

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

THE



THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES  
HAS ADOPTED THE FOLLOWING DECISION  
ON THE BASIS OF THE TREATY ESTABLISHING  
THE EUROPEAN ECONOMIC COMMUNITY  
AND OF THE TREATY ON THE  
FUNCTIONING OF THE EUROPEAN UNION

FOR

THE PURPOSES OF THE TREATY

ON THE BASIS OF THE TREATY ESTABLISHING  
THE EUROPEAN ECONOMIC COMMUNITY


AND OF THE TREATY ON THE  
FUNCTIONING OF THE EUROPEAN UNION

ESPECIALLY IN VIEW OF THE


FACTS OF THE CASE


**"PREVALENCIA DE BACTERIAS PRODUCTORAS DE  $\beta$ -LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS INTERNADOS POR EL SERVICIO DE UROLOGÍA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO"**

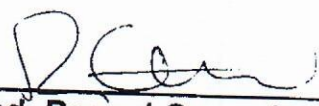
**Aprobación de la tesis:**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Lauro Salvador Gómez Guerra**  
**Director de la tesis**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Rodolfo Jaime Dávila**  
**Coordinador de Enseñanza**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Lauro Salvador Gómez Guerra**  
**Coordinador de Investigación**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Adrián Gutiérrez González**  
**Jefe de Servicio o Departamento**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Raquel Garza Guajardo**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## CAPÍTULO I

### RESÚMEN

Las infecciones del tracto urinario son muy comunes en nuestro entorno. Representan el 40% de las infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario, afectando a hombres y mujeres de todas las edades, y sus presentaciones y secuelas son muy variables. Son una causa de morbilidad elevada y se pueden asociar con una tasa de mortalidad importante. Las bacterias BLEE han provocado un aumento considerable en la estancia intrahospitalaria de los pacientes debido al tipo de antibiótico requerido para su manejo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** El estudio se llevó a cabo en el HOSPITAL UNIVERSITARIO “JOSE ELEUTERIO GONZALEZ” de la ciudad de Monterrey, Nuevo León. Se recabaron los expedientes clínicos de los pacientes que se hayan ingresado por infección urinaria por el servicio de urología en nuestra institución, en el período comprendido entre Enero 2013 y Junio 2014. Se analizaron sus características clínicas y resultados bacteriológicos para determinar prevalencia de bacterias BLEE y MDR.

**RESULTADOS:** Se encontraron un total de 606 pacientes, de los cuales 13.53% (n=82) presentaron infección por bacteria MDR. De estos, 72 pacientes (11.88%) presentaron *Escherichia coli* BLEE, 19 de ellos con *Klebsiella pneumoniae* BLEE (3.13%), 6 pacientes con *Staphylococcus aureus* MRSA (0.99%), 3 pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* MDR (0.49%) y 2 pacientes con *Providencia rettgeri* MDR (0.33%).

**CONCLUSIONES:** El incremento en la prevalencia de infecciones urinarias a causa de bacterias BLEE / MDR, lo hace un problema de salud pública relevante. Es importante controlar la propagación de cepas productoras de BLEE, por su alta probabilidad de resistencia a múltiples antibióticos en un mismo plásmido, la alta asociación con brotes nosocomiales con altas tasas de morbi-mortalidad, por eso existe la necesidad de limitar el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro.

## **CAPÍTULO II**

### **INTRODUCCIÓN**

Las infecciones del tracto urinario son muy comunes, ya que representan al menos el 40% de las infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario, afectando a hombres y mujeres de todas las edades, y sus presentaciones y secuelas son muy variables. Son una causa de morbilidad elevada y se pueden asociar con una tasa de mortalidad importante <sup>[1,14]</sup>.

Por lo tanto, en la mayoría de los casos, un cuidadoso diagnóstico y un tratamiento meticuloso logran la resolución exitosa de las infecciones. El aumento de los conocimientos sobre la patogenia de las infecciones de vías urinarias y el papel del huésped y de los factores bacterianos mejoran la capacidad de identificar pacientes en riesgo, para prevenir y minimizar las distintas secuelas <sup>[1,14]</sup>. Los nuevos antibióticos que producen concentraciones urinarias y titulares elevadas, se pueden administrar por vía oral, sin ser nefrotóxicos y logran reducir de manera significativa, la necesidad de alguna internamiento debido a una infección grave <sup>[2]</sup>.

#### **- LACTAMASAS**

Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas, producidas por bacterias con peptidoglucano y por algunos hongos, utilizadas para defenderse de antibióticos

betalactámicos, o bien son utilizadas por la bacteria para sintetizar su pared bacteriana <sup>[6]</sup>.

La aparición de las  $\beta$ -lactamasas es un fenómeno natural que se conoce desde 1940, cuando fue identificada la primera enzima de *E. coli*. La ocurrencia natural de las  $\beta$ -lactamasas se debe a sustancias bacterianas naturales (bacteriocinas) que producen ellas para competir por un lugar con otro microorganismo <sup>[3]</sup>.

