



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI
U.M.A.E. HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**“COLONIZACIÓN INTESTINAL EN RECIÉN NACIDOS
REFERIDOS A LA UCIN DEL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SIGLO XXI”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO GÓNGORA MELÉNDEZ

TUTOR:

DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

**ASESOR METODOLÓGICO:
DR. EDGAR CRUZ GARCÍA**



MÉXICO, D.F.

AGOSTO, 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

A mi Familia por su amor y apoyo incondicional

A Carlos, Mario, Fidel, Olivia y Karen por su amistad

A mi Hospital de Pediatría por sus enseñanzas sin fin

A la Dra. Miranda por sus conocimientos para enriquecer este trabajo y gran paciencia

Al Dr. Edgar Cruz por su apoyo

A Oti por sus buenos consejos

ÍNDICE

Contenido	Página
Agradecimientos.....	2
Resumen.....	3
Antecedentes.....	5
Objetivos.....	8
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	20
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	21

RESUMEN

Objetivos: Establecer la frecuencia de colonización intestinal en pacientes referidos a la UCIN de la UMAE, Hospital de Pediatría, con más de 7 días de estancia hospitalaria previa, Determinar el número de pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEEs. Cuantificar el número de pacientes que permanecen colonizados por 7 y 14 días. **Material y métodos.** Diseño: cohorte descriptiva. Lugar: UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de febrero a julio de 2007. La unidad cuidados intensivos neonatales (UCIN) de este centro cuenta con 24 camas. Recibe pacientes referidos de la zona suroeste del D.F., Morelos, Guerrero, Querétaro y Chiapas. **Criterios de inclusión y muestreo:** Se incluyeron mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos, todos los pacientes con el antecedente de hospitalización previa de por lo menos 7 días. Se les informó a los familiares del estudio y se les solicitó consentimiento verbal para la toma de las muestras. Se registraron los datos demográficos (hospital de procedencia, edad, sexo, días de estancia hospitalaria previa, uso antibiótico, servicio de atención de su hospital de procedencia y enfermedad de base), de su expediente. **Métodos:** A todos los pacientes se les tomó coprocultivo por medio de hisopado rectal en el momento del ingreso, 7 y 14 días de estancia. Las muestras fueron inoculadas en gelosa Mueller-Hinton y gelosa Mac Conkey. A todos los aislamientos se realizó tinción de Gram, e identificación. A las enterobacterias se les determinó perfil de susceptibilidad antimicrobiana por medio del sistema automatizado Vitek-2 (Phoenix, Bio-Merieux). Los valores de corte para considerar a la bacteria sensible o resistente se tomaron de las recomendaciones del Clinical Laboratory Standards Institute. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva. Estadística inferencial: comparación de proporciones por medio de prueba de Chi cuadrada. **Resultados:** Se incluyeron un total de 50 pacientes. A 34 se les tomó una segunda muestra a los 7 días y solo a 5 una tercera. El 64% había recibido tratamiento antimicrobiano en su hospital de referencia. El 86% se encontró colonizado en la primera muestra. El 59% de las enterobacterias aisladas fueron productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs). No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.57$) para aquellos pacientes con aislamiento de una enterobacteria BLEEs+ y el antecedente de uso de antimicrobiano con respecto a los que no tuvieron aislamiento. Las enterobacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp. **Conclusiones:** La frecuencia de colonización intestinal por enterobacterias productoras de BLEEs es muy elevada en los pacientes referidos a UCIN. La enterobacteria más frecuentemente aislada fue *Klebsiella pneumoniae*. Es necesario dar cumplimiento a las precauciones estándar para evitar la diseminación mediante transmisión horizontal.

Palabras clave: colonización intestinal, unidad de cuidados intensivos neonatales, enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido.

ABSTRACT

Objectives: to establish the frequency of intestinal colonization in patients referred to NICU of the UMAE, with more than 7 days of previous hospital stay, to determine the number of patients colonized by producing-ESBLs enterobacterias, and the number of patients that persist colonized for 7 and 14 days. **Material and methods:** Design: descriptive cohort. It was performed in the UMAE Hospital de Pediatría del Centro Medico Nacional Siglo XXI. This tertiary-care center has a neonatal intensive care unit with 24 beds. It is the referral hospital for patients in the southeast zone of the D.F. and the states of Morelos, Guerrero, Queretaro and Chiapas. **Inclusion criteria and sample:** non-probabilistic sample of consecutive cases, admitted to the NICU with previous hospital stay of at least 7 days. Parents were informed of the study for their consent of the samples. Demographic data were obtained (referral hospital, age, sex, days of stay, antimicrobial use, department of hospitalization and underlying disease). **Methods:** a fecal simple was obtained from all patients by rectal hisope, at the admission and 7 and 14 days after. Samples were plated on agar Mueller-Hinton and Mac Conkey. To all growth bacteria on agar Mac Conkey were performed Gram-stain. Identification and susceptibility were done by automatized system Vitek-2 (Phoenix, Bio-Merieux). Cut-off values to consider susceptible or resistant bacteria were calculated according to the Clinical Laboratory Standards Institute. **Statistical analysis:** descriptive statistics, and square-chi. **Results:** 50 patients were included, to all a first simple was taken, a second one was obtained for 34 and a third for only 5/50 patients. 64% had a history of previous antimicrobial use in their referral hospital. 86% was colonized in the first sample, 13 patients with more than one enterobacteria. 59% of the isolated enterobacteria were ESBLs producers. There was no statistical difference for those patients with antimicrobial use and a positive culture for a ESBLs producers in comparison with those with a negative culture ($p=0.57$). The most frequent enterobacteria isolated were: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp. **Conclusions:** intestinal colonization with enterobacterias is high in patients referred to the NICU. *Klebsiella pneumoniae* was the enterobacteria most frequently isolated. It is necessary to comply with standard precautions to avoid horizontal dissemination.

Key words: intestinal colonization, neonatal intensive care unit, extended-spectrum beta-lactamases producing enterobacterias.

ANTECEDENTES

La microbiota intestinal del recién nacido es un ecosistema complejo que se compone numerosos géneros y especies de bacterias (1,2). En los neonatos se conoce que el tracto digestivo es estéril al nacimiento y se coloniza a una velocidad que depende del tipo de alimentación y el ambiente en el que se encuentran. En el caso de que permanezcan hospitalizados adquieren microbiota diferente.

Los nacidos por parto vaginal más frecuentemente tienen *Escherichia coli* comparado con aquellos nacidos por cesárea. Toma 2 semanas para que la mayoría de los neonatos se colonicen por enterobacterias. Los anaerobios dominantes son inicialmente bifidobacterias y clostridios, los