



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**MORTALIDAD Y FACTORES ASOCIADOS A
INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS
PRODUCTORAS DE BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO
EXTENDIDO EN PACIENTES DEL CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
TESIS**

PRESENTADA POR

Christian Rodrigo Guevara López

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR (ES)**

**Dr. Miguel Ángel Reyes Amador
Dr. Víctor Antonio Monroy Colín.
Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes
Dr. José Rafael Villafan Bernal**

Aguascalientes, Ags. 30 de Enero del 2017



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

13 de Enero de 2017

P R E S E N T E

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Christian Rodrigo Guevara López, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Mortalidad y Factores Asociados a Infecciones por Bacterias Gram Negativas Productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido en Pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo”

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Miguel Ángel Reyes Amador
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Asesor de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

13 de Enero de 2017

P R E S E N T E

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Christian Rodrigo Guevara López, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Mortalidad y Factores Asociados a Infecciones por Bacterias Gram Negativas Productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido en Pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo”

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín
Médico responsable del programa de control de Infecciones.

Asesor de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

13 de Enero de 2017

P R E S E N T E

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Christian Rodrigo Guevara López, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Mortalidad y Factores Asociados a Infecciones por Bacterias Gram Negativas Productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido en Pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo”

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes
Médico endocrinólogo adscrito al servicio de Medicina Interna.

Asesor de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo





CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

13 de Enero de 2017

P R E S E N T E

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Christian Rodrigo Guevara López, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“Mortalidad y Factores Asociados a Infecciones por Bacterias Gram Negativas Productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido en Pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo”

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.


A T E N T A M E N T E


Dr. José Rafael Villafán Bernal
Profesor Investigador del CONACYT.

Asesor de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo


GALEANA SUR NO. 465
COL. OBRAJE
C.P. 20230. AGUASCALIENTES, AGS


 (449) 994-67-20 SECTOR CIVIL
(449) 994-67-52 SECTOR PRIVADO



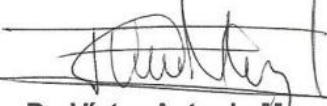
CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO


Dra. María Eugenia Paniagua Medina
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



Dr. Samuel Dueñas Campos
Jefe de servicio de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Dr. Miguel Ángel Reyes Amador
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



Dr. Víctor Antonio Monroy Colín
Médico responsable del programa de control de Infecciones.
Centenario Hospital Miguel Hidalgo


Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes
Médico Endocrinólogo adscrito al departamento de Medicina Interna
Centenario Hospital Miguel Hidalgo


Dr. José Rafael Villafán Bernal
Profesor Investigador del CONACYT
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

CHRISTIAN RODRIGO GUEVARA LÓPEZ
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“MORTALIDAD Y FACTORES ASOCIADOS A INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS PRODUCTORAS DE BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Interna

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., 13 de Enero de 2017.


DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa del Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo

AGRADECIMIENTOS

La presente tesis de titulación me proporciono los conocimientos teórico-prácticos en la elaboración de una tesis de investigación; no solo me permitió redefinir el límite de mis capacidades, sino que me permitió identificar mis fortalezas y virtudes; me dio la oportunidad de aprender de mis asesores y de tomar de cada uno de ellos lo mejor. En especial a mi amada esposa Adela Alquicira García, a mi Hija Luz Guevara Alquicira, a mis Padres Manuel Rodrigo Guevara Martínez y Obdulia López Mares que me proporcionaron el amor y cariño necesario para seguir adelante. Mis maestros y asesores Metodológicos Dr. Miguel Ángel Reyes Amador, Dr. Víctor Antonio Monroy Colín, Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes y Dr. José Rafael Villafan Bernal quienes sin su paciencia y enseñanzas no hubiera crecido como profesionista, para todos ellos, Gracias.

Atentamente

Dr. Christian Rodrigo Guevara López.

DEDICATORIA

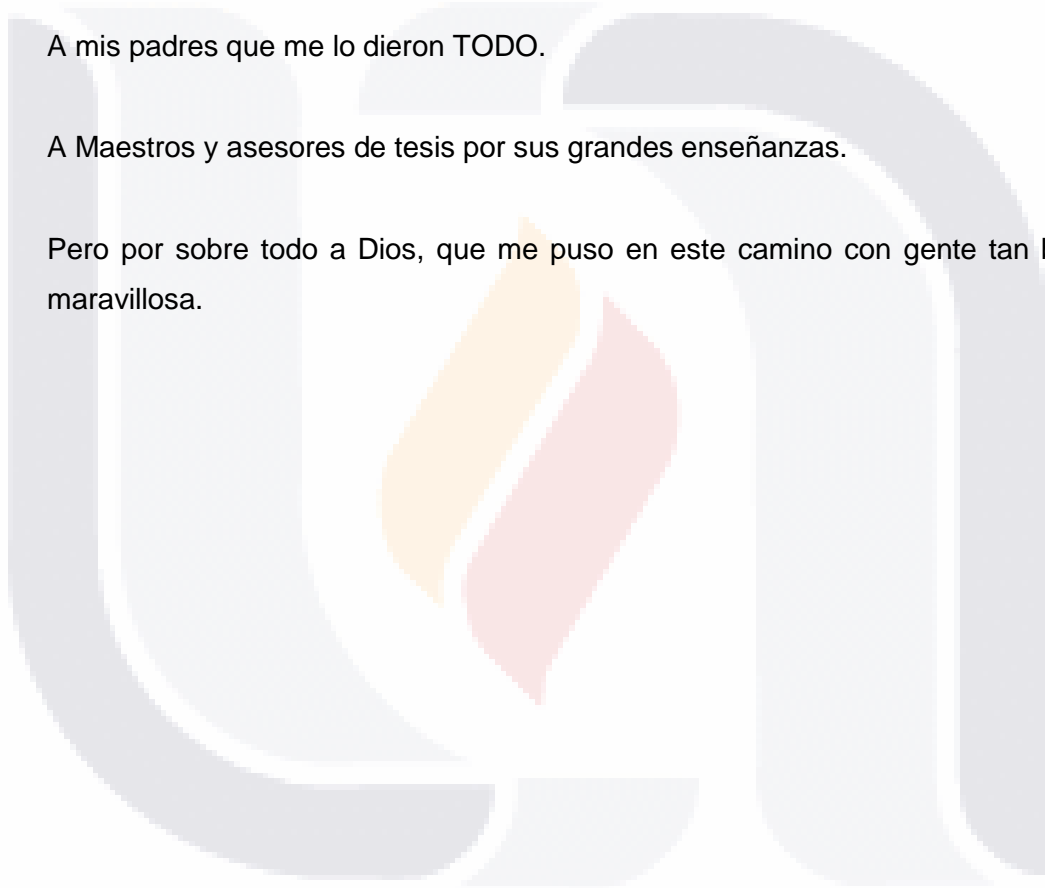
Este trabajo de tesis está dedicado a:

A mi hermosa familia, en especial a mi Bella esposa Adela Alquicira García quien con su amor y cariño me brindo el soporte necesario para concluir mi residencia médica.

A mis padres que me lo dieron TODO.

A Maestros y asesores de tesis por sus grandes enseñanzas.

Pero por sobre todo a Dios, que me puso en este camino con gente tan buena y maravillosa.



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	2
ACRÓNIMOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	6
1. MARCO TEÓRICO	7
1.1 Introducción	7
1.2 Epidemiología.....	9
1.3 Factores de riesgo para la colonización por bacterias β-lactamasas de espectro extendido.....	12
1.4 Análisis de la mortalidad de infecciones asociadas a producción de Betalactamasas.....	14
1.5 Diagnóstico Microbiológico.....	15
1.6 Panorama general de las bacterias productoras de β-lactamasas de espectro extendido.....	17
1.7 Antecedentes históricos.....	17
2. JUSTIFICACIÓN	19
2.1 Hipótesis.....	19
2.2 Preguntas De Investigación	20
2.3 Objetivos generales y específicos.....	20
3. METODOLOGÍA	21
3.1 Ámbito de estudio	21
3.2 Sujetos de estudio	22
3.3 Calculo de La Muestra	22
3.4 Criterios de inclusión.....	22
3.5 Criterios de exclusión.....	22
3.6 Método de selección de la muestra.....	23
3.7 Definición De Variables.....	23
4. MATERIAL Y MÉTODOS	27
4.1 Procesamiento de la información.....	28

4.2 Carta De Consentimiento Informado.....	28
4.3 Recursos y logística.....	28
4.3 Cronograma De Actividades	29
5. RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	42
GLOSARIO	43
BIBLIOGRAFÍA	44
ANEXOS.....	48
Anexo A. Hoja de recolección de datos	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición De Variables	23
Tabla 2. Eventos y defunciones registrados en función al género.	30
Tabla 3. Variables asociadas a mortalidad	33
Tabla 4. Frecuencia de cada una de las infecciones asociadas a la atención en la salud en función de la mortalidad.....	33
Tabla 5. Uso de los dispositivos y su relación con la mortalidad.....	34
Tabla 6. Comparación de las alteraciones hematológicas en función a la mortalidad en Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)	34
Tabla 7. Comparación de los días de estancia hospitalaria al diagnóstico y al egreso en Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)	35
Tabla 8. Complicaciones y su relación con la mortalidad.....	36
Tabla 9. Principales BGN BLEE (+) aisladas y su relación con la mortalidad en infecciones asociadas a la atención en la salud	36

ACRÓNIMOS

BGN: Bacteria (s) Gram Negativa

BLEE (+): Productora de B-Lactamasas de espectro extendido.

BLEE (-): No Productora de B-Lactamasas de espectro extendido.

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

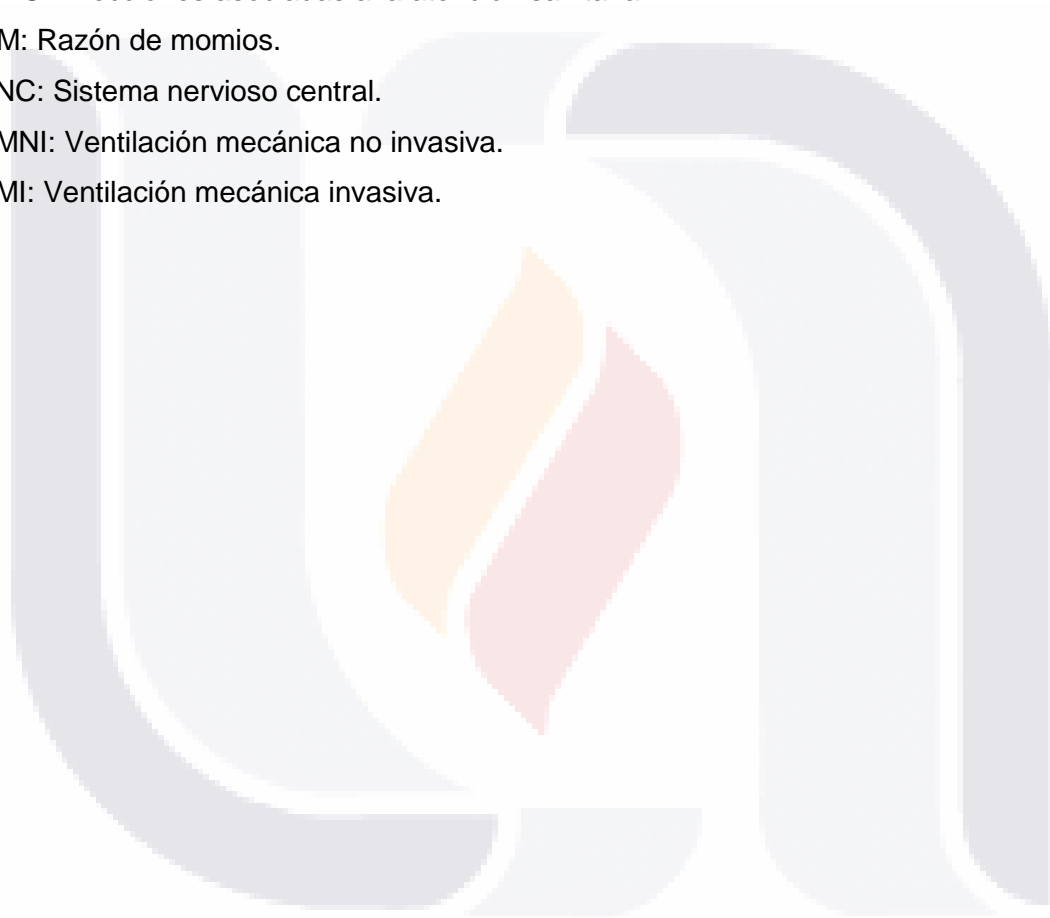
IAAS: Infecciones asociadas a la atención sanitaria

RM: Razón de momios.