La primera  $\beta$ -lactamasa mediada por plásmidos fue descrita en 1965 y se denominó TEM-1 (TEM en referencia a "Temoniera", nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez una *E. coli* productora de esta enzima y SHV, iniciales de "sulfhidrilo variable", nombre que describe las propiedades bioquímicas de la enzima).

Con el advenimiento de antibióticos de espectro extendido (piperacilina, ceftazidima, cefotaxima, aztreonam) conllevó a la emergencia de una nueva cepa de enzimas  $\beta$ -lactamasa, las de espectro extendido (BLEE). La primera de ellas, descrita en Alemania en 1983 (SHV-2) en *Klebsiella Pneumoniae*, la cual era capaz de hidrolizar las oxymino- $\beta$ -cefalosporinas (ceftazidima, cefpodoxima, ceftriaxona, cefotaxima) y aztreonam.

Las  $\beta$ -lactamasas son clasificadas de acuerdo a dos esquemas: la clasificación de AMBLER, la cual posee cuatro clases A, B, C, D, y está basada en la similitud u homología de los aminoácidos y no tiene en cuenta

las características fenotípicas. En esta clasificación la clase B son metalo- $\beta$ -lactamasas y el resto serino  $\beta$ -lactamasas <sup>[4]</sup> y la clasificación de BUSH-JACOBY-MEDEIROS [TABLA 1], la cual las define como aquellas capaces de conferir resistencia a las penicilinas, a la totalidad de las cefalosporinas y al aztreonam, y en un porcentaje de los casos también a los betaláctamicos asociados a inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol <sup>[1-3]</sup>, pero no a los carbapenems ni a las cefamicinas y que son inhibidas por el ácido clavulánico.

**TABLA 1.**

**Clasificación de las B-lactamasas de Bush, Medeiros y Jacoby.**

Grupo funcional	Clase molecular	Características
1	C	Cefalosporinasas, resistentes a todos los betalactámicos, sensibles solo carbapenémicos, resistentes a ac clavulanico
2	A, D	Penicilinasas, Cefalosporinasas, inhibidas por ac. clavulanico
2a	A	Penicilinasas , Inhibidas por ac clavulanico
2b	A	B lactamasas amplio espectro TEM-I, SH-I
2be	A	<b>B lactamasas de espectro extendido (BLEE)</b> <b>Resistentes a oximinocefalosporinas</b>
2br	A	B lactamasas IRT Resistente a inhibidores de betalactamasas, excepto tazobactam
2c	A	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina
2d	D	Hidrolizantes de cloxacilina (CXA)
2e	A	Cefalosporinasas y aztreonamasas , inhibidas por ac clavulanico
2f	A	Serina- B lactamasas, Carbapenemasas, Inhibidas por ac clavulanico
3a, 3b, 3c	B	Metallo-B lactamasas Resistencia a carbapenémicos
4		Miscelaneas

Los betalactámicos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de síntesis del peptidoglicano. Actúan como sustratos competitivos de distintas enzimas participantes en la síntesis de membrana, esencialmente de las transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP), ya que presentan una similitud estructural con el extremo



D-alanina-D-alanina del pentapéptido que enlaza las cadenas de *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina del peptidoglicano.

En presencia de antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amina del anillo betalactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas <sup>[1,5]</sup>.

Se han descrito más de 190 enzimas de tipo  $\beta$ -lactamasas, y constituyen la mayor causa de resistencia bacteriana hacia antibióticos con anillos betalactámicos <sup>[6]</sup>.

También existen reportes de más de 120 de tipo SHV (detectadas sobre todo en *E. coli* y *Klebsiella* spp.) y entorno a 11 de tipo OXA (descritas principalmente en *P. aeruginosa*) dentro de la clase D. En 1989 se describió una nueva familia de BLEE casi de forma simultánea en 3 países europeos (Francia, Alemania e Italia) y Argentina: la CTX-M, por conferir resistencia preferentemente a cefotaxima. Desde entonces se ha descrito en múltiples especies de Enterobacterias, de manera que hoy día se conocen más de 65 variantes <sup>[1,2,6]</sup>.

## **PATOGENIA**

Normalmente el sistema urinario esta libre de cualquier microorganismo. La infección de vías urinarias es secundaria a la respuesta inflamatoria del urotelio por la invasión bacteriana, la cual se encuentra asociada a piuria y bacteriuria.

Las infecciones urinarias son el resultados de las interacciones entre el patógeno urinario y el huésped. La infección exitosa del sistema urinario depende en parte de los factores de virulencia de las bacterias, el tamaño del inóculo y de la presencia de mecanismos de defensa del huésped.

