

Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos

MIRTA ACUÑA Á.¹, DONA BENADOF F.², PILAR RODRÍGUEZ G.³, PATRICIO HERRERA L.⁴

1. Pediatra Infectólogo, Unidad de Infectología, Hospital Roberto del Río.
2. Médico Laboratorio Clínico, Laboratorio de Microbiología, Hospital Roberto del Río.
3. Pediatra, Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Roberto del Río.
4. Pediatra infectólogo, epidemiólogo, Hospital Roberto del Río.

ABSTRACT

Use of antibiotics and expression of extended spectrum betalactamases (ESBL) in bacteremic agents

Objective: To evaluate the association between *Escherichia Coli* (*E. Coli*) and *Klebsiella* spp bacteremia, both of which produce Extended Spectrum beta-lactamases (ESBL), and the use of third generation cephalosporines (TGC) during 30 days prior to the development of the infection. **Patients and Methods:** Case study of all patients hospitalized between 2004 and 2007 at Hospital de Niños Roberto del Río, who presented *E. coli* y *Klebsiella* spp bacteremia. **Results:** 212 episodes of *E. coli* o *Klebsiella* spp bacteremias were found; 205 contained all necessary data, 47 of which were cases and 158 were controls. The use of TGC showed a statistically significant correlation with the finding of ESBL in those patients' bacteremias (OR 2,5; IC95% 1,26-5). In addition, an independent statistically significant association was found with hospital acquired infections (OR 8,2; IC95% 2,7-27,1), and the use of Central Venous Catheter (OR 38,9; IC95% 14,3-106,0) became close to statistical significance. **Conclusions:** This study shows a statistically significant association between ESBL bacteremias and use of TGC within 30 days prior to the infection, confirming other literature reports.

(Key words: Bacteremia, *Escherichia Coli*, *Klebsiella* spp, antibiotics, beta-lactamases, ESBL).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (3): 198-203

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la asociación entre bacteriemia por *E. coli* y *Klebsiella* spp productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y el uso de cefalosporinas de tercera generación (CTG) durante los 30 días previos al desarrollo de la infección. **Método:** Estudio caso control encestado desarrollado entre los años 2004

Trabajo recibido el 09 de septiembre de 2010, devuelto para corregir el 03 de diciembre de 2010, segunda versión el 04 de marzo de 2011, aceptado para publicación el 23 de marzo de 2011.

Trabajo premiado con el 2º lugar en Categoría General del Concurso de Mejores trabajos enviados al Congreso Chileno de Pediatría Valdivia 2009.

Correspondencia a:
Dra. Mirta Acuña Á.
E-mail: mirta.i.acuna@gmail.com

y 2007 en el Hospital de Niños Roberto del Río, con análisis retrospectivo de los pacientes con bacteriemias por *E. coli* y *Klebsiella* spp. **Resultados:** Se registraron 212 episodios de bacteriemias por *E. coli* o *Klebsiella* spp, en 205 de ellos se contó con los registros necesarios, 47 fueron casos y 158 controles. El uso de CTG se asoció de modo estadísticamente significativo con la probabilidad de aislar cepas BLEE de bacteriemias en estos pacientes (OR 2,5; IC95% 1,26-5). Además, se observó asociación independiente y estadísticamente significativa con Infección Intrahospitalaria (OR 8,2; IC95% 2,7-27,1), y el uso de Catéter Venoso Central (OR 38,9; IC95% 14,3-106,0) se acercó a la significancia estadística. **Conclusiones:** Nuestro trabajo establece la asociación estadística entre bacteriemia por cepas BLEE y el uso de CTG dentro de los 30 días previos al desarrollo de la infección, confirmando lo sugerido por la literatura.