SNC: Sistema nervioso central.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.



RESUMEN

Introducción: Las infecciones por Bacterias Gram Negativas (BGN) productoras de B-Lactamasa de espectro extendido (BLEE (+)) son un problema de salud cada vez mayor, la mortalidad y los factores de riesgo atribuidos no se han estudiado en nuestro hospital. **Objetivo:** Determinar la mortalidad y los factores asociados a infecciones por BGN BLEE (+). **Diseño:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, comparativo de casos y controles. **Sede:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH). **Universo:** Pacientes con infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE (+) registrados por el departamento de Epidemiología del CHMH entre Enero 2013 a Diciembre del 2015. **Método:** Se registraron los eventos por infecciones BGN BLEE(+), analizando de cada paciente el sexo, edad, comorbilidad, exposición a hemoderivados, hospitalizaciones previas, uso de esteroide, cirugías y antibióticos recibidos durante la hospitalización, se reportaron los eventos infecciosos, bacterias aisladas y el tipo de dispositivos invasivos utilizados. **Resultados:** La mortalidad por infecciones por BGN BLEE (+) en nuestro hospital (15.7%) es superior a la mortalidad esperada (5%). Los factores que incrementan el riesgo de muerte en pacientes con infecciones por BGN BLEE (+) son: Diabetes mellitus OR 2.12 (1.002 - 4.48; p 0.049), antecedente transfusional OR2.82 (1.22-6.55;p 0.01) , hospitalizaciones previas OR 2.73 (1.29-5.77;p 0.008). **Conclusión:** El uso de antibióticos disminuye riesgo de muerte OR 0.64(IC95% 0.007-0.59;p 0.01). La mortalidad en nuestro hospital no depende del tipo de bacteria o del sitio anatómico de la infección, más bien depende de la comorbilidad del paciente (Diabetes mellitus, transfusiones, hospitalizaciones y antibiótico terapia previa).

ABSTRACT

Summary of the research thesis.

Introduction: Gram-negative bacterial infections (BGN) producing extended-spectrum B-Lactamase (BLEE (+)) are a growing health problem, mortality and attributed risk factors have not been studied in our hospital. Objective: To determine the mortality and factors associated with BGN BLEE (+) infections. Design: Observational, descriptive, retrospective, comparative study of cases and controls. Location: Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH). Universe: Patients with infections associated with health care by BGN BLEE (+) registered by the Department of Epidemiology of CHMH between January 2013 and December 2015. **Method:** BGN BLEE (+) infections events were recorded, analyzing Each patient by sex, age, comorbidity, exposure to blood products, previous hospitalizations, steroid use, surgeries and antibiotics received during hospitalization. Infectious events, isolated bacteria and type of invasive devices were reported. **Results:** Mortality due to BGN BLEE (+) infections in our hospital (15.7%) is higher than expected mortality (5%). The risk of death is increased by Diabetes mellitus OR 2.12 (1.002 - 4.48, p 0.049), transfusion history OR 2.82 (1.22-6.55, p 0.01), previous hospitalizations OR 2.73 (1.29-5.77, p 0.008). **Results:** The use of antibiotics decreases risk of death OR 0.64 (95% CI 0.007-0.59; p 0.01). Mortality in our hospital does not depend on the type of bacteria or the anatomical site of the infection, rather it depends on the patient's comorbidity (Diabetes mellitus, transfusions, hospitalizations and previous antibiotic therapy).

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En la presente tesis de titulación se pretende encontrar la mortalidad y las variables dependientes del paciente/medio ambiente que influyen en las altas tasas de infecciones asociadas a la atención en la salud reportadas en la literatura mundial en pacientes con infecciones por bacterias Gram negativas (BGN) productoras de beta Lactamasas de espectro extendido (BLEE (+)).

En México, según los estudios del Dr. Ponce de León y colaboradores, se cuenta con una tasa de infecciones asociadas a cuidados de salud del 10-15% en hospitales de segundo y tercer nivel de atención, con una tasa de mortalidad asociada de 5%, sin embargo, se desconoce cuál es la morbi-mortalidad ni el impacto de las infecciones asociadas a bacterias Gram-negativas, productoras de β -lactamasa de espectro extendido.¹

La falta de estudios microbiológicos que hablen acerca de la magnitud de los daños ocasionados por este tipo de bacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo no permite evaluar ni poner en marcha medidas para prevenir este problema de salud pública.

El presente estudio nos permitirá extrapolar los datos obtenidos a la población de Aguascalientes. Al desconocer el tipo de bacterias Gram-negativas que predominan en nuestro laboratorio, no somos capaces de emitir guías de práctica clínica, y mucho menos, contamos con la capacidad de valorar la respuesta a nuestras estrategias a nivel local dentro del comité de infecciones nosocomiales, por lo tanto, es deseable contar con una base de datos detallada del ambiente microbiológico y con las variables asociadas al paciente con infecciones asociadas, para identificar que variables pueden ser modificables, y así disminuir la tasa de resistencias bacterianas.

Con el antecedente del metaanálisis de Schwaber 2007 se identificaron variables promotoras del incremento de este tipo de resistencias bacterianas, deseamos ver cuál es la frecuencia de estas variables propias de la población estudiada y así proponer medidas que nos ayuden a conocer y mejorar la prevalencia de estas infecciones, el estudio pretende demostrar el impacto de estas bacterias productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en la morbi-mortalidad en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y poder así determinar conductas de práctica clínica.¹⁻³

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

En microbiología se denomina bacterias Gram-negativas a los microorganismos que adquieren la coloración rosado tenue con el uso de la tinción de Gram, ésta característica está ligada a la estructura didérmica de la envoltura celular bacteriana. Las bacterias Gram-negativas presentan dos membranas lipídicas y entre estas se localiza una fina pared celular de peptidoglicano; mientras que las bacterias Gram-positivas se presenta sólo una membrana lipídica, además la pared de peptidoglicano es mucho más gruesa. Al ser la pared fina de las bacterias Gram negativas no le permite retener el colorante durante la tinción Gram.²

Entre la membrana citoplasmática interna y la membrana externa de las bacterias Gram Negativas se localiza el espacio periplásmico, este último está relleno de una sustancia llamada periplasma, la cual contiene enzimas importante para la nutrición de estas bacterias y además, en este espacio se retiene la safranina.²

La membrana externa contiene diversas proteínas entre ellas, las porinas (canales proteicos que permiten el paso de ciertas sustancias), lipopolisacáridos formados por tres regiones: El polisacárido O, una estructura polisacárida central (KDO) y el lípido A (endotoxina)¹⁻⁴

Las bacterias Gram-negativas han sido capaz de desarrollar sistemas de resistencia bacteriana, y es con base a la producción de Beta-Lactamasa es que pueden ser clasificadas; se cuenta con dos esquemas: La clasificación molecular de Ambler y el sistema de clasificación molecular de Bush-Jacoby-Medeiros.⁵

La clasificación de Ambler introducida en 1980, se basa en la estructura molecular de la β -lactamasa y su secuencia de aminoácidos. Reconoce cuatro tipos moleculares designados de la A a la D. Los tipos A,C y D poseen serina en sus grupos enzimáticos en la zona activa. Las β -Lactamasa de tipo B, tienen una o dos moléculas de zinc en su zona activa.⁵

La clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros se basa en los substratos que la β -Lactamasa hidroliza en la inhibición de su actividad por compuestos como el ácido clavulánico, EDTA y Aztreonam.⁵

Las mutaciones puntuales pueden alterar la afinidad por el sustrato específico y la susceptibilidad a los inhibidores cambiando el grupo al que esté asignada la enzima.

Así tenemos cuatro grupos:

- Grupo Uno: Cefalosporinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico.
- Grupo Dos: Penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas que son inhibidas por inhibidores como β -lactamasas como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.
- Grupo Tres: Metallo- β -lactamasas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes que son inhibidas por MEDTA y no por inhibidores relacionados estructuralmente a los β -lactámicos.
- Grupo Cuatro: Penicilinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico.⁵

Los mecanismos de resistencia bacteriana pueden ser: producción de B-lactamasas, modificación de la proteína fijadora de penicilinasas (PBP por sus siglas en inglés), alteraciones en la permeabilidad o la producción de bombas de expulsión. Estas características bacterianas se dan gracias al intercambio de material genético entre las poblaciones bacterianas, este le permite a las bacterias intercambiar características fenotípicas que permiten la aparición de cepas bacterianas nuevas, pudiendo resultar ventajosas si el ADN adquirido codifica resistencia a los antibióticos.⁶

El mecanismo más importante por el cual las bacterias Gram-negativas hacen resistencia es la inactivación por β -lactamasas, las cuales son enzimas que hidrolizan irreversiblemente el enlace amida del núcleo β -lactámico de los antibióticos β -lactámicos, transformándolos en compuestos inactivos incapaces de ejercer su acción antibiótica.⁵⁻⁶

La mayoría de las β -lactamasas inactivan ya sea a penicilinas o a cefalosporinas, pero algunas son capaces de inactivar ambos tipos de antibióticos. Las enzimas que hidrolizan penicilina se llaman penicilinasas, las que hidrolizan cefalosporinas reciben el nombre de cefalosporinasas y las enzimas que hidrolizan ambos tipos de β -lactámicos se conocen como β -lactamasas de espectro extendido.⁵⁻⁶

1.2 Epidemiología.

Europa fue el lugar donde se reportaron los primeros casos de bacterias β -lactamasas de espectro extendido, iniciando en Alemania e Inglaterra y posteriormente en Francia en donde, en 1986 se documentaron 54 pacientes en tres terapias de cuidados intensivos. Así la proliferación de β -lactamasas de espectro extendido aumentó dramáticamente, pues ya para el año de 1990 del 25 al 35% de las infecciones *Klebsiella pneumoniae* presentaba resistencia de espectro extendido, pero en esa misma década se reportaron en las unidades de cuidados intensivos europeas prevalencias de *Klebsiella pneumoniae* β -lactamasa de espectro extendido desde el 3% en Suecia hasta el 34% en Portugal. Mientras que en Norteamérica los primeros reportes de BLEE ocurrieron en Estados Unidos en 1988. Posteriormente Moland y colaboradores lograron aislar bacterias β -lactamasas de espectro extendido en el 75% de 24 centros médicos en Estados Unidos.^{1,2}