Los microorganismo pueden invadir la la vía urinaria por vía hematógica o linfática, pero existen múltiples evidencias clínicas y experimentales, que las bacterias ingresan a la vía urinaria desde el repertorio intestinal por la vía ascendente a través de la uretra hacia la vejiga. La adhesión de los microorganismos patógenos a la mucosa del introito en la mujer, desempeña un papel significativo de las infecciones de vías urinarias. Además se ha observado, que la mayoría de los pacientes afectados son del genero femenino. Esto se explica por la diferencia anatómica de la uretra femenina comparada con la del hombre, al tener una uretra mucho más corta de 25 - 50 mm.

Los factores de virulencia desempeñan un papel en la determinación tanto de la capacidad del microorganismo de invadir la vía urinaria, así como

también, su capacidad de adherencia a las células uroteliales, el cual es un paso esencial en el establecimiento de dicha infección.

Los mecanismos de resistencia de las  $\beta$ -lactamasas, ocurre por diversas modificaciones en la información genética, principalmente por dos tipos de mutaciones: cromosómicas o por elementos extracromosómicos.

En el tipo cromosómica, la resistencia ocurre por mutaciones en los genes de la bacteria, que controlan las funciones y estructuras sobre las que actúan los distintos antibióticos, modificando la susceptibilidad de la bacteria a ellos. Ocurre una modificación, en la secuencia de bases del ácido nucleico de la bacteria, transmitiendo esta información a su descendencia (resistencia en un solo escalón) o en el transcurso de varias generaciones (resistencia en varios escalones), haciendo a la bacteria totalmente resistente a la droga. Estas mutaciones ocurren espontáneamente y pueden dar lugar a la alteración o superproducción de una enzima específica, o afectar proteínas que participan en la permeabilidad de la membrana alterando la entrada del antibiótico o bien, acumulación de éste, en el espacio periplásmico situado entre la membrana externa e interna de la bacteria <sup>[6]</sup>.

El otro mecanismo de resistencia ocurre por elementos extracromosómicos, portadores de determinada información, como lo son los plásmidos y los trasposones, que tienen la capacidad de transferirse de una bacteria a otra, de igual o diferente género y especie. Estos mecanismos

extracromosómicos se manifiestan por tres procesos: el primero por conjugación con el paso de un plásmido o de un trasposon, de una bacteria a otra, involucra el contacto de ADN de célula a célula; la segunda por transformación en la cual hay incorporación en el cromosoma bacteriano, de ADN presente en el medio; en este caso el ADN se adquiere del medio directamente, éste sale hacia alguna célula, por ejemplo, el factor de resistencia RTF, que es transferido de una bacteria a otra, por medio de un plásmido, a la hora del cruce de dos bacterias. Y la tercera, por transducción en donde el ADN proveniente de un bacteriófago se incorpora al ADN bacteriano [8].

La resistencia a los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas en patógenos productores de este tipo de enzimas se debe principalmente a los siguientes mecanismos:

1. Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico por alteración de canales de porinas.

La membrana externa de las bacterias Gram negativo es una barrera natural que favorece a la insensibilidad hacia varios antibióticos, que no son capaces de atravesar las porinas. Sin embargo no todas las bacterias Gram negativo son igualmente impermeables a los mismos antibióticos, entre las menos impermeables podemos citar a: *Haemophilus sp.* y *Neisseria sp.*, que dejan pasar a numerosos  $\beta$ -lactámicos; las *Enterobacteriaceae* suelen ser intermedias.

## 2. Inactivación enzimática del antibiótico (cromosomal o plasmídica).

La forma más común de resistencia hacia  $\beta$ -lactámicos es la producción de penicilinasas ( $\beta$ -lactamasa) capaces de abrir el anillo  $\beta$ -lactámico de la penicilina con la formación de un producto incapaz de tener actividad (ácido peniciloico), por ejemplo en antibióticos como las cefalosporinas, donde la  $\beta$ -lactamasa (cefalosporinasa) genera un producto inestable e inactivo, que se descompone rápidamente.

## 3. Modificación química de la diana sobre la que actúa el antibiótico (alteración en las PBPs)

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos van dirigidos a blancos llamados proteínas de unión de penicilina "PBPs"; si el antibiótico es capaz de unirse a ellas provoca la destrucción de la bacteria. En este mecanismo, cambia la secuencia de uno o dos aminoácidos, en el sitio activo de las  $\beta$ -lactamasa, esto los hace resistentes ya que el antibiótico  $\beta$ -lactámico no puede unirse a ellas.

## 4. Tolerancia.

Las bacterias que son capaces de producir valores de una dilución doble más alta que de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) son llamadas

tolerantes (CMI > ó = 32). Esto ocurre cuando las bacterias tienen una pérdida de autolisinas y toleran la concentración del antibiótico.

## **INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA**

Las infecciones urinarias se consideran las infecciones bacterianas mas frecuentes. Es una enfermedad que causa mas de 7 millones de consultas médicas y genera mas de 1 millón de consultas en el departamento de emergencias, lo que provoca aproximadamente 100,000 internamientos por año en los EUA <sup>[9,14]</sup>.

