

16. - Nogueira S. Emergence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Enterobacter* spp. in patients with bacteremia in a tertiary hospital in southern Brazil. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Feb; 32(2):87-92.

17. - Freeman J. Bloodstream infection with extended spectrum beta lactamase producing *Enterobacteriaceae* at a tertiary care hospital in New Zealand: risk factors and outcomes. Int J Infect Dis. 2012; 16: 371–74.

18.- Rodríguez J. Community onset bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. Clin Infect Dis., 50 (2010), pp. 40-48.

19. - Valenza G. Evaluation of the vitek 2 ast-n111 card for detection of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Klebsiella oxytoca* compared to esbl etests and combination disk methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(7): 869-72.
20. - Wu U. Risk factors for Bloodstream Infections due to extended-spectrum betalactamase producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010; 43(4): 310–16
- 21.- Arco A. Endocarditis por *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Clin Esp.*, 211 (2011), pp. 164-165
22. - Peralta G. Impact of empirical treatment in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. bacteremia. A multicentric cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012 Oct 5; 12:245
- 23.- Rivera M. Suceptibilidad a betalactámicos y resistencia por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Enterobacteriaceae* aisladas de reservorios ambientales de un hospital general e <sub>46</sub> amarca, Perú. *Rev Med Hered*. 2011; 22(2): 69-75
- 24.- Alvarez H. *Escherichia coli* productores de BLEE aislados de uro cultivo: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. (Tesis para optar el Grado académico de Doctor). Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2010.

- 25.- Arce Z. Detección de genes SHV y TEM en cepas Escherichia coli productoras de beta lactamasas de espectro extendido procedentes de dos centros hospitalarios Chiclayo –Perú; Enero-Agosto 2011.
26. - Sharma J. Detection of TEM & SHV genes in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates in a tertiary care hospital from India. Indian J Med Res 132, 2010, pp 332-336.
27. - Kalantar D. Emergence of multiple  $\beta$ -lactamases produced by Escherichia coli clinical isolates from hospitalized patient in Kerman, Iran. JJM. 2010; 3(4): 137-145.
28. - Yazdi M. Prevalence of SHV/CTX-M/TEM(ESBL) Beta-lactamase Resistance Genes in Escherichia coli Isolated from Urinary Tract Infections in Tehrand, Iran. Mljgoums. 2010; 4(1).
- 29.- Gracia M, Rodero R, Escalante. Infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en un servicio medicina interna. Rev Clin Esp. 2014; 214 (Espec Congr):179.
- 30.- González A, Gil F, Solórzano M. Outbreak of multiresistant and extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing Klebsiella pneumoniae in a high risk neonatal unit. Rev Chil Infect 2011; 28(1): 28-34

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nº de ficha

#### 1.- DATOS GENERALES

Hospital:

Servicio:

Nº de H. C.:

Fecha de recolección:

#### 2.- DATOS DEL PACIENTES:

Apellidos y Nombres:

Autogenerado:

Edad:

Sexo:

Reingreso:

F. de I. a UCI:

F de I. a la institución:

3.- Días de hospitalización previos a ingreso de UCI

4.- Servicio de procedencia:

5.-Diagnostico de Ingreso a UCI: (CIE10

-

-

#### 6.- DATOS DE LA INFECCION INTRAHOSPITALARIA

Fecha de ingreso al servicio:

Fecha inicio de IIH (día toma de muestra de cultivo positivo):

Nombre descriptivo:

cie10:

7.- DATOS DE CIRUGIA Y ANESTESIA si la infección es de Sitio Quirúrgico:

Nombre de la Cirugía

Tipo de cirugía: a. Emergencia b. Electiva

Fecha de la cirugía:

Duración de cirugía:

Tipo de Herida: L LC C I NC

Clasificación ASA: 1 2 3 4<sup>9</sup> 5

Tipo de anestesia:

8.- ¿Tiene el paciente alguna de las siguientes comorbilidades? (Marca si o no)

VIH-SIDA	
Trauma o cirugía mayor en los últimos 30 días	
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Paciente transplantado	
Cirrosis	
Diabetes Mellitus	
Uso de esteroides o quimioterapia en los últimos tres meses	
Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica	
Insuficiencia renal crónica	a.con diálisis b.sin diálisis
Historia de cáncer en el último año	
Paciente neurocritico	
Hipertensión arterial	

Neutropenia	
Otra cuál?	