(**Palabras clave:** Bacteriemia, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, antibióticos, betalactamasas, BLEE).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (3): 198-203

Introducción

La producción de beta-lactamasas es el mecanismo de resistencia bacteriana más importante frente a los antibióticos beta-lactámicos. En la década del 70', se describieron por primera vez las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)¹, y en 1983, se relacionó la producción de BLEE con la resistencia de enterobacterias a las cefalosporinas de tercera generación²⁻⁴. Las BLEE son enzimas mediadas por plásmidos que confieren resistencia principalmente a las enterobacterias (en su mayoría *Escherichia coli* y *Klebsiella* sp) frente a los antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro, incluyendo cefalosporinas de 3° generación⁴. Las infecciones por microorganismos que tienen este mecanismo de resistencia se han transformado en un problema clínico por asociarse a mayor morbimortalidad, retardo en el inicio de terapia adecuada y altos costos asociados a largas estadias por tratamientos prolongados^{2,5-7}. En algunos estudios se ha observado que los pacientes que usan antibióticos en los 30 días previos a presentar una bacteriemia, tienen más riesgo de que ésta sea producida por una enterobacteria productora de BLEE. También tienen más riesgo aquellos pacientes sometidos a procedimientos invasivos (VMI, CVC, cirugía torácica y abdominal) y aquellos pacientes que se encuentran en Unidades de Cuidados Intensivos^{2,8-10}. Existen escasos estudios que caracterizan las infecciones pediátricas por estos microorganismos productores de BLEE⁸⁻¹⁰. Zaoutis y cols⁸, identifican

algunos factores de riesgo para bacteriemias por cepas productoras de BLEE en pacientes pediátricos, situación que también se ha observado en nuestro hospital y que ha motivado este estudio, tendiente a establecer si existe asociación entre infecciones por patógenos productores de BLEE, el uso de cefalosporinas y otros factores de riesgo⁹. El objetivo de este trabajo fue establecer si existe asociación entre bacteriemias por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp productoras de BLEE (E-K BLEE) y el uso de cefalosporinas de 3° generación durante los 30 días previos al desarrollo de la infección en pacientes pediátricos.

Pacientes y Método

Pacientes

Se analizaron en forma retrospectiva los antecedentes de todos los pacientes en que se comprobó bacteriemia por *Escherichia coli* o *Klebsiella* spp, anotadas en el registro de hemocultivos del laboratorio de microbiología a partir del 01 de Enero de 2004, incorporando los casos incidentes hasta al 31 de Diciembre de 2007.

Diseño del estudio

Consistió en un caso-control "encestrado"¹¹, desarrollado entre los años 2004 y 2007 en el Hospital de Niños Roberto del Río. Este es un hospital público de pediatría general, dotado de 240 camas al momento del estudio, que incluyó dos unidades de Cuidados Intensivos

(pediátrica y cardioquirúrgica - con 23 camas en total). El hospital genera aproximadamente 14 000 egresos anuales. Se definió como “caso” un episodio de bacteriemias por E-K BLEE y “control” como un episodio de bacteriemia por E-K no BLEE.

Recolección de datos

Se registraron los siguientes antecedentes: número correlativo del registro de hemocultivo, género y edad, agente aislado, presencia de BLEE en bacterias aisladas, fecha de toma del hemocultivo, uso de antibióticos en los 30 días previos, datos demográficos, procedimientos invasivos duración de estadía hospitalaria, diagnóstico (s) y evolución clínica. Los datos microbiológicos específicos fueron obtenidos de los registros del laboratorio de microbiología; el consumo de antibióticos se obtuvo de los registros de farmacia y los datos demográficos, condición y evolución clínica, de las respectivas fichas médicas. Si el mismo paciente tenía varios hemocultivos positivos para alguno de esos agentes, se registraron sólo los que tenían más de una semana de diferencia en la toma de las muestras.

Microbiología

La producción de BLEE se estableció en el laboratorio de microbiología del hospital por “screening” con el método de doble disco según recomendaciones del Clinical Laboratory Standard Institute¹². Un aumento de más de 5 mm de diámetro en la asociación de cefotaxima con ácido clavulánico, en comparación con la zona de inhibición del sensidisco de cefotaxima sola, fue considerado como fenotipo positivo de BLEE.