Esta entidad explica el 1.2% de las consultas femeninas y el 0.6% de las consultas del genero masculino. Algunos autores comentan que la prevalencia de bacteriuria en las mujeres es de 3.5%, y que esta suele aumentar con la edad en forma lineal. casi un 30% de las mujeres habrá desarrollado una infección de vías urinarias sintomática que requiera de antibioticoterapia hacia los 24 años, y casi la mitad de las mujeres experimenta una infección urinaria en algún momento de su vida <sup>[10]</sup>.

La producción de BLEE por parte de diversos patógenos de importancia clínica constituye un importante problema en los pacientes hospitalizados debido a las implicaciones clínicas, terapéuticas y económicas, en este sentido recientemente un estudio realizado en Israel demostró que existe un incremento de 9.620 dólares por cada paciente sobre los costos de

hospitalización atribuidos a los pacientes infectados por gérmenes productores de BLEE <sup>[4,9]</sup>.

La aparición inicial de las BLEE en Europa oriental probablemente se debió al uso de las cefalosporinas de tercera generación, las cuales fueron introducidas para la utilización clínica en esta zona geográfica, pero en poco tiempo su uso se extendió y conllevó a la emergencia de las BLEE en el mundo.

La primera BLEE descrita en Latinoamérica fue la SHV-5 en 1987 en una cepa de *K. pneumoniae* en Chile. Además, nuevos tipos de BLEE se han reportado en esta región como la enzima TLA-1 encontrada por primera vez en México a finales de los 90s en un aislamiento de *E. coli* <sup>[4]</sup>.

En España, se analizó la prevalencia de BLEE en infecciones causadas por *E. coli* y *Klebsiella* spp. en Barcelona durante el periodo de 1996-1998, reportando 0.14 y 0.17% de cepas productoras de BLEE respectivamente. Posteriormente, en el año 2000, se reportaron las conclusiones del Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) llevado a cabo en 40 hospitales españoles, alcanzando una prevalencia de 2.4%, aislando cepas de *E. coli* Blee en 33 (82.4%) de los 40 hospitales participantes <sup>[13]</sup>.

En un segundo estudio del GEIH-BLEE (Project 2006), se reportó un aumento en la prevalencia de cepas productoras de BLEE del 4.04%, con

aislamiento de cepas productoras de BLEE en los 44 (100%) centros participantes <sup>[1,13]</sup>.

En América del Norte, la prevalencia de BLEE entre los aislamientos de *K. Pneumoniae* y *E. Coli* se encuentra en un rango de 5-10% (*E. Coli* 7.5% y *K. Pneumoniae* 12.3%) <sup>10,11</sup>.

Las cepas productoras de BLEE son un problema de salud pública con proporciones alarmantes de prevalencia en Latinoamérica, que alcanzan tasas preocupantes en Colombia, Guatemala, Perú, México, Venezuela, Ecuador, Argentina, Chile, Panamá y Brasil. La producción de BLEE en estos países mostraron variaciones marcadas de un país a otro, con rangos entre un 5% a 73% <sup>1,11</sup> [TABLA2].

**TABLA 2.**

**Prevalencia de BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli* en Latinoamérica (58)**

País	MICROORGANISMOS		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	$\beta$ -lactamasa
Argentina	57%	5%	SHV-2, -5, CTX-M-2, PER-2
Brasil	38%	12%	CTX-M-8, SHV-5
Chile	73%	22%	SHV-5, -2
Colombia	44%	27%	SHV-5, -2, CTX-M-12
Costa Rica	32%	7%	SHV-5, -4
Ecuador	26%	27%	SHV-5, -4
Guatemala	52%	27%	SHV-5, -4
México	56%	28%	TLA-1, SHV-5, -12
Perú	*	63%	SHV 2, 5, -12
Uruguay	38%	7%	SHV-5, -2, TEM-144
Venezuela	63%	32%	SHV-5, SHV-2



Las BLEE producidas por bacilos Gram negativos son debidas entre otras causas a la excesiva administración de las cefalosporinas de tercera generación <sup>[11]</sup>.

Los factores de riesgo para la aparición de bacterias productoras de BLEE incluyen la administración previa de las cefalosporinas de amplio espectro y aminoglucósidos, estancia hospitalaria prolongada, estancia en UCI, presencia de catéter urinario y severidad de las infecciones <sup>[12]</sup>.

## **CAPÍTULO III**

### **HIPÓTESIS**

Determinar la prevalencia de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE) en pacientes con infección de vías urinarias internados por el servicio de urología.

## JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de bacterias BLEE va en aumento. Esto es debido a el uso inadecuado e indiscriminado de los antibióticos en nuestros pacientes infectados. Es necesario conocer la prevalencia anual de cada una de las bacterias y su sensibilidad antimicrobiana, con el fin de permitir al medico tratante definir el mejor tratamiento para su paciente.