9.- ESTADO DE RIESGO: anotar fecha

	SI	NO
Uso de antibiótico de amplio espectro (más de dos por más de 7 días)		
Estancia hospitalaria mayor de 5 días		
Uso de catéter venoso central u otros dispositivos		
Uso de Nutrición Parenteral Total		
Uso de sonda urinaria		
Uso de sonda nasogástrica		
Uso de ventilación mecánica		
traqueostomía		
Nivel de albumina sérica: Al ingreso Al hacer la infección		
Nivel de hemoglobina sérica.		

Al ingreso:		
Al hacer la infección:		

10.- Puntaje de SOFA según score: \_\_\_\_\_ (de 6 a 24 pts) al ingreso y al desarrollo de la enfermedad

11. Puntaje de APACHE II de severidad al ingreso: \_\_\_\_\_ (0 a mayor 34puntos)

12.- Criterios de infección y sepsis:

a.- Germen aislado en hemocultivo, ur<sup>51</sup>vo, cultivo de secreción bronquial, cultivo de LCR, cultivo de herida operatoria \_\_\_\_\_

b. Paciente se encuentra cursando:

--infección (no criterios de sirs ni sepsis)

-- Sepsis: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

c.- Sepsis severa: sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

d.- Hay choque séptico: si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

13.- Datos de microbiología:

-Muestra cultivada:

-Lugar del cultivo:

-Sangre:            Secreción Bronquial:            Orina;            Otros:

-GRAM y colonias aisladas:

-a.- Germen 1 aislado:

- Sensibilidad:

-Resistencia:

-Intermedio:

- CIM:

b.- Germen 2 aislado:



- Sensibilidad:

-Resistencia:

-Intermedio:

- CIM:

c.- Germen 2 aislado:

- Sensibilidad:

-Resistencia:

-Intermedio:

- CIM:

S= sensible R= resistente I =intermedio ESBL= beta lactamasa de aspecto ampliado.

14.- Condición de Egreso de la UCI:

a) Vivo \_\_\_\_\_

b) Fallecido \_\_\_\_\_

15.- Fecha de Egreso de la UCI: \_\_\_\_\_

16.-Días de Hospitalización en UCI: \_\_\_\_\_

17.- Diagnostico de egreso: \_\_\_\_\_

18. Causa de defunción (si corresponde): \_\_\_\_\_

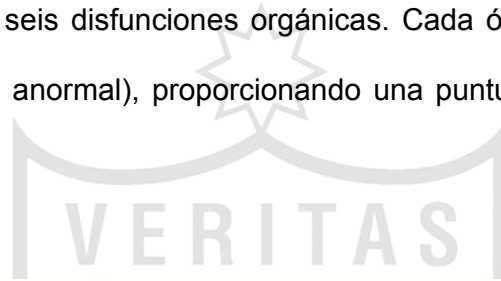
19.-Secuelas: \_\_\_\_\_

20.- Investigador responsable: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

### SOFA

El sistema SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) se creó en una reunión de consenso de la European Society of Intensive Care Medicine en 1994 y nuevamente revisado en 1996. El SOFA es un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos.



Puntuación SOFA					
	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio:</b> Po <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
<b>Renal:</b> Creatinina/Diuresis	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500 ml/día	≥ 5 < 200 ml/día
<b>Hepático:</b> Bilirrubina	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
<b>Cardiovascular</b> PAM o Fármacos	No hipotensión	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 ó NA ≤ 0,1	Dopa > 15 ó NA > 0.1
<b>Hematológico:</b> Plaquetas	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
<b>Neurológico:</b> GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

Respiratorio: pO<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> en mmHg. Puntos 3-4 solo se valoran si precisa ventilación mecánica.

Renal: Creatinina en mg/dl. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria.

Hepático: Bilirrubina en mg/dl.

Cardiovascular: PAM (presión arterial media) en mmHg. Fármacos vasoactivos administrados durante más de 1 hora. Dopa =

Dopamina. NA = Noradrenalina o Adrenalina (dosis en mcg/kg/min).

Neurológico: GCS = Glasgow Coma Score

El SOFA durante los primeros días de ingreso en la UCI es un buen indicador de pronóstico. Tanto la media, como el score más alto son predictores particularmente útiles de resultados. Independiente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%.

## ANEXO 3

### APACHE

<b>Puntuación APACHE II</b>									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3	<b>Enfermedad crónica:</b>							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							

El score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos y que puede sustentarse en datos disponibles en la mayor parte de las UCI.