La Asociación Nacional de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos reportó de Enero de 1998 a Junio del 2002 un 6.1% de *Klebsiella Pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación en cultivos realizados en unidades de cuidados intensivos, contrastando con el 5.5% de resistencias bacterianas en pacientes hospitalizados fuera de la terapia intensiva. Pero lo que destacó más del estudio es que en los cultivos de pacientes manejados de manera ambulatoria sólo se reportó un 1.8% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación.^{1,6}

En Estados Unidos se demostró un incremento gradual a las resistencias a imipenem del 4.3% desde el 2004 al 2010 de *Klebsiella pneumoniae*.^{1,5}

En reportes producidos del año 2000 al 2012 en Asia, se ha logrado documentar la resistencia de entero-bacterias mostrando un incremento en la prevalencia, esto visto en

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

un meta-análisis llevado a cabo en 49 países asiáticos en donde la prevalencia mostró tasas de resistencia del 0.6% a imipenem y a 0.9% a meropenem. Este meta-análisis mostró que las tasas de resistencia a carbapenémicos era mayor en especies como *Serratia spp.* (1.8%), *Proteus spp.* (1.6%), *Klebsiella spp.* (0.8%) *E. coli* (0.2%).^{1,5}

En América Latina los primeros reportes de infecciones asociadas a BLEE se dieron entre 1988-1989 en Chile y Argentina; siendo las terapias intensivas en estos países los lugares donde se reportaron las prevalencias más altas (30-60%).^{1,7}

La preocupación por las infecciones nosocomiales asociadas a bacterias β -lactamasas de espectro extendido llevó al desarrollo de una verdadera disciplina en la epidemiología hospitalaria en las últimas tres décadas y la creación de programas de control nosocomiales, por ejemplo, el proyecto SENIC (Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control Project) donde se logró una disminución del 32% en estas infecciones en Estados Unidos, contrastando con el panorama en América Latina, donde sólo el 5% de los hospitales tienen comités con programas regulares de control.^{7,8}

En México, el Dr. Ponce de León es el pionero en esta disciplina de estudio, y actualmente contamos con un programa nacional de vigilancia denominado Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). En los países desarrollados las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) asociadas a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE (+)) se cuenta con una incidencia de 5 a 10 casos por cada 100 ingresos hospitalarios, tan sólo en el año de 1986 le representaron un gasto de 2.5 billones de dólares, el cual ascendió a 4.5 billones en el año de 1992. En estudios realizados por el Dr. Ponce de León y colaboradores se encuentra una frecuencia de IAAS en general es del 10-15% en hospitales de segundo y tercer nivel, y las tasas de mortalidad en México, asociadas a enfermedades nosocomiales están alrededor del 5%, si se toman en cuenta las muertes por IAAS reportadas a la RHOVE. El costo de las enfermedades nosocomiales pediátricas asciende a 19.4 millones de dólares es en esta población pediátrica en donde se estima que se presentan 120 brotes por cada 10,000 egresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales.^{1,7,8}

En México, durante las últimas décadas, las bacterias Gram-negativas como *la Klebsiella Spp*, *Enterobacter spp* y *Pseudomona spp* se encuentran entre las causas más comunes

de enfermedades nosocomiales. En México Silva y colaboradores han sido los pioneros en el análisis de la resistencia bacteriana, logrando descubrir la presencia de *E. Coli*, *K. Pneumoniae* y entero-bacter spp, resistentes a cefalosporinas de espectro extendido predominando las β -lactamasas de espectro extendido de tipo SHV particularmente SHV-5 y posteriormente describieron una β -lactamasa de espectro extendido denominada TLA-1 que hasta el momento sólo ha sido descrita en México (en la unidad de cuidados intensivos, del hospital IMSS en Durango).⁷

Según el programa de resistencia antimicrobiana SENTRY es en América Latina donde se reportan las tasas más altas de *Klebsiella pneumoniae* Productora de β -lactamasas de espectro extendido con un 45% seguido por Asia en un 25%, Europa con 23%, EUA 8% y Canadá en 5%. En México, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación sobrepasan el 45% en los datos obtenidos en el año 2001, proporcionados por la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Microbiana coordinada por los doctores Sifuentes, Tinoco y Dónis.^{6,8}

Pavón y Romero revisaron los cultivos de 87 cepas de entero bacterias aisladas de casos de infecciones nosocomiales en varios hospitales del sector público de la ciudad de Toluca donde se reportó *Klebsiella pneumoniae* en el 37%, *E. coli* en el 33%, *C. freundii* 9%, *E. cloacae* 8%, *S. Marcenscens* 5%, y otras entero bacterias 8%. De todas éstas, el 25% productoras β -lactamasas de espectro extendido, el 12% de éstas correspondía a *Klebsiella pneumoniae* y el 5% a *E.coli*.^{7,8}

El estudio más actual sobre las resistencias bacterianas específicamente hablando de infecciones intra-abdominales y urinarias es el estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) observo el comportamiento de las resistencias bacterianas alrededor del mundo especificando como se comportaban estas por regiones geográficas a lo largo de diez años, se describe que en las infecciones intra-abdominales y urinarias la *E. coli* es la bacteria más frecuentemente aislada, con 47.8% y 44.3% respectivamente, Reportando que hasta el 10% de las infecciones por *E. coli* eran productoras de BLEE en américa latina, a diferencia de la *Klebsiella pneumoniae* que se presentó como productora de BLEE en un 14% de los casos reportados. En este estudio también se destaca que el aislamiento por especies productoras de BLEE era menor en pacientes con infecciones documentadas con menos de 48 horas de estancia hospitalaria

en comparación con aquellos pacientes que presentaban más de 48 horas de estancia hospitalaria (5 vs 13%).⁹

1.3 Factores de riesgo para la colonización por bacterias β -lactamasas de espectro extendido.

Se acepta que los pacientes con alto riesgo de desarrollar infecciones con β -lactamasas de espectro extendido, son pacientes gravemente enfermos, pacientes con estancias hospitalarias prolongadas y quienes cuentan con dispositivos médicos invasivos como son las urinarias, tubos endotraqueales por tiempos prolongados, otros factores de riesgo encontrados en estudios individuales, incluyen la presencia de tubos naso gástricos, tubos de gastrostomía o yeyunostomía, líneas arteriales, nutrición parenteral, cirugía reciente, hemodiálisis, úlceras por presión, pobres estados nutricionales, el antecedente de haber recibido antibióticos como cefalosporinas de tercera generación, quinolonas, TMP/SMX, amino glucósidos y metronidazol, y al parecer el uso de antibióticos β -lactámicos asociados a inhibidores β -lactamasas, penicilinas o carbapenémicos no está asociado a infecciones de bacterias Gram-negativas.²

También hay evidencia de que en los asilos de adultos mayores son la puerta de entrada para bacterias β -lactamasas de espectro extendido a hospitales señalando un estudio de estancias geriátricas en Chicago el 46% de los residentes sólo estaban colonizados por bacterias β -lactamasas de espectro extendido (todos con *E.coli*) en este estudio se detectó el uso de antibióticos en el 38% de los adultos mayores en el último mes. Otros factores encontrados en la población geriátrica de los asilos, eran las úlceras por decúbito y las ondas vesicales, como factores de riesgo para la colonización de bacterias β -lactamasas de espectro extendido.^{2,3}

Respecto al sexo y a la edad no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los estudios analizados como lo demuestra Tumbarello et al en Italia en el 2006, Kuster en el 2010 en suiza, Kang 2010 en Seul e Inns et al en Reino Unido.¹⁰⁻¹³

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Kuster en 2010 en su estudio de casos y controles, logró identificar la ventilación mecánica prolongada (por más de 14 días) como factor de riesgo para la aparición de infecciones asociadas a la ventilación mecánica asociada a producción de BLEE OR 6.27 (IC 1.33-7.68, p 0.017); sin embargo otros dispositivos invasivos como las sondas vesicales o accesos centrales no mostraron un aumento en el riesgo significativo, dentro de la comorbilidad tampoco identifico asociación de producción de BLEE en función a : días de estancia hospitalaria, antecedente de hospitalización 30 días previos, Enfermedad renal crónica, Diabetes mellitus tipo 2, infección por VIH.¹¹

Para el análisis de las comorbilidades se han realizado estudios de casos y controles alrededor del mundo, con resultados que contrastan en función de las variables analizadas; por ejemplo Kuster et al en 2010 realizó su estudio de casos y controles en Suiza. en donde comparo 58 casos productores de BLEE contra 116 casos no productores de BLEE, se estudiaron comorbilidades como diabetes mellitus, insuficiencia renal, cáncer, hemodiálisis y anomalías del tracto urinario en ninguna de las variables se identificó significancia estadística¹¹; Por otro lado Briongos et al en 2012 en su estudio de casos y controles reportó que la diabetes mellitus como variable sí presentó aumento en el riesgo de Infecciones urinarias por bacterias Gram negativas productoras de BLEE con significancia estadística (36.1% casos vs. 22.3% controles , p= 0.032), se identifica aumento en la producción de BLEE en poblaciones con malignidad, falla renal crónica y hospitalización previa sin presentar significancia estadística.¹⁴

En el análisis de la antibioterapia previa como factor de riesgo para desarrollar una infección productora de BLEE se cuenta con numerosos estudios de casos y controles y estudios de cohorte, dentro de los estudios más significativos tenemos los realizados por *Kuster et al* en 2010, en un hospital de tercer nivel de atención en Suiza, donde se analizó el número de esquemas de antibióticos recibido en el último año previo a la infección nosocomial por BGN, se logró identificar que en el subgrupo de pacientes con bacterias no productoras de B-lactamasa (BLEE (-)) tenían el antecedente de: recibir uno o ningún esquema antibiótico previamente en el 71.6% (p < 0.001) y solo el 19.8% recibió 3 o más esquemas de antibiótico (p 0.004); sin embargo lo que llamó la atención más en este estudio es que al analizar la población de pacientes con BGN BLEE(+) el 43.1% de estos pacientes había recibido uno o ningún esquema de antibiótico previamente (p

<0.001) y el 41.4% recibió más de 3 esquemas previos a la infección (p 0.004), por lo que se tiene que revisar detalladamente que esquemas de antibióticos se asocian de mayor manera a la aparición de BLEE. ¹¹ Otros estudios que también demuestran esta asociación son los establecidos por Lautenbach 2001, Nasa en 2011 y Jimenez en 2014.^{15-17.}

1.4 Análisis de la mortalidad de infecciones asociadas a producción de Betalactamasas.

En el estudio de la mortalidad asociada a la producción de BLEE Schwaber et al es uno de los autores que más aportaciones ha realizado, en su meta-análisis realizado en el 2007 en Tel Aviv Identificó un aumento en la mortalidad cruda de las infecciones producidas por BLEE con un RR 1.85 (IC 95% 1.39-2.47 p <0.001), el mismo autor señala que es el retraso en el inicio de tratamiento efectivo lo que propicia este fenómeno de aumento en la mortalidad.² Contrastando notablemente con lo reportado en otros estudios de casos y controles principalmente, en donde el aumento en la mortalidad no fue estadísticamente significativo, como lo Reporta Kang en 2004, Gürntke 2011, Nasa 2011 y Briongos 2012 ; para concluir Schwaber hace énfasis en que existen múltiples variables que intervienen para impactar directamente en la mortalidad y que deben analizarse los diferentes subgrupos de pacientes e inclusive por tipo de agente causal de la infección nosocomial.^{2,12,14,16,18.}