También es de vital importancia, conocer los factores predictivos para el desarrollo de infección urinaria por bacterias BLEE y Multidrogo Resistentes (MDR).

## **CAPÍTULO IV**

### **OBJETIVOS**

#### **GENERAL**

Dar a conocer la prevalencia de Bacterias productoras de BLEE, en pacientes internados por infección de vías urinarias altas y bajas, por el Servicio de Urología en nuestro hospital.

#### **ESPECÍFICO**

Caracterizar la población afectada.

Identificar factores asociados en las infecciones de vías urinarias por bacterias BLEE.

Determinar factores predictivos estadísticamente significativos para desarrollar infección por bacterias BLEE y MDR.

## **CAPÍTULO V**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se llevó a cabo en el HOSPITAL UNIVERSITARIO “JOSE ELEUTERIO GONZALEZ” en la ciudad de Monterrey, Nuevo León. Es un centro de Tercer Nivel de atención hospitalaria y es centro de referencia para los estados del Noreste del País.

Se recabaron los expedientes clínicos de los pacientes que se hayan ingresado por infección urinaria por el servicio de urología en nuestra institución, en el período comprendido entre Enero 2013 y Junio 2014 <sup>[16]</sup>.

Se analizaron sus características clínicas y resultados bacteriológicos para determinar prevalencia de bacterias BLEE y MDR.

Se realizó análisis estadístico con CHI Cuadrada y Prueba Exacta de Fisher, utilizando el software SPSS versión 11.0 para Mac, para determinar factores predictivos de infección urinaria por bacterias BLEE y MDR.

### **DISEÑO**

Retrospectivo, Observacional, Transversal y Comparativo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### ***INCLUSIÓN***

Se incluyeron todos los pacientes con infección de vía urinaria alta o baja, ingresados por el Servicio de Urología en el periodo ya establecido.

### ***EXCLUSIÓN***

Pacientes que tengan urocultivo negativo a su ingreso, descartando infección urinaria.

### ***ELIMINACIÓN***

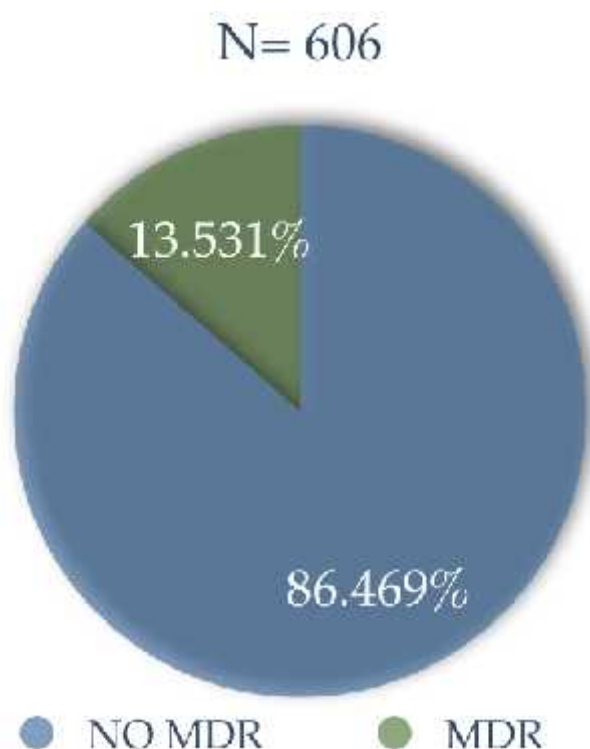
Aquellos expedientes que no se localizaron en el archivo.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

Se encontraron un total de 606 pacientes [FIGURA 1], de los cuales 13.53% (n=82) presentaron infección por bacteria MDR. De estos, 72 pacientes (11.88%) presentaron *Escherichia coli* BLEE, 19 de ellos con *Klebsiella pneumoniae* BLEE (3.13%), 6 pacientes con *Staphylococcus aureus* MRSA (0.99%), 3 pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* MDR (0.49%) y 2 pacientes con *Providencia rettgeri* MDR (0.33%) [TABLA 3]. Los 524 pacientes (86.46%) restantes presentaron infección urinaria por bacterias no BLEE no MDR.

**FIGURA 1.**



**TABLA 3.**

Bacterias MDR			
	n=	% MDR (n=82)	% MDR (n=606)
<i>Escherichia coli BLEE</i>	72	87.80%	11.88%
<i>Klebsiella Pneumoniae BLEE</i>	19	23.17%	3.13%
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	6	7.31%	0.99%
<i>Pseudomonas aeruginosa MDR</i>	3	3.65%	0.49%
<i>Providencia rettgeri MDR</i>	2	2.43%	0.33%

Con los resultados presentados en la FIGURA 1 / TABLA 3, nuestra institución, en el servicio de Urología, tenemos una prevalencia de Bacterias BLEE / MDR del 13.53%, siendo *E. coli BLEE* (87.8%), la cepa más aislada y *Klebsiella pneumoniae BLEE* del 23.17% (n=82).