Método estadístico

La hipótesis operacional fue la existencia de una asociación, expresada en razón de riesgo (OR) de al menos 3, entre la administración de antibióticos y la emergencia de BLEE en bacterias aisladas de los pacientes pediátricos. El cálculo del tamaño muestral se realizó considerando un valor de OR de al menos 3, con nivel de error alfa de 0,05 bilateral y poder de 80%. Se consideró arbitrariamente como valor bajo la hipótesis nula, la tasa de BLEE encon-

trada en los controles del trabajo con el mejor diseño para este objeto: 17%⁸. Se incluyeron 3 controles por caso para mejorar el poder del diseño y facilitar el análisis estratificado. Se usaron como estadísticas descriptivas las medias y proporciones, según el tipo de variables. Como unidad de asociación se utilizaron razones de riesgo (OR). Como medida de dispersión se usaron rangos e intervalos de confianza de 95% (IC95%). Las pruebas de significación estadística fueron Chi cuadrado o Fisher exacto para las proporciones. El análisis estratificado para el estudio de los eventuales factores involucrados, se realizó por el método de Mantel-Haenszel, usando el Chi cuadrado y test de homogeneidad correspondientes¹³. Los factores de riesgo examinados fueron: uso de cefalosporinas de 3° generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) –el principal– uso de otros antibióticos (cefalosporinas 1°-2° generación, aminoglicósidos, penicilinas, carba-penémicos, glicopéptidos, quinolonas, oxazolidinonas), procedimientos invasivos (uso de catéter venoso central, ventilación mecánica, cirugías de tórax y abdomen), infección intrahospitalaria (infección que se manifestó 2 días posteriores al ingreso), así como el riesgo de morir por infecciones asociadas a agentes productores de BLEE.

Resultados

Al cierre del período del estudio, determinado por la cesación de casos con agentes E-K BLEE, se registraron 212 episodios de bacteriemias por *E. coli* o *Klebsiella* spp. El análisis clínico se realizó en todos los episodios en que se contaba con el registro de la ficha clínica (n = 205). No estuvieron disponibles los datos de 7 episodios en los cuales los registros de la ficha clínica no se encontraron (3,4%). El grupo en estudio quedó constituido por los 205 restantes, de los cuales 47 fueron casos y 158 controles (la razón casos: controles fue 1:3,3). La edad promedio fue de 2,44 años (rango entre 14,6 días-17,53 años), el 57% de los episodios ocurrió en varones. La tasa de cepas productoras de BLEE fue 23,4%, lo cual resulta claramente superior a lo encontrado en la literatura pediátrica revisada⁸. El análisis de

Tabla 1. Uso de cefalosporinas y su asociación con infecciones del torrente sanguíneo por agentes productores de E-K BLEE

Variable	Casos BLEE (+)	Controles BLEE (-)	Total	OR	IC 95%
CEF 3ª (+)	20	36	56		
CEF 3ª (-)	27	122	149		
Total	47	158	205	2,5	1,26 - 5

CEF: cefalosporina.

Tabla 2. Significancia de los factores estudiados en las infecciones del torrente sanguíneo por agente productores de E-K BLEE