Un ejemplo de estas variables estudiadas es la población de pacientes con neoplasias hematológicas, los cuales fueron estudiadas por Kang en 2011, en el estudio KONSID llevado a cabo en 18 hospitales de tercer nivel en Corea del Sur, en donde logro identificar que la mortalidad a 30 días era mayor entre pacientes que tenían un infección asociada a la atención en la salud por Bacterias Gram negativas productoras de BLEE que las no productoras de BLEE 44.8% vs 14.2% (p <0.001).¹⁹

Otra variable estudiada fue la mortalidad entre diferentes bacterias Gram negativas, como ejemplo se pone el trabajo de Leistner de 2014, el cual fue un estudio de Cohorte llevado a cabo del 2008-2011, estudiaron 1851 pacientes con infecciones por *Klebsiella pneumoniae* (352 pacientes de los cuales 66 eran productoras de BLEE) y *E. coli* (1499

pacientes de los cuales 178 eran BLEE); Se obtuvieron varias conclusiones al analizar la mortalidad entre las dos bacterias: 1) La mortalidad general entre *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* era mayor en la primera que en la segunda (25 vs 18.5%, $p = 0.006$). 2) al analizar el subgrupo productor de BLEE entre estas bacterias no se identificó diferencia en la mortalidad (24.2% vs 25.35, $P 0.99$), 3) Y analizando el subgrupo no productor de BLEE si encontramos un aumento en la mortalidad por *K. pneumoniae* vs *E.coli* (25.2% vs 17.6%, $p 0.005$), 4) el mismo autor determino el promedio de días de estancia hospitalaria y los costos atribuidos a cada tipo de agente causal eran mayor en las infecciones por *K. pneumoniae* que los originados por *E. coli*; días de estancia (27 vs 16 días, $p <0.001$), Costo total de la estancia hospitalaria (\$18,196 vs \$9,406, $p <0.001$).²⁰

1.5 Diagnóstico Microbiológico.

Es importante describir los diferentes métodos de diagnóstico microbiológico que existen en la actualidad, puesto que son los aislamientos bacterianos parte fundamental en el diagnóstico de las IAAS.²⁻⁵

Los métodos de diagnóstico recomendados por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) para detección de bacterias β -lactamasa de espectro extendido son:

- a) Método de difusión de disco; se basa en la producción de zonas específicas de inhibición de crecimiento bacteriano, alrededor de un disco impregnado con antibiótico como: ceftazidima, cefpodoxime, aztreonam, cefotaxima y ceftriaxona. El uso de más de uno de estos agentes mejora la sensibilidad de detección de este método. Si cualquiera de los diámetros de zona de inhibición nos indica sospecha de bacterias Gram-negativas de β -lactamasas de espectro extendido, debemos de confirmar mediante un examen fenotípico para asegurar el diagnóstico. El CLSI determina los puntos de corte para determinar las sensibilidades o resistencias de determinada bacteria.
- b) Monitoreo mediante el test de dilución antimicrobiana; El CLSI ha propuesto este método para la búsqueda de *Klebsiella* y *E. coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido, mediante el uso de Ceftazidima, Aztreonam, Cefotaxima o

Ceftriaxona pueden ser usados a una concentración de 1 mcg/ml así un crecimiento bacteriano con estas concentraciones de antibiótico nos hace sospechar la presencia de bacterias β -lactamasa de espectro extendido y nos indica la necesidad de contar con un test confirmatorio fenotípico.²⁻⁵

- c) Prueba confirmatoria fenotípica; utiliza discos a base de cefalosporina (cefotaxima o ceftazidima (30 mcg) con o sin clavulanato (10 mcg)) para determinar la presencia de *Klebsiella* y *E. coli*, productoras de bacterias β -lactamasas de espectro extendido. El CLSI recomienda que este estudio sea realizado en Agar Mueller-Hinton, así, si encontramos una diferencia mayor o igual a 5 milímetros en los aros de inhibición, entre el disco de cefalosporina y el disco de cefalosporina/clavulanato, será confirmatorio del tipo de producción de β -lactamasas de espectro extendido.
- d) Micro-dilución en caldo; esta prueba confirmatoria fenotípica usa ceftazidima (0.25-128 mcg/ml), ceftazidima más ácido clavulánico (0.25/4 a 128/4 mcg/ml), cefotaxima (0.25 a 64 mcg/ml) y cefotaxima/ácido clavulánico (0.25/4 a 64/4 mcg/ml) haciendo énfasis en que ambas cefalosporinas deben ser usadas. La confirmación fenotípica es considerada cuando hay una disminución en las diluciones para determinar la concentración mínima inhibitoria (MIC) en las muestras que contenían las cefalosporinas y el ácido clavulánico en relación a las que sólo tenían la cefalosporina.²
- e) Existen otros métodos que consisten en Agar suplementado con clavulanato y que nos permite ver las zonas de inhibición al utilizar diferentes discos antibióticos y comparar el cultivo con estos mismos discos en agares no suplementados, así al contar con una zona de inhibición mayor o igual a 10 milímetros entre los dos discos, es considerada la presencia de una bacteria productora de β -lactamasas de espectro extendido.²⁻⁵

1.6 Panorama general de las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.

Como se ha descrito previamente, las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido tendrán pobre respuesta a las cefalosporinas de tercera generación directamente proporcional al tamaño de las concentraciones mínimas inhibitorias que presenten.⁷

Hay algunos reportes con el uso de cefamicinas(cefoxitina y cefamicina) para el tratamiento de bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido, sin embargo, se han reportado mutaciones resistentes a la porina con el uso de estos antibiótico y más allá de la buena actividad *in vitro* que puedan tener estos agentes, no se recomiendan tratamientos de primera línea en infecciones por bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. La experiencia clínica con el uso de β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido lo ha dejado como tratamiento de segunda línea para infecciones de tracto-urinario originado por bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.

Se recomienda el uso de carbapenémicos como terapia de elección en los casos de bacteremia, neumonía nosocomial, infecciones intra-abdominales y meningitis, recomendando el meropenem para las meningitis y en imipenem para el resto de las entidades ya mencionadas.⁷

1.7 Antecedentes históricos

Los primeros casos de bacterias Gram negativas productoras de Beta lactamasas de espectro extendido se documentaron en Europa entre 1983-1986; así en la década de los 90 en las diversas terapias intensivas de Europa se mostraron tasas de bacterias Gram negativas productoras de BLEE que fueron del 3% en Suecia al 34% en Portugal.^{3,7}

En el continente americano la historia no fue diferente, primero en Estados Unidos de América 1988 se aislaron resistencias bacterianas en el 75% de los principales 24

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

centros hospitalarios, se crearon en ese país asociaciones como : La Asociación Nacional de Infecciones Nosocomiales reportó que era en las terapias intensivas de EUA en donde se presentaba con más frecuencia la resistencia en cultivos de pacientes hospitalizados que en los pacientes manejado extra hospitalariamente.¹

En América Latina en la década de los 90 sólo el 5% de los hospitales contaban con comités y programas regulares de control de infecciones. Y posteriormente en todo el mundo se crearon programas de control nosocomiales, un ejemplo de estos es : El proyecto SENIC (Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control Project) el cual logró disminución del 32% en infecciones en EUA.¹

En México Ponce de León fue el pionero en hacer estudios epidemiológicos, sobre las resistencias bacterianas en las enterobacterias; después se creó la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica, quienes según sus datos arrojan una mortalidad aproximada al 5%.¹

El programa de resistencia antimicrobiana SENTRY reportó que en América Latina se tenía el mayor porcentaje de *Klebsiella pneumoniae* Productora de β -lactamasas de espectro extendido: América Latina 45%, Asia 25%, Europa 23%, EUA 8% y Canadá en 5%.²¹

En el estudio de Pavón y Romero publicado en México en el 2011 se reportó que el 25% de las bacterias Gram negativas eran productoras β -lactamasas de espectro extendido, el 12% de éstas correspondía a *Klebsiella pneumoniae* y el 5% a *E.coli*.⁸

2. JUSTIFICACIÓN

Son los altos costos (superiores a 4.5 billones de dólares), la mortalidad cercana al 5% y las altas tasas de aislamientos con bacterias Gram negativas productoras de BLEE quienes hacen de esta situación un problema de salud pública.¹

En México y América Latina se reportan tasas de bacterias Gram negativas productoras de BLEE del 25 al 45%.^{2,12,14}

Es de gran importancia identificar las variables que favorecen la mortalidad en el CHMH, para poder emitir recomendaciones que permitan disminuir las infecciones nosocomiales asociadas a bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.

El estudio es Factible pues contamos con bases de datos accesibles y fiables: libreta de cultivos microbiológicos, expediente físico y disponibilidad de personal.

Nuestro estudio presenta el inconveniente de que sólo identifica a pacientes con cultivo positivo, cabiendo la posibilidad de tener una infección nosocomial y a pesar de eso, contar con un cultivo reportado como negativo, y por otro lado, cabe la posibilidad de que no todos los pacientes que desarrollen una infección asociada a bacterias Gram-negativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido, se les hayan realizado los cultivos correspondientes.

2.1 Hipótesis

- Es la mortalidad en individuos con infecciones por bacterias Gram negativas productoras de Beta Lactamasas de espectro extendido mayor a la mortalidad en individuos infecciones por bacterias Gram negativas no productoras de Beta Lactamasas de espectro extendido en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Son los factores de riesgo reportados en la literatura mundial los mismos que en la población con infección nosocomial en el CHMH para la aparición de bacterias Gram negativas productoras de BLEE.

2.2 Preguntas De Investigación

¿Cuál es la mortalidad y los factores asociados a infecciones por bacterias Gram negativas productoras de Beta Lactamasas de espectro extendido en pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

¿Es mayor la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias BLEE que en pacientes con bacterias no BLEE?

2.3 Objetivos generales y específicos

Objetivo General

Determinar la mortalidad y los factores asociados a infecciones por bacterias Gram negativas productoras de BLEE en pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

Objetivos Específicos

1. Medir la letalidad de las infecciones asociadas a la atención el a salud originada por BGN BLEE (+).
2. Determinar la letalidad de las infecciones asociadas a la atención el a salud originada por BGN BLEE (-).
3. Identificar cuales características socio-demográficas y antecedentes patológicos que aumentan el riesgo de muerte en pacientes con infecciones nosocomiales por BGN BLEE (+).
4. Determinar la frecuencia en la que se administró antibióticos de manera previa a la infección asociada a la atención de la salud en pacientes con infecciones por BGN BLEE (+).
5. Determinar si el uso de antibióticos previos a la infección asociada a la atención de la salud en pacientes con infecciones por BGN BLEE (+) aumenta el riesgo de muerte.
6. Analizar si el riesgo de muerte se incrementa en función del sitio de infección asociada a la atención de la salud en pacientes por infecciones por BGN BLEE(+).