La edad media fue de 52.7 años para los casos BLEE / MDR (desviación estándar, DE  $\pm$  20.19) y de 47.4 años para los casos No BLEE / MDR; 54% correspondió al sexo masculino y 46% al sexo femenino.

Las características generales de los pacientes se muestran en la TABLA 4, junto con las co-morbilidades y los factores pronósticos.



**TABLA 4.**

<b>Características clínicas generales de los pacientes</b>			
<b>N=606</b>		<b>MDR</b>	<b>No MDR</b>
Edad		52.76 ± 20.19	47.44 ± 20.499
Masculino	255 (42.1%)	45 (54%)	210 (40.07%)
Femenino	351 (57.9%)	37 (46%)	314 (59.92%)
<b>Co-morbilidades</b>			
Diabetes Mellitus	197 (32.5%)	42 (51.2%)	155 (29.58%)
Urolitiasis	178 (29.5%)	23 (28.04%)	155 (29.69%)
Portador sonda vesical	203 (33.5%)	69 (84.14%)	134 (25.57%)
Vejiga Neurogénica	106 (17.5%)	39 (47.56%)	67 (12.78%)
IVU's recurrentes	192 (31.7%)	75 (91.46%)	117 (22.32%)
Instrumentación Urológica	215 (35.5%)	59 (71.95%)	156 (29.77%)
Portador JJ	137 (22.6%)	43 (40.24%)	104 (19.88%)
Portador Nefrostomía	45 (7.4%)	8 (9.87%)	37 (7.06%)
Tratamiento médico previo	310 (51.2%)	76 (92.86%)	234 (44.65%)
<b>Factores Pronósticos</b>			
Estancia intrahospitalaria		10.23 días (2-45)	3.25 días (1-20)
Necesidad UCI	27 (4.5%)	14 (17%)	13 (2.48%)

Además de la prevalencia de bacterias BLEE / MDR en nuestro servicio, también se obtuvieron los factores predictivos para infección urinaria por cepa BLEE/MDR, los cuales fueron estadísticamente significativos, como se muestra en la TABLA 5.

**TABLA 5.**

<b>Factores Clínicos</b>			
<b>n=606</b>	<b>MDR</b>	<b>No MDR</b>	<b>p value</b>
Diabetes Mellitus	42 (51.2%)	155 (29.58%)	<.0005
Urolitiasis	23 (28.04%)	155 (29.69%)	0.799
Portador sonda vesical	69 (84.14%)	134 (25.57%)	<.0005
Vejiga Neurogénica	39 (47.56%)	67 (12.78%)	<.0005
IVU's recurrentes	75 (91.46%)	117 (22.32%)	<.0005
Instrumentación Urológica	59 (71.95%)	156 (29.77%)	<.0005
Portador JJ	43 (40.24%)	104 (19.88%)	<.0005
Portador Nefrostomía	8 (9.87%)	37 (7.06%)	0.398
Tratamiento médico previo	76 (92.86%)	234 (44.65%)	<.0005
<b>Factores Pronósticos</b>			
Estancia intrahospitalaria	10.23 días (2-45)	3.25 días (1-20)	<.0005
Necesidad UCI	14 (17%)	13 (2.48%)	<.0005

La Diabetes Mellitus, como enfermedad concomitante en los pacientes con cepas BLEE/MDR, resultó ser estadísticamente significativa como factor predictivo de infección de BLEE/MDR. (51.2% vs. 29.5%,  $p < .0005$ )

Los pacientes con urolitiasis (28.04% vs. 29.6%,  $p = 0.799$ ), así como los portadores de nefrostomía (9.8% vs. 7.06%,  $p = 0.398$ ), no demostraron relevancia significativa para presentar infección por BLEE/MDR.

El antecedente de tratamiento médico previo (dos meses previos) demostró ser un factor predictivo estadísticamente significativo (92.68% vs. 44.65%,  $p < .0005$ ) para presentar infección por bacterias BLEE/MDR.

Los resultados, con respecto a ser portador de sonda vesical (84.1% vs. 25.7%,  $p < .0005$ ), portador de catéter JJ (40.2% vs. 19.8%,  $p < .0005$ ) y con antecedente de Instrumentación urológica (71.9% vs. 29.7%,  $p < .0005$ ), fueron relevantes como factores predictivos de infección BLEE/MDR.

La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue requerida en el 17% de los pacientes con infección BLEE/MDR vs. 2.48% en casos No BLEE/MDR. ( $p < .0005$ )

El tiempo de estancia intrahospitalaria resultó ser mayor en los pacientes que presentaban infección BLEE/MDR con media 10.2 días (2-45 días), a diferencia de los pacientes con infección No BLEE/MDR (3.2 días [1-20 días]).