Estadía en UCI (Si)		Casos	Controles	Total	OR	95% CI	Mantel Haenzsel 1 gl,	p
	CEF 3ª (+)	15	26	41				
	CEF 3ª (-)	20	52	72				
	Total	35	78	113	1,5	0,66 - 3,4		
(No)								
	CEF 3ª (+)	5	10	15				
	CEF 3ª (-)	7	70	77				
	Total	12	80	92	0,7	0,7 - 3,03	0,77	0,38
Catéter venoso central								
(Si)								
	CEF 3ª (+)	14	22	36				
	CEF 3ª (-)	21	42	63				
	Total	35	64	99	1,27	0,54 - 2,98		
(No)								
	CEF 3ª (+)	4	10	14				
	CEF 3ª (-)	5	79	84				
	Total	9	89	98	6,3	1,45 - 27,5	3,42	0,064
Cirugía de tórax								
(Si)								
	CEF 3ª (+)	11	11	22				
	CEF 3ª (-)	9	13	22				
	Total	20	24	44	1,44	0,4 - ,8		
(No)								
	CEF 3ª (+)	7	21	28				
	CEF 3ª (-)	17	108	125				
	Total	24	129	153	2,12	0,78 - 5,7	0,23	0,63
Cirugía abdominal								
(Si)								
	CEF 3ª (+)	1	2	3				
	CEF 3ª (-)	11	11	22				
	Total	12	13	25	0,5	0,04 - 6,4		
(No)								
	CEF 3ª (+)	17	30	47				
	CEF 3ª (-)	15	110	125				
	Total	32	140	172	4,2	1,86 - 9,3	2,42	0,145

la hipótesis principal, mostró que el uso de cefalosporinas de 3° generación durante los 30 días previos a la aparición de un hemocultivo positivo, se asoció de modo estadísticamente significativo con la probabilidad de tener una bacteriemia por E-K BLEE, con OR = 2,5 (IC 95% = 1,26 a 5) (tabla 1), resultado cercano a lo esperado en el diseño del trabajo. No hubo cambios de estos resultados después de introducir variables en el análisis, siendo el uso de catéter venoso central la variable que más se aproximó a un valor de significancia estadística (tabla 2). Las infecciones nosocomiales tuvieron una asociación independiente, con alto riesgo de tener una bacteriemia por E-K BLEE (OR = 8,2 95%CI 2,7 a 27,1) (datos no mostrados). Los aislamientos de *E. coli* correspondieron a 104 episodios (50,7%) con un 9,6% de cepas productoras de BLEE, *Klebsiella pneumoniae* se aisló en 75 episodios (36,6%), con un porcentaje mayor de cepas productoras de BLEE (59,7%), y *Klebsiella oxytoca* se aisló en 26 episodios de bacteriemia (12,7%), con un 20,8% de cepas productoras BLEE. Se observó una diferencia significativamente mayor en la producción de BLEE en *K. pneumoniae* por sobre las otras 2 especies estudiadas. El riesgo de muerte fue significativamente mayor en los niños con bacteriemias por E-K BLEE: OR = 4,83 (IC95% = 2,1 a 10,96).

Discusión

Los resultados de este trabajo establecen una asociación estadísticamente significativa entre bacteriemias por E-K BLEE y el uso de cefalosporinas de 3° generación durante los 30 días previos al desarrollo de la infección. Esto confirma lo sugerido por la literatura tanto en estudios realizados en población general y en adultos^{14,15,17-19}, como en estudio pediátricos^{2,8,9}, donde se establece la misma conclusión. En estos y otros estudios, además, se establece una asociación estadística con el uso previo de otros antibióticos²⁰, situación que nosotros no estudiamos en este trabajo.

Contrario a lo esperado, el análisis estratificado no señaló la variable estadía en UCI como factor determinante en el riesgo de emergencia

de BLEE en estos pacientes. Es posible que un examen más detallado de estos casos identifique las razones de ello. Cabe mencionar que el uso desregulado de antibióticos de amplio espectro puede explicar en parte las asociaciones encontradas, sobre todo si se constata que la probabilidad de emergencia de BLEE está asociada significativamente al grupo de pacientes con uso de cefalosporinas de 3ª generación y mayor riesgo clínico.

Con respecto al desenlace clínico en nuestro estudio, la presencia de bacteriemia E-K BLEE está asociada a un aumento de la mortalidad, situación que se debate en la literatura. Uno de los estudios pediátricos más importantes al respecto⁸ no encuentra diferencias clínicamente significativas en la mortalidad, a pesar que en el grupo de casos la mortalidad fue mayor. Lo anterior puede ser producto del menor número de pacientes incluidos en ese estudio (falta de poder del diseño), en comparación con nuestro trabajo.