7. Determinar si el uso de dispositivos invasivos (sondas, catéteres, etc) entre pacientes con infecciones por bacterias Gram negativas productoras de BLEE impacta en la mortalidad.
8. Conocer las alteraciones en el hemograma entre pacientes que fallecieron y los que no lo hicieron al presentar infecciones por BGN productoras de BLEE.
9. Comparar los días de estancia hospitalaria transcurridos al momento del diagnóstico, entre pacientes que fallecieron y los que no lo hicieron cuando cursaron con infección por BGN BLEE(+)
10. Comparar los días de estancia hospitalaria transcurridos al momento del egreso, entre pacientes que fallecieron y los que no lo hicieron cuando cursaron con infección por BGN BLEE(+),
11. Determinar si las complicaciones orgánicas asociadas incrementan el riesgo de muerte por infecciones por BGN BLEE(+).
12. Identificar las principales bacterias aisladas y su relación con la mortalidad asociada a BGN BLEE(+).

3. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, Analítico, Descriptivo, Transversal, Retrospectivo, Comparativo de Causa a Efecto, De Casos y Controles, en donde se cuenta con la participación de los servicios de Epidemiología, Infectología, Medicina Interna y Archivo clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo; para fines del desarrollo del presente no prevemos inversión económica, solamente capital humano.

Se intenta identificar la mortalidad y los factores asociados entre las IAAS originadas por BGN productoras o no de BLEE en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo del 01/03/2013 al 31 /12/2014.

3.1 *Ámbito de estudio*

Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

3.2 Sujetos de estudio

Pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que cuenten con infección asociada a la atención en la salud (IAAS) y cultivos positivos para bacterias Gram negativas ya sea tanto productoras como no productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) y que además cuenten con expediente clínico en esta institución, en el periodo de estudio comprendido.

3.3 Calculo de La Muestra

Muestreo no probabilístico por conveniencia de casos que cumplan criterios de inclusión.

3.4 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 16 años, pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que cuenten con los dos siguientes requisitos:

Infección asociada a la atención en la salud (IAAS) documentada con cultivos positivos para bacterias Gram negativas productoras o no de BLEE reportados en las libretas de control del Departamento de Epidemiología Hospitalaria en el periodo del 1 de marzo del 2013 al 31 diciembre del 2015.

Contar con expediente clínico en físico, de donde se obtendrá la información requerida para identificar las variables requeridas para el estudio.

3.5 Criterios de exclusión

Se excluirán a todos aquellos pacientes que no cuenten con reporte de laboratorio.

Además no se incluirán a los pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

Se eliminaron del estudio los cultivos de pacientes que ya contaban con un cultivo previo del mismo sitio anatómico y que dicho cultivo estuvo asociado a la IAAS registrada para evitar duplicidad de datos en el análisis.

3.6 Método de selección de la muestra

La población de casos y controles seleccionados, fueron todos aquellos pacientes enlistados en la libreta de registro de casos de IAAS en el departamento de Epidemiología hospitalaria del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, lugar en donde se reportan la totalidad de las infecciones nosocomiales, identificándolos por el tipo de infección y agente causal, en donde se seleccionaran los pacientes con infecciones nosocomiales producidas por bacterias Gram negativas, productoras de Beta-Lactamasa de espectro extendido, se identificarán los nombres y los números de expedientes, posteriormente se revisaron estos últimos en búsqueda de las variables a estudiar, vaciando los datos en la hoja recolectora y en la hoja de captura de datos de Microsoft Excel versión 2013.

3.7 Definición De Variables

Tabla 1. Definición De Variables

Variable	Unidad de medición	Relación causal	Escala	Estadística
Bacteria productora de BLEE	Presente/ ausente	Dependiente	Cualitativa nominal	porcentaje, X2
EDAD	AÑOS	Independiente	Cuantitativa discreta	Media, DS, mínimo, máximo , t student
Defunción	Presente/ ausente	Dependiente	Cualitativa nominal	porcentaje, X2
Genero	femenino / masculino	Independiente	Cualitativa nominal	porcentaje, X2
Diabetes mellitus	Presente/ ausente	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Hipertensión arterial sistémica	Presente/ ausente	Independiente	Cualitativa binaria	porcentaje, X2

Neoplasia	Presente/ ausente	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Cirugía previa	Presente/ ausente	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Tipo de cirugía	Limpia, limpia-contaminada, contaminada , sucia	Independiente	Cualitativa nominal	porcentaje, X2
Antibioticoterapia previa	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Tipo de Antibiótico	Beta lactámicos, quinolonas, aminoglicosidos, cefalosporinas, carbapenemicos, teicoplanidas	Independiente	Cualitativa nominal	porcentaje, X2
Hospitalización previa (últimos 12 meses)	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Uso de esteroide durante la hospitalización	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Sitio de infección nosocomial	sangre , pulmón, urinario, hueso, SNC, gastrointestinal, tejidos blandos, otros	Independiente	cualitativa nominal	porcentaje, X2
Sitios múltiples de infección nosocomial	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2

<p>Tipo de infección asociada a la atención de la salud²²</p>	<p>bacteriemia primaria, bacteriemia secundaria, bacteriemia asociada a catéter, infección urinaria asociada con sonda, infección urinaria no asociada a sonda, infección de herida quirúrgica superficial, infección de herida quirúrgica profunda, infección órgano-espacio, neumonía asociada a ventilación mecánica, neumonía no asociada a ventilación mecánica, celulitis, encefalitis, meningitis, meningococcal, ventriculitis, diarrea nosocomial, artritis séptica, osteomielitis, otros</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>porcentaje, X2</p>
<p>Dispositivos invasivos</p>	<p>arteriales, venosos, aéreos, urinarios, sistema nervioso central, gastrointestinales intra-peritoneales</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>porcentaje, X2</p>

Duración de los dispositivos invasivos	Días	Independiente	cualitativa discreta	Media, DS, mínimo, máximo , t student
Tipo de Cultivos obtenidos	Hemocultivo central, hemocultivo periférico, ETM//LBA, Orina, LCR, Ascitis, Pleural, Articular, Biopsia, Otro.	Independiente	Cualitativa nominal	porcentaje, X2
Múltiples cultivos	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Días de estancia hospitalaria al diagnóstico de la infección nosocomial	Días	Independiente	Cuantitativa discreta	Media, DS, mínimo, máximo , t student
Días de estancia hospitalaria al egreso	Días	Independiente	Cuantitativa discreta	Media, DS, mínimo, máximo , t student
Complicaciones hospitalarias	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Tipo de complicaciones hospitalarias	Sepsis, Falla orgánica múltiple, Lesión Renal Aguda, Hemorragia, Cardiovascular	Independiente	Cualitativa nominal	porcentaje, X2
Defunción hospitalaria	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2
Fue la infección la causa de la defunción	SI / NO	Independiente	cualitativa binaria	porcentaje, X2

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevaron a cabo los siguientes pasos para la ejecución del proyecto de tesis:

Presentación del proyecto de tesis en el departamento de medicina interna en el mes de Agosto del año 2015.

La búsqueda de casos y controles se llevó a cabo de manera primaria en las libretas de epidemiología, en donde se disponen de los datos de todos los pacientes con IAAS de diciembre del 2013 al 31 de diciembre del 2015.

En esta libreta se dispone de las infecciones nosocomiales asociadas a diferentes tipos de microorganismos, sin embargo, se seleccionaran solamente los reportes de pacientes con infecciones por bacterias Gram negativas productoras de BLEE.

Se identificaron los nombres y los números de expedientes de pacientes seleccionados, se realizara la búsqueda de los expedientes físicos, se revisara expediente por expediente, en búsqueda de todas y cada una de las variables a estudiar.

En caso de que la variable a estudiar no estuviera plasmada en las notas del expediente físico, se considerara a la variable como variable no especificada, y para fines del estudio solo se consideraron la variable si es reportada como presente o no presente en notas médicas, para fines estadísticos sólo se tomaran en cuenta las primeras.

Al realizar la captura en la hoja de datos de una variable no especificada se reportara en campo como NE, de tal manera que solo se contabilizaran las variables que estén reportadas como presentes o no presentes.

Los datos se reportaron en la hoja de recolección de datos, con un sistema de paloteo e introducción de datos según la variable específica.

Los resultados de la recolección se presentaran de manera periódica ante el servicio de medicina interna a manera de avances, y los resultados finales se presentaran en febrero del 2017 en el auditorio del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

4.1 Procesamiento de la información

Los datos capturados en la base de datos de Excel fueron capturados de manera periódica, dicha base de datos está configurada de manera que permita el fácil vaciamiento de los datos, interpretación y análisis subsecuente.

La presencia de las variables dicotómicas será representada de la siguiente manera según sea el caso:

Género: Masculino: 2, femenino 1.

Variables dicotómicas: Ausente: 2, Presente 1,

Con el uso de los filtros de la tabla de Excel, nos permitirá sumar y analizar la información en el software ya comentados SPSS versión 23 y OpenEpi a conveniencia del estudio, dejando abierta la posibilidad de otro software de estadística.

La mayoría de las variables independientes cualitativas serán analizadas con la prueba de la chi cuadrada. Mientras que las variables cuantitativas se utilizarán media, desviación estándar (SD), mínimo, máximo, rango y t student con muestras apareadas.

4.2 Carta De Consentimiento Informado

Por el tipo de estudio, no se requiere consentimiento informado por el paciente, sin embargo se cuenta con la solicitud de autorización para la consulta de datos personales y expediente físico del director de la institución.

4.3 Recursos y logística

Los instrumentos que se utilizarán durante la ejecución del proyecto de tesis son:

- Hoja recolectora de datos (Anexa A en este documento)
- Excel 2010.
- Libreta de infecciones nosocomiales del servicio de Epidemiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Expedientes físicos del servicio de archivo clínico.
- Programa SPSS ver. 23 y el software OpenEpi.

Los recursos humanos necesarios para la realización del proyecto de tesis consiste en la participación de los servicios de:

- Epidemiología.
- Archivo clínico.
- Infectología.
- Laboratorio clínico.
- Medicina Interna.

Los recursos monetarios para la ejecución del proyecto de tesis, serán sustentados por el Médico residente que ejecuta el estudio, se proyecta que los gastos solo serán gastos de papelería emanada del proyecto, siendo específicos “Hoja Recolectora”.

4.3 Cronograma De Actividades

La ejecución del proyecto de tesis se realizara de manera escalonada de la siguiente manera:

- Presentación de la tesis 4 Agosto 2015.
- Revisión del protocolo de tesis por Médico asesor de tesis, Jefe departamental y comité de ética del Centenario hospital Miguel Hidalgo.
- Entrega de documento de Tesis el 30 / 10 /2015
- Búsqueda en libreta de infecciones nosocomiales del servicio de Epidemiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo agosto a diciembre 2015.
- Revisión de expedientes de Noviembre 2015 a Diciembre 2016.
- Fin del periodo de estudio 31 Diciembre 2015
- Análisis de los resultados noviembre 2016.
- Presentación de los resultados Febrero 2017 en Auditorio del CHMH.

5. RESULTADOS

La presente tesis de titulación se realizó con la participación del personal del servicio de Epidemiología, archivo clínico y profesores asesores. Durante el proceso de la investigación se evaluaron en el departamento de epidemiología las libretas de infecciones nosocomiales de los años 2013, 2014 y 2015, se tomaron registros de todas las IAAS por bacterias Gram negativas (BGN), se analizaron y reportaron los casos de manera individual, plasmando la información en la hoja recolectora de datos, además se complementó la información de la hoja recolectora con expediente clínico.

Un total de 11 casos reportados como infección asociada a la atención de la salud no contaban con la información mínima necesaria para poder ser incluidos en el estudio, por lo que fueron excluidos. Se revisó la información de 281 pacientes en sus correspondientes expedientes clínicos, los cuales originaron un total de 411 infecciones nosocomiales por BGN; de estos 411 eventos de infección asociada a la atención en la salud, 261 (63.6%) fueron originados por BGN BLEE (+) y 150 (36.4%) por BGN BLEE (-).