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

En nuestro estudio se valoraron 606 pacientes, resultando 82 cultivos positivos para cepa productora de BLEE; obteniendo una prevalencia combinada del 13.53%, siendo *Escherichia coli* BLEE del 11.88% y 3.13% para *Klebsiella pneumoniae* BLEE, así como también se reportan 0.99% en *Staphylococcus aureus* MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* MDR con prevalencia del 0.49% y 0.33% para *Providencia rettgeri* MDR.

La aparición de cepas BLEE / MDR ha ido en aumento con el paso de los años a nivel global <sup>[17,18]</sup>.

En España, Sabate et. al., analizaba la prevalencia de BLEE en infecciones por de *E. coli* y *Klebsiella* spp. en un período de 2 años (1994-1996), encontrando solo el 0.14% y 0.17% respectivamente. En el 2002, Hernandez & cols. en el Grupo de Estudio de Infecciones Hospitalarias (GEIH-BLEE Project) presentan una prevalencia, de *E. coli* BLEE y *K. pneumoniae* BLEE, de 0-2.4% y 0-16.7% respectivamente[2,13]. Posteriormente, realizaron un segundo estudio GEIH - BLEE Project 2006, en el cual obtuvieron una prevalencia de cepas productoras de BLEE de 4.04% <sup>[18]</sup>.

La European Antimicrobial Surveillance System (EARSS por sus siglas en inglés), es la institución encargada de la monitorización de la resistencia de

los antibióticos en distintos patógenos invasivos, reportaron el incremento en la resistencia de las cefalosporinas de 3ª generación en Europa entre 2006 y 2008. También demostraron una tendencia al aumento de la frecuencia de cepas resistentes como Italia, Irlanda y Portugal (10-25%)<sup>[19,25]</sup>.

Garzón & cols (2004), reportan una prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* del 43.5% y de *E. coli* del 9.5% en un estudio en donde se analizaron 3547 cultivos, de los cuales 192 resultaron con cepas BLEE / MDR<sup>[3]</sup>.

Rodriguez - Baño (2008) reporta como factor de riesgo para infección de BLEE a pacientes del sexo femenino, sin embargo, en nuestro estudio, el sexo masculino fue el de mayor predominancia para infección BLEE / MDR, con 54% vs. 46% del sexo femenino<sup>[20,22,24]</sup>.

Hertz & cols. (2015) reporta que la exposición a los antibióticos es un factor de riesgo para IVU's por *E. coli*. Sin embargo, hace referencia a que el uso previo de antibiótico, no es un factor predictivo de infección por *E. coli* Blee, mientras que en nuestros resultados es el factor predictivo más frecuente. (92.8% vs. 44.6%) ( $p < .0005$ )<sup>[1,4,5,10-12,15,18,20-24]</sup>.

El uso de catéter vesical está registrado en diversos estudios (incluyendo el nuestro)<sup>[1,4,12,21,22]</sup>, como factor de riesgo para la infección de bacterias BLEE/MDR, a diferencia del estudio de Jimenez et al., en el cual no se encontró asociación con dicha infección<sup>[23,24]</sup>.

Es de relevancia clínica el antecedente de litiasis de la vía urinaria, y debido a que en nuestro estudio, no fue un factor predictivo de infección BLEE, si es una causa de infección de vía urinaria recurrente y de instrumentación urológica, así como de probable uso de catéter JJ; los cuales si demostraron ser factores predictivos estadísticamente significativos este estudio <sup>[1,12,20-24]</sup>.

## **CAPÍTULO VIII**

### **CONCLUSIÓN**

El incremento en la prevalencia de infecciones urinarias a causa de bacterias BLEE / MDR, lo hace un problema de salud pública relevante. Debido a esto, es importante controlar la propagación de cepas productoras de BLEE, por su alta probabilidad de resistencia a múltiples antibióticos en un mismo plásmido, la alta asociación con brotes nosocomiales con altas tasas de morbi-mortalidad, por eso existe la necesidad de limitar el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro.

El conocimiento de los factores predictivos asociados a infección por BLEE/MDR, nos permitirá identificar de manera inicial, a los pacientes con probabilidad de presentar dicha infección, con lo cuál, podremos realizar un tratamiento empírico inicial ideal para ellos.