Los resultados presentados refuerzan la necesidad de hacer un uso racional de antibióticos en pacientes hospitalizados, en especial de cefalosporinas de 3° generación, estrategia de la que se esperaría una disminución en el número de bacteriemias E-K BLEE, tal como lo reportado en el estudio de Peña y cols¹⁰. La importancia de nuestro estudio es que cada uno de los factores de riesgo identificados es susceptible de intervenir y modificar para disminuir la incidencia de bacteriemias por E-K BLEE en pacientes pediátricos hospitalizados y las consecuencias que esto acarrea.

Referencias

- 1.- Levy S, Fritz Gerald G, Macone A: Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. N Engl J Med 1976; 295: 583-8.
- 2.- Alpuche C, Daza C: Infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. Enf Infec y Micro 2002; 22 (4): 192-9.
- 3.- Knothe H, Shah P, Kremery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Kle-*

- bsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 1983; 11: 315-7.
- 4.- Lin M, Huang M, Lai S: Risk factors in the acquisition of extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae*: a case control study in a district teaching hospital in Taiwan. J Hosp Infect 2003; 53: 39-45.
 - 5.- Lautenbach E, Patel J, Bilker W, Edelstein P, Fishman N: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001; 32: 1162-71.
 - 6.- Stürenburg E, Mack D: Extended-spectrum B-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. J Infect 2003; 47: 273-95.
 - 7.- Ramphal R, Ambrose P: Extended-spectrum betalactamases and clinical outcomes: current data. Clin Infect Dis 2006; 42: S164-72.
 - 8.- Zaoutis T, Goyal M, Chu J, et al: Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. Pediatrics 2005; 115: 942-9.
 - 9.- Acuña M, Benadof D, Herrera P, Rodríguez P: Asociación entre el uso de cefalosporinas de 3ª generación y bacteriemia en niños por patógenos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). XXIII Congreso Chileno de Infectología - VI Encuentro de Infectólogos del Cono Sur. Noviembre 2006. Viña del Mar, Chile.
 - 10.- Peña C, Pujol M, Ardanuy C, et al: Epidemiology and Successful Control of a Large Outbreak Due to *Klebsiella pneumoniae* Producing Extended-Spectrum β -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42 (1): 53-8.
 - 11.- Ernster V: Nested case-control studies. Prev Med 1994; 23 (5): 587-90.
 - 12.- CLSI: Performance standards for antimicrobial sensitivity testing; informational supplement CLSI document M100-S21. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. January 2004, January 2005, January 2006, January 2007.
 - 13.- Schlesselman J: Case-Control Studies. Oxford University Press, N.Y. 1982.
 - 14.- Araya-Fonseca C, Boza-Cordero R, Arguedas-Soto L, Badilla-Baltodano G, García-Santamaría F: Infecciones nosocomiales por bacterias productoras de betalactamasa de espectro ampliado: prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. AMC 2007; 49 (2): 90-6.
 - 15.- Bellissimo-Rodríguez F, Frade C, Costa A, Achcar J, Castro G, Martínez R: Clinical outcome and risk factors related to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. Infection among hospitalized patients. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2006; 101 (4): 415-21.
 - 16.- Kim Y, Pai H, Lee H, et al: Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1481-92.
 - 17.- Paterson D, Bonomo R: Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-86.
 - 18.- Martínez J, Aguilar J, Almela M, et al: Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteremia. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1082-5.
 - 19.- Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, et al: Community-Onset Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis. Clin Infect Dis 2010; 50: 40-8.
 - 20.- Musikavorn K, Chumpengpan C, Sujinpram C: Risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* bacteriemia in Thai emergency department: a retrospective case-control study. Asian Biomedicine 2011; 5 (1): 129-38.