En el tabla 2 se muestran el número de eventos infecciosos por BGN BLEE (+) documentados, así como el número de pacientes que se vieron involucrados, desglosando cada uno de estos con base al género y en función de la defunción asociada a la infección nosocomial. Se observa una relación aproximada hombre/mujer de 2:1 aproximadamente en pacientes que presentaron infección por BGN BLEE (+), manteniendo esta proporción al analizar el subgrupo de pacientes que fallecieron.

Eventos y defunciones registrados en función al género.

Tabla 2. Eventos y defunciones registrados en función al género.

Eventos y defunciones registrados en función al género. Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)			
	Total	Mujeres	Hombres
Eventos n (%)	261	92 (35.25%)	169 (64.75%)
Pacientes n(%)	186	71 (38.2%)	115 (61.8%)
Defunciones (n)	41	15	26
Defunciones (%)	22.05%	36.60%	63.40%

Se describen a continuación los resultados de las preguntas de investigación planteadas, así como también cada una de los objetivos generales y específicos planteados en el orden en el que fueron planteados.

Preguntas de investigación

“¿Cuál es la mortalidad y los factores asociados a infecciones por bacterias Gram negativas productoras de Beta Lactamasas de espectro extendido en pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo?”

“¿Es mayor la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias BLEE que en pacientes con bacterias no BLEE?”

La mortalidad atribuida a infecciones asociadas a cuidados de la salud por BGN BLEE (+) es de 15.7%; y los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad entre la población con IAAS por BGN BLEE (+) fueron: diabetes mellitus, el antecedente de transfusión durante la hospitalización, hospitalización en los 12 meses previos, y el uso de esteroide durante su hospitalización; la descripción de estos resultados se proporcionan en el tabla 2.

Para dar respuesta a la segunda pregunta de investigación comparamos los datos registrados de infecciones nosocomiales por BGN BLEE (+) y BLEE (-); Encontrando una mortalidad atribuida a infecciones nosocomiales por BGN BLEE (-) de 14.6%; siendo esta discretamente menor a la mortalidad atribuida a IAAS por BGN BLEE (+) que fue de 15.7%.

Objetivos Específicos

La letalidad por infecciones asociadas a la atención en la salud originada por BGN BLEE (+) fue de 18.6%; mientras que la letalidad por infecciones asociadas a la atención el a salud originada por BGN BLEE (-) fue de 17.1%.

En relación al tercer objetivo, como se puede observar en el tabla 3, la asociación de la mortalidad por infecciones mostró un comportamiento diferenciado. El promedio de edad

entre ambas poblaciones (personas que fallecieron vs personas que no fallecieron) analizadas fueron de 51.58 años \pm 8.81 vs. 45.66 años \pm 3.69 respectivamente, mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En el análisis de las principales enfermedades patológicas no transmisibles tenemos a la hipertensión arterial sistémica como la enfermedad con mayor incidencia (28.5%), seguido de la diabetes mellitus (24.7 %) y el cáncer (14%). Se determinó la razón de momios para cada una de estas variables mencionadas, logrando identificar a la diabetes mellitus como la única variable que presentó un aumento del riesgo de muerte entre pacientes con infecciones por BGN BLEE (+) OR 2.12 (1.002 - 4.48; p 0.049). Se analizaron otros antecedentes personales de importancia como los antecedentes de transfusión sanguínea, antibiótico-terapia y el uso de esteroide durante su hospitalización, antecedentes de cirugías y hospitalizaciones en los 12 meses previos; se logró identificar el antecedente de transfusión en el 64% de los pacientes, hospitalización previa 52.1%, antibiótico-terapia en el 97.3% y antibióticoterapia previa en el 97.3%, cirugía previa 74.2%. En el análisis de la razón de momios de estas variables, encontramos que el antecedente de transfusión y de hospitalización en los 12 meses previos a la IAAS actúan como factores que incrementan la mortalidad atribuida a BGN productoras de BLEE (+), presentando OR 2.82 (1.22-6.55; p 0.01) y OR 2.73 (1.29-5.77; p 0.008) respectivamente; y es el uso de antibióticoterapia el único valor que disminuye el la mortalidad por BGN BLEE(+) OR 0.64 (IC95% 0.007-0.59; p 0.01). El antecedente de cirugía, cirugía múltiple, y grado de contaminación de la cirugía no juegan un papel importante como factores que impacten la mortalidad, como se muestra en el tabla 3.

Las infecciones más frecuentes asociadas a la atención de la salud fueron: neumonía asociada a la ventilación mecánica con 110 casos, seguidas de infección urinaria con sonda con 45 casos, como se muestra en el tabla 4. Sin embargo, ninguna de estas infecciones mostró asociación con la mortalidad.

Tabla 3. Variables asociadas a mortalidad

Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)				
	Todos	Defunción	No defunción	RM (IC 95%;p*)
Pacientes (n)	186	41	145	
Edad (años)	47.99	51.58 ± 8.81	45.66 ± 3.69	p < 0.001
Diabetes Mellitus	46 (24.7%)	15 (32.6%)	31 (67.4%)	2.12 (1.002-4.48;p 0.049)
Hipertensión Arterial	53 (28.5%)	13 (24.5%)	40 (75.5%)	1.28 (0.57-2.58;p 0.60)
Cáncer	26 (14%)	6 (23%)	20 (74%)	1.07 (0.39-2.87;p 0.89)
Transfusión	119 (64%)	33 (27.7%)	86 (72.3%)	2.82 (1.22-6.55;p 0.01)
Antibioticoterapia	181 (97.3%)	37 (20.5%)	144 (79.5%)	0.64 (0.007-0.59;p 0.01)
Hospitalización previa	97 (52.1%)	29 (29.9%)	68 (70.1%)	2.73 (1.29-5.77;p 0.008)
Esteroides	59 (31.7%)	15 (25.4%)	44 (75.6%)	1.32 (0.63-2.74;p 0.44)
Cirugía	138 (74.2%)	29 (21%)	109 (79%)	0.79 (0.36-1.72;p 0.56)
Qx. Múltiple	71 (38.2%)	16 (22.5%)	55 (77.5%)	0.51 (0.51-2.13;p 0.89)
GRADO CONTAMINACION				
Limpia	43 (23.1%)	8 (18.6%)	35 (81.4%)	0.8 (0.32-1.99; 0.64)
Limpia Contaminada	66 (35.5%)	13 (19.7%)	53 (80.3%)	0.85 (0.37-1.5;p 0.71)
Contaminada	29 (15.6%)	8 (27.6%)	21 (72.4%)	1.59 (0.62-4.1;p 0.33)

*RM: RAZÓN DE MOMIOS

Tabla 4. Frecuencia de cada una de las infecciones asociadas a la atención en la salud en función de la mortalidad

Frecuencia de cada una de las infecciones asociadas a la atención en la salud en función de la mortalidad				
Infección nosocomial	Defunciones	No defunciones	Total	RM (IC 95%; p *)
Bacteremia Primaria	1	7	8	
Bacteremia Secundaria	4	22	26	RM 0.87(0.28-2.68;p 0.81)
Bacteremia asoc. Catéter	2	17	19	RM 0.76 (0.09-6.35;p 0.8)
Infección urinaria CON sonda	5	40	45	RM 0.62(0.23-1.69;p 0.35)
Infección urinaria SIN sonda	0	5	5	
Infección Herida QX superficial	2	8	10	RM 1.35(0.27-6.64;p 0.35)
Infección Herida QX profunda	3	21	24	RM 0.78(0.21-2.63;p 0.32)
Infección órgano-espacio	2	5	7	RM 2.20(0.41-11.77;p 0.17)
Celulitis	0	4	4	
Meningitis	0	3	3	
Ventriculitis	0	2	2	
Neumonía asociada VM	20	81	101	OR 1.63 (0.83-3.19; p 0.14)
Neumonía NO asociada VM	0	3	3	
Osteomielitis	2	2	4	OR 5.58(0.76-40.86;p 0.09)
TOTAL	41	220	261	

Se identificaron los principales dispositivos invasivos presentes durante la estancia hospitalaria de cada paciente, encontrando al catéter venoso central como el dispositivo invasivo mayormente utilizado (234 de 261 pacientes), seguido de los dispositivos invasivos de la vía aérea (191 de 261 pacientes y los dispositivos enterales de alimentación (184 de 261 pacientes); sin embargo no hay asociación entre la presencia de estos y un aumento de la mortalidad como se observa en el tabla 5.

Tabla 5. Uso de los dispositivos y su relación con la mortalidad.

Uso de los dispositivos invasivos y su relación con la mortalidad.					
Tipo del dispositivo.	Número total de personas que usaron el dispositivo.	No defunción		RM	(IC 95%; p*)
		Defunciones <i>Pacientes n</i>	<i>Pacientes n</i>		
Catéter Venoso Central	234	38	196	1.55	0.44-5.41;p 0.49
Vía aérea y Vent. Mec.	191	31	160	1.62	0.53-2.51;p 0.70
Vesical	128	35	193	0.81	0.31-2.12;p0.67
Sonda Enteral	184	29	155	1.01	0.48-2.10;p0.97
Dispositivos de SNC	28	2	26	0.38	0.08-1.67;p0.20

Se compararon los promedios de hemoglobina y conteo leucocitario entre los pacientes que fallecieron y los que no lo hicieron, se observó mayor cuenta de leucocitos en los pacientes que fallecieron que en quienes no lo hicieron (p <0.001), sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la cifra de hemoglobina, tal como se observa en el tabla 6.

Comparación de las alteraciones

Tabla 6. Comparación de las alteraciones hematológicas en función a la mortalidad en Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)

Comparación de las alteraciones hematológicas en función a la mortalidad en Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)				
	Promedio	Defunción (41)	No defunción (220)	(p*)
Leucocitos (cel/ul)	12557.24	12686.44 ± 8.81	12533.05± 3.69	< 0.001
Hemoglobina (g/dl)	10.37	10.36 ± 8.81	10.38 ± 3.69	0.98

Al comparar los días de estancia transcurridos desde el momento del ingreso al momento del diagnóstico, se observó que los pacientes que fallecieron promediaron un mayor número de días transcurridos al momento de la infección que quienes no fallecieron (25.21 ± 8.81 días vs. 21.63 ± 3.69 días, $p 0.01$). Por otro lado, al comparar los días de estancia hospitalaria (tomando en cuenta del ingreso al egreso del paciente), esta fue mayor en el grupo de los pacientes que no fallecieron que en el grupo de pacientes que fallecieron (46.23 ± 3.69 días vs. 37.46 ± 8.81 días, $p <0.001$) como se observa en el tabla 7.

Tabla 7. Comparación de los días de estancia hospitalaria al diagnóstico y al egreso en Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)

Comparación de los días de estancia hospitalaria al diagnóstico y al egreso en Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)			
	Defunción (41)	No defunción (220)	(p*)
Días transcurridos al momento del diagnóstico	25.21 ± 8.81	21.63 ± 3.69	(p 0.01)
Días de estancia hospitalaria	37.46 ± 8.81	46.23 ± 3.69	(p<0.001)

Se determinó el número de pacientes que presentaron complicaciones asociadas a la infección por BGN BLEE (+) encontrando que la presencia de cualquier complicación aumenta el riesgo de muerte en este grupo de pacientes, siendo el choque séptico la complicación que incrementa la razón de momios de mayor manera OR 30.87 (IC95% 9.19-103.63; $p <0.001$) como se muestra en el tabla 8.