Se requieren de más estudios acerca de la prevalencia y de factores de riesgo para estas infecciones, con la finalidad de poder limitar la propagación de dichas cepas MDR, así como también para desarrollar una mejor estrategia de tratamiento y así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## CAPÍTULO IX

### BIBLIOGRAFÍA

1. E. García - Vazquez. Bacteremias por *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido (BLEE): Significación clínica y perspectivas actuales. *Rev. Esp. Quimioter* 2011; 24(2):57-66.
2. Jesús Rodríguez-Baño y María Dolores Navarro. Infecciones por microorganismos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE): Un desafío epidemiológico y terapéutico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25 Supl. 2:54-9.
3. José Garzón B., Elkin Lemos, Romelia Rivas. Prevalencia de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca* del Hospital Occidente de Kennedy. *Rev. Cienc. Salud / Bogotá (Colombia)* 2 (2): 124-38.
4. Mattar Salim. Emergencia de la resistencia antibiótica debida a los  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE): Detección, impacto clínico y epidemiología. *Infectio* 2007; 11(1): 23-25.
5. Cantón R, Valdezate S, Mir N. Resistencia a los antimicrobianos. *Antimicrobianos en medicina*. Sociedad Española de Quimioterapia. Prous Science Ed. 1999: 41-7.



6. Dra. Gabriela Abarca, Dr Marco Luis Herrera. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica) vol.36 n.1-2 San José Jan. 2001.
7. **Tabla1.** Tomada de Dr. Moisés Morejón García. Betalactamasa de espectro extendido: Un problema actual. Hospital Universitario "Manuel Fajardo" Habana, Cuba.
8. Chartone E. Las bacterias resistentes. Revista de divulgación y Tecnológica de la Asociación Ciencia Hoy. 9:1, 1999.
9. Schwaber M, Navon S, Kaye K, Ben R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agent Chemother 2006;50:1257-1262.
10. Turner P. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases. Clin Infect Dis 2005
11. Pavón Romero S. UAEM. Presencia de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial. Ciencias ERGO SUM, vol. 18-2, Jul – Oct 2011
12. García Tello, A. Epidemiología y factores de riesgo en las infecciones urinarias causadas por enterobacterias productoras de Beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) en el ámbito hospitalario. GETAFE, UEM, Madrid.
13. Hernández JR1, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella

- pneumoniae in spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002)]. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria. GEIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 Feb;21(2):77-82.
14. Cantón R, Valverde A, Novais A, Baquero F, Coque T. Evolution and current situation of ESBL. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; **25**(S2): 2-10.
15. Velasco Arribas M, Barrena Puerta R, Asenjo Mota A, Valverde Canovas JF, Delgado Iribarren A, Losa García JE. Risk factors for extended spectrum beta-lactamase-producer *E. coli* bacteremia from urinary origin. *Med Clin (Barc)* 2010; **134**: 392–5.
16. Base de Datos de cultivos de Bacteriología. Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
17. Giamarellou H. Multidrug resistance in Gram Negative bacteria that produce extended spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clinical Microbiology On Infection* 11. (Supl. 4: 1-16, Jul 2005)
18. Paterson D, Bonomo R. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases: A clinical Update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-686.
19. Carmen Peña y Miquel Pujol. Epidemiología y control de los microorganismos productores de BLEE nosocomiales. IDIBELL. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona. España.

20. Rodríguez-Baño J1, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. Arch Intern Med. 2008 Sep 22;168(17):1897-902.
21. Hertz FB, Schønning K, Rasmussen SC, Littauer P, Knudsen JD, Løbner-Olesen A, Frimodt-Møller N. Epidemiological factors associated with ESBL- and non ESBL-producing *E. coli* causing urinary tract infection in general practice. *Infect Dis (Lond)*. 2015 Nov 2:1-5.
22. Toner L, Papa N, Aliyu SH, Dev H, Lawrentschuk N, Al-Hayek S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital urinary tract infections: incidence and antibiotic susceptibility profile over 9 years. *World J Urol*. 2015 Oct 28.
23. Adriana Jiménez, Alejandra Alvarado, Felipe Gómez, Germán Carrero, Claudia Fajardo. Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* ó *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomédica* vol.34 supl.1 Bogotá Apr. 2014.
24. G. Mendelson V., Hait J., Ben-Israel D., Gronich E., Granot R. Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care

facility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2005) 24: 17–22 DOI  
10.1007/s10096-004-1264-8.

25.M.E. Falagas, D.E. Karageorgopoulos. Extended-spectrum beta-  
lactamase-producing organisms. Journal of Hospital Infection (2009) 73,  
345e354. Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece.

## **CAPÍTULO X**

### **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Soy Luis Fernando Mares Ureña, tengo 31 años de edad. Soy el tercero de cuatro hijos, producto del amor de mis padres, Sergio y Yael. Crecí en una familia católica y siempre se me enseñó a ser persona de bien, el siempre ver por las demás personas, a ser servicial, atento y respetuoso con mis semejantes. Desde la infancia, fui una persona a la cual le interesó cuidar a la gente.

Durante mi vida, he aprendido a aceptar la crítica y tomar únicamente lo útil y descartar todo aquello que no es bueno para mí.

Estudí la carrera de medicina en la U.A.N.L. (2003-2010), en la cual fui adquiriendo los conocimientos necesarios para desarrollarme como excelente médico.

Actualmente curso el último año del Posgrado de la especialidad de Urología.