Tabla 8. Complicaciones y su relación con la mortalidad. Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)

Complicaciones y su relación con la mortalidad. Infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN BLEE(+)					
Tipo de complicación.	Número Total de complicaciones	No defunción		OR	(IC 95%; p*)
		Defunciones	Pacientes		
		<i>Pacientes n</i>	<i>Pacientes n</i>		
Cualquier complicación	118	39	79	34.83	8.18-147.99;p<0.001
Choque séptico	102	38	64	30.87	9.19-103.63;p<0.001
Falla orgánica múltiple	51	30	21	25.84	11.33-58.93;p<0.001
Lesión renal aguda	46	20	26	7.1	3.40-14.84;p<0.001
Hemorragia	18	10	8	8.54	3.13-23.31;p<0.001
Cardiovascular	15	7	8	5.45	1.85-16.01;p0.002

Las principales bacterias aisladas en infecciones por BGN BLEE (+), fueron por orden de frecuencia: *E.coli* (42.1%), *Pseudomonas auruginosa* (23.7%), *Klebsiella pneumoniae* (19.5%) y *Acinetobacter baumannii* (6.9%). Sin embargo, no se observó asociación con la mortalidad en función al tipo de bacteria aislada, como se demuestra en el tabla 9.

Tabla 9. Principales BGN BLEE (+) aisladas y su relación con la mortalidad en infecciones asociadas a la atención en la salud

Principales BGN BLEE(+) aisladas y su relación con la mortalidad en infecciones asociadas a la atención en la salud				
Infección nosocomial	Defunciones	No defunciones	Total	OR (IC95 ;p*)
<i>E. coli</i>	19 (17.3%)	91 (82.7%)	110	OR 1.22 (0.62-2.39;p 0.55)
<i>Pseudomonas auruginosa</i>	6 (9.7%)	56 (90.3%)	62	OR 0.50(0.20-1.25; p 0.13)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (13.75)	44 (86.25%)	51	OR 0.82(0.34-1.98;p 0.66)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (27.8%)	13 (72.2%)	18	OR 2.21(0.74-6.58;p 0.14)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (7.7%)	12 (92.3%)	13	OR 0.43(0.05-3.42;p 0.43)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (33.3%)	2 (66.6%)	3	
<i>Serratia marcescens</i>	1 (50%)	1 (50%)	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (100%)	0	1	
<i>Pseudomonas putida</i>	0	1 (100%)	1	
Total:	41 (15.7%)	220 (84.3%)	261	

DISCUSIÓN

En el presente estudio de tesis se describe y analiza el panorama epidemiológico y clínico local de las infecciones asociadas a la atención en la salud en nuestro hospital. Uno de los primeros resultados importantes es el porcentaje de eventos infecciosos asociados a producción de BLEE (63.6%), cuestión que contrasta notablemente con los resultados de Pavón y Romero en 2011, que observaron una frecuencia del 25% de infecciones por BGN BLEE (+). En el estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) se reportaron infecciones por BGN BLEE (+) que fueron entre el 10 y el 14%. Sin embargo, el estudio SMART solo determinó la frecuencia y porcentaje de infecciones intra-abdominales y urinarias dejando de lado las infecciones respiratorias, sobre todo las asociadas a la ventilación mecánica. Las posibles explicaciones al aumento en el porcentaje de infecciones por BGN BLEE (+) son: 1) Uso Indiscriminado de antibióticos de manera intra y extra hospitalaria derivado en muchas ocasiones por la falta de apego a los programas y normas que regulan la adquisición y manejo de los antibióticos. 2) La evolución natural de las especies bacterianas ha permitido que con el paso del tiempo se estén transmitiendo por medio de plásmidos información genética que le confiere mayor resistencia a los antibióticos utilizados. 3) Factores que promueven la susceptibilidad a infecciones por BGN BLEE (+) ya establecidos como lo son la gravedad del paciente, la comorbilidad, el uso cada vez mayor de dispositivos de ventilación mecánica, la convivencia en asilos, cuarteles, escuelas o hasta el mismo entorno; señalando importante que visitar zonas con altas prevalencias por infecciones BLEE (+) aumenta el riesgo primero de colonización bacteriana y posteriormente el riesgo de infección.^{7,9}

En lo que respecta al sexo y a la edad, en este estudio se observó una proporción aproximada hombre/mujer 2:1, en función con la edad observamos que la infección por BGN BLEE(+) presenta un promedio de edad mayor que la reportada en infecciones BLEE(-) sin embargo no se observó significancia estadística en concordancia con lo que se había reportado en la mayoría de los estudios analizados como lo demuestra Tumbarello et al en Italia en el 2006, Kuster en el 2010 en Suiza, Kang 2010 en Seul e Inns et al en Reino Unido.^{2,10,12,14,16.}

De manera general en México la mortalidad por infecciones asociadas a la atención en la salud en México es alrededor del 5%; sin embargo, la mortalidad observada por infecciones BLEE (+) en pacientes de nuestro hospital es de 15.7% y de 14.6% en pacientes con infecciones BLEE (-). En el presente estudio no se observó diferencia significativa alguna en la mortalidad entre los dos tipos de infecciones, en concordancia con algunos informes en la literatura mundial, como lo reportan Gürntke 2011, Nasa 2011, Briongos 2012 y Kang en 2014. Sin embargo, Schwaber en su meta análisis realizado en 2007 observó un aumento en la mortalidad cruda por infecciones producidas por BGN BLEE (+) RR 1.85 (IC 95% 1.39-2.47 p <0.001). El mismo autor señala que es el retraso en el tratamiento antibiótico lo que favoreció la mortalidad en ese Meta análisis. Las causas que se pueden asociar a este aumento de mortalidad de 5 a 15.7% son múltiples. Para abordar este aspecto proponemos realizar un análisis adicional de los diferentes subgrupos de pacientes dentro de la misma base de datos; como ya se demostró en el estudio KONSID en donde se observó un aumento de la mortalidad por BGN BLEE(+) en pacientes con neoplasias hematológicas.^{2,10, 11, 13.}

En el análisis de la comorbilidad se identificó a la diabetes mellitus como la única entidad clínica que presentó un aumento del riesgo de muerte entre pacientes con infecciones por BGN BLEE (+) OR 2.12 (1.002 - 4.48; p 0.049). Esta asociación es bien conocida; en general se acepta que el paciente con diabetes mellitus es más susceptible de padecer infecciones que el resto de la población. También es conocido que el número de infecciones no sólo son mayores, sino también más graves. La frecuencia y la gravedad de la infección se relacionan directamente con el control metabólico. Sin embargo, existen otros factores que favorecen el desarrollo de infecciones en los pacientes con diabetes como:

- a) La poli neuropatía diabética que condiciona una menor sensibilidad a pequeños traumatismos y quemaduras en los miembros inferiores facilitando la apertura de puertas de entrada a los microorganismos.
- b) El vaciado más lento de la vejiga urinaria por neuropatía autonómica favorece las infecciones urinarias.
- c) La arteriopatía diabética condiciona la isquemia de los tejidos periféricos por la ausencia, en algunas oportunidades, de flujo sanguíneo, entre otras.

- d) Alteraciones de la respuesta inmunológica: adherencia, fagocitosis, actividad bacteriana, quimiotaxis y liberación de citosinas.

Es importante señalar que en la mayoría de los estudios la presencia de diabetes mellitus no es un factor involucrado en la predisposición a infecciones por BGN BLEE (+) como lo demostró Kuster (2010) en su estudio de casos y controles.¹¹ Sin embargo hay autores como Briongos (2012) que reportan a la diabetes mellitus como una variable que sí aumenta el riesgo de presentar infecciones urinarias por BGN BLEE (+).¹⁴

En el análisis de otras variables asociadas a mortalidad se han estudiado algunos aspectos asociados a mayor mortalidad; por ejemplo, pacientes con neoplasias hematológicas la mortalidad a 30 días era mayor entre pacientes que tenían un infección asociada a la atención en la salud por BGN BLEE(+) que las BLEE(-) 44.8% vs 14.2% respectivamente ($p < 0.001$); en nuestro estudio solo se determinó la mortalidad atribuida a neoplasias en general (23%), por lo sería útil realizar estudios prospectivos en nuestra población de pacientes con enfermedades hematológicas por la alta frecuencia con la que es visto este tipo de patologías.¹⁹

En estudios de casos y controles se comenta que los antecedentes de transfusiones y hospitalizaciones previas favorecen la aparición de infecciones BGN BLEE (+), sin embargo, no se ha determinado su impacto en la mortalidad. También hacen falta informes sobre la asociación de la mortalidad que incluyan los periodos de ventana de exposición antibiótica y hospitalaria. De igual manera el mismo ocurre con el antecedente de uso de esteroide y de transfusiones previas, en donde se han reportado el antecedente de uso desde 6 a 3 meses previos a la infección, por lo que sería conveniente determinar la asociación de estas variables en estudios prospectivos en nuestra población. Este fenómeno de aumento de la mortalidad en los antecedentes previamente comentados puede tener varias explicaciones: En primer lugar las hospitalizaciones previas pueden favorecer la colonización bacteriana, en especial por cepas productoras de B-Lactamasas; en segundo lugar porque en la gran mayoría de estas hospitalizaciones se administran antibióticos, siendo en el mejor de los casos terapias dirigidas, pero en cierta medida se aplican sin estar en función de las recomendaciones del departamento de epidemiología, las cuales se realizan en función

de la flora y resistencias bacterianas que imperan en esa población; tercero, si bien existen estándares de calidad para la transfusión de hemoderivados, el riesgo de bacteriemias asociadas a transfusión de hemoderivados es bajo; lo que nos obliga a pensar que tal vez es el contexto del paciente que amerita transfusiones, lo que puede impactar en la mortalidad; en pocas palabras el síndrome anémico se asocia a hipoperfusión tisular y este a mayor mortalidad. Otro aspecto importante que aplica al menos en nuestro entorno radica en el hecho de que no se realiza vigilancia y seguimiento de las medidas de transporte, preparación y administración de los hemoderivados, pudiendo ser la fuente de contaminación del paciente. El último punto a resaltar se relaciona con el hecho de que el uso de esteroide se asocia a riesgo de infecciones por BGN BLEE (+), el estudio realizado no demostró asociación con la mortalidad al menos en el subgrupo de población estudiada.

En lo que respecta al uso de antibióticos los resultados aquí presentes son similares a los identificados por Schwaber (2007) en su Meta análisis, en donde observó que el uso de antibiótico durante la hospitalización, impacta favorablemente en la mortalidad, identificó que la terapia oportuna y adecuada al contexto infeccioso impacta notablemente en la mortalidad, y que el retraso en la implementación de esta desencadena resultados negativos; aterrizando esta información consideramos que el apego a los protocolos de infecciones nosocomiales pueden ser la piedra angular para aminorar las muertes por BGN BLEE(+), por lo que hubiera sido interesante analizar cada tipo de antibiótico por separado.²

El antecedente de cirugías previas es un factor de riesgo para adquirir una infección por BGN BLEE (+), en especial si se trata de cirugías múltiples, también depende del grado de contaminación de cirugía, sin embargo en el presente estudio de tesis, no se identificó asociación entre las variables mencionadas y la mortalidad, inclusive tampoco se encontró asociación con el grado de contaminación. Las razones para este fenómeno puede ser que la gran mayoría de los pacientes que se someten a cirugía, reciben antibiótico de manera profiláctica o de manera empírica, u en muchas ocasiones lo hace bajo las recomendaciones de las guías de práctica clínica de cada hospital.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Con respecto al uso de dispositivo invasivos lo que está demostrado desde hace 2 décadas, es que si influyen en la aparición de cepas productoras de BLEE(+), si bien al momento no existen meta análisis que nos demuestren el impacto de estos dispositivos en la mortalidad asociada a BLEE, si existen estudios de casos y controles que demuestran resultados muy variables aun entre poblaciones semejantes; por lo que se considera que pueden ser las medidas hospitalarias de vigilancia rutinaria de este tipo de dispositivos las que pudieran impactar en la mortalidad; consideramos que los resultados aquí mostrados puedan servir de punto de corte, para que en análisis prospectivos se determine el impacto que tuvieron estas medidas.

En el análisis de los días de estancia hospitalaria se observó que el grupo de pacientes con infección BLEE (+) que falleció tenía menor número de días de estancia hospitalaria que los pacientes que no fallecieron; la explicación que le damos a este hecho radica en que las complicaciones orgánicas presentadas en los pacientes que fallecieron fue mayor que en quienes no fallecieron (100% vs 35.9%).

Al promediar la cantidad de días que transcurrieron desde el ingreso al diagnóstico de la infección se observó que los pacientes que presentaron la defunción en ese internamiento acumulaban más días hospitalizados al diagnóstico que quienes no fallecieron (46.23 ± 3.69 días vs. 37.46 ± 8.81 días, $p < 0.001$), vale la pena realizar estudios prospectivos, en donde se intente dilucidar si el tipo de infección nosocomial o bacteriana influye directamente en los días de estancia. En especial ante los resultados mostrados por Leistner de 2014, quien observó que la infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE (+) tenían mayor número de DEIH, con respecto a los pacientes con infecciones por *E. coli* BLEE (+), y esta observación coincidió con el aumento de los gastos hospitalarios. En este mismo estudio Leistner observó que la mortalidad entre estas dos bacterias era similar, resultados similares se han identificado en los estudios.^{20,23,24}

Con los datos obtenidos en la presente tesis de investigación, se pueden sentar las bases para estudios prospectivos, además se deberán replantear las estrategias para el control de infecciones asociadas a la atención en la salud, como ya se realiza en el CHMH con

las clínicas de catéteres y de Ventilación mecánica, será importante medir el impacto que estas acciones tienen en el futuro.

CONCLUSIONES

La mortalidad por infecciones por BGN BLEE (+) en nuestro hospital es superior a la mortalidad esperada por infecciones asociada a la atención en la salud. Sin embargo la letalidad entre las infecciones por BGN BLEE (+) y BLEE (-) es similar. Se identificaron factores que incrementan el riesgo de muerte en pacientes con infecciones por BGN BLEE (+): Diabetes mellitus, antecedente transfusional, hospitalizaciones previas. Por otro lado se observó que el uso de antibióticos durante la hospitalización se asoció a una disminución en el riesgo de muerte por infecciones BLEE (+). Es importante comentar que en nuestro hospital dos de cada tres infecciones asociadas a la atención en la salud por BGN son productoras de BLEE. Además la Bacteria Gram Negativa (BGN) que muestra una mayor prevalencia en nuestro hospital es la *E.coli*, y más importante aún es que el 81% de estas son productoras de BLEE. La mortalidad en nuestro hospital no depende del tipo de bacteria o del sitio anatómico de la infección, más bien, es la comorbilidad del paciente la que parece jugar un papel fundamental en el desenlace del paciente.

GLOSARIO

Bacteriemia: es la presencia de bacterias en la sangre

B- lactamasas: enzima producida por algunas bacterias responsable de conferir resistencia bacteriana a la acción de ciertos fármacos, existen diferentes tipos de B-L actamasas, por ejemplo, cefalosporinasas y penicilinasas, etc.

Choque séptico: es un estado anormal grave del organismo en el cual existe hipotensión prolongada (generalmente dos horas o más), causada por una disminución de la perfusión tisular y el suministro de oxígeno como consecuencia de una infección y la sepsis que de ella resulta.

Defunción: La muerte es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.

Falla orgánica múltiple: También llamado síndrome de disfunción multiorgánica, es la presencia de alteraciones en la función de dos o más órganos en un paciente enfermo, que requiere de intervención clínica para lograr mantener la homeostasis.

Lesión renal aguda: se define como la disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas a días, sin exceder más de 3 meses.

Letalidad: es la proporción de personas que mueren por una enfermedad entre los afectados por la misma en un periodo y área determinados.

Mortalidad atribuida: se refiere a la proporción de personas con una característica particular que mueren respecto al total de personas que tienen esa característica.

Razón de momio: se define como la posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Sepsis: Desde el año 2015, se define como *una disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección*. Con fines de operatividad clínica puede ser definida como un aumento de dos puntos o más en el sistema de medición SOFA (*Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment* o Evaluación Secuencial de la Insuficiencia Orgánica —relacionada con la sepsis—).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponce de León RS, Rangel F. Infections control in developing countries. Bennett J, Brachman P, eds. Hospital Infections. Philadelphia: Lippincott Raven 1998:291-295.
2. Schwaber M, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum b-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 60, 913–920.
3. Paterson D. Extended-Spectrum B-lactamases: A clinical update. Clinical microbiology reviews, Oct. 2005, p. 657–686.
4. Ghuysen J et al. (1994) bacterial cell wall, elsevier. Bacterial Cell Wall, Volume 27, 1st Edition. p 24-26.
5. Moises M. Betalactamasas de espectro extendido. Revista cubana de medicina, 2013,52(4):272-280.
6. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27(2):116–129.
7. Alpuche, C. Daza C. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos, Enf Infecc y Micro. (2002) Vol. 22, Núm. 4: 192-199.

8. Pavón R. Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial, CIENCIA ergo sum , 2011 18(2),64-170.
9. Rossi F, Baquero F, Hsueh P-R, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). J Antimicrob Chemother. 2006;58:205–10.
10. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M , Citton R, et al. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome. Antimicrob Agents Chemother; 2006 50(2): 498–504.
11. Kuster S, Hasse B, Huebner V, Bansal V, et al. Risks Factors for Infections with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care University Hospital in Switzerland. Infection. 2010; 38 (1): 33–40.
12. Kang C, Kim S, Kim D, et al. Risk Factors for and Clinical Outcomes of Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. Infection Control And Hospital Epidemiology 2004; 25(10): 860-867.
13. Inns T, Millership S, Teare L, Rice R , et al . Service evaluation of selected risk factors for extended-spectrum β -lactamase *Escherichia coli* urinary tract infections: a case-control study. Journal of Hospital Infection, 2014, 88:116-119.
14. Briongos L, Gómez L , Bachiller P, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. Int J Clin Pract, September 2012, 66, 9, 891–896.

15. Lautenbach E, Patel B , Bilker W ,et al. Extended-Spectrum b-Lactamase–Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2001;32:1162–71.
16. Nasa P, Juneja D, Singh O, et al. An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infection in critical care unit: Incidence, risk factors and its impact on outcome. *European Journal of Internal Medicine* 2012 (23): 192–195.
17. Jiménez A, Alvarado A, Gómez F, Carrero G, Fajardo C. Factores de riesgo asociados al aislamiento de Escherichia coli o Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica* 2014;34(Supl.1):16-22.
18. Gürntke S, Kohler C, Steinmetz I, et al. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Klebsiella pneumoniae from bloodstream infections and risk factors for mortality. *J Infect Chemother* 2014(30): 1-3.
19. Kang C, Ryeon C, Soo K, et al. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2012;(91):115–121.
20. Leistner R, Gürntke S, Sakellariou C, et al. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive K. pneumoniae and E. coli: an analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection*. DOI 10.1007/s15010-014-0670-9.
21. Gales A, Castanheira M, Jonas R, et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America 2008-2010); *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. (2012), 73;p 354-360.
22. Secretaria de Salud. NOM-045-SSA2-2015; Para la vigilancia, prevención y control de las infecciones asociadas a la atención en la salud.

23. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 2009 (63): 568–574.
24. García A, García E. Hernández A, Ruiz , et al. Bacteriemias por Escherichia coli productor de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011;24(2):57-66.



ANEXOS

Anexo A. Hoja de recolección de datos

Mortalidad y factores asociados en infecciones por BGN BLEE en el CHMH.

CONSECUTIVO: _____ Expediente: _____

Llenar espacios paloteando o contestando lo cuestionado.					
1. INF. BLEE: (si) (no)	Peso:	kg.			
2. EDAD: años.	talla :	Mts.			
3: SEXO (MASC) (FEM)					
4. cronico degenerativos	5. QX reciente (si) (no)	GDO CONTAMINACION	Antibiotico previo (si) (no)		
DM	Tipo de cirugía: MARQUE (X)	LIMPIA ()	Tipo AB		
HAS	1. intrabdominal ()	LIMPIA-CONTA ()	tiempo AB		
DISLIPIDEMIA	2. intratoracica ()	CONTAMINADA ()			
CANCER	3. pelvica ()	SUCIA ()	HOSP. PREV (si) (no)		
OTROS	4. tejidos blandos ()	Transf. Prev (si) (no)	Esteroides (si) (no)		
	5. urogenital ()		ASILO (si) (no)		
	6. OTRL ()				
	7. HUESO ()		Leucocitos		
	8. ENDOSCOPIA ()		Hemoglobina		
	9. otro				
Afección a organos o sistemas		TIPO DE INFECCION NOSOCOMIAL			
sitio afec.	marque	1. Bacteremia primaria ()	8e. SNC ENCEFAL ()		
1: sangre ()		2. bacteremia sec ()	8m. SMC Mening ()		
2: pulmon ()		3. bacteremia asoc. Catéter ()	8me. SNC Meningoer ()		
3: urinario ()		4c. infec. Urinaria con sonda ()	8v. SNC Ventriculitis ()		
4: hueso ()		4s. infeccion urinaria sin sonda ()	9. diarrea nosoc ()		
5: SNC ()		5s. infecc. Hx qx superficial ()	10. artritis sept ()		
6: GASTROINT ()		5p. Infeccion Hx. Qx profunda ()	11. osteomielitis ()		
7: OSEO ()		6. infeccion organo-espacio ()	12. NAVM ()		
8: OTRO ()		7. celulitis ()	13. Neumonia NO AVN ()		
Multiples sitios (si) (no)		14. OTROS ()	ESPECIFIQUE		
Dispositivos utilizados		Tipo de Cultivo:			
1. Arteriales ()		1. hemo central ()	multiples cultivos : (SI) (NO)		
2. Venosos. ()		2. hemo periferico ()	Cuales :		
3. Via aerea. ()		3. ETM //LBA ()			
4. Via urinaria. ()		4. ORINA ()			
5. Via gastrointestinal ()		5. LCR ()			
6. Sistema nervioso ()		6. ASCITIS ()			
especifique:		7. PLEURAL ()			
Duración		8. ARTICULAR ()			
		9. BIOPSIA ()			
		10. OTRO			
D.E-H al DX					
D-E-H FINAL					
Sepsis		DEFUNCION			
FOM		I.N fue Causa de muerte			
LRA					
Hemorragia					
C-V					
ESP C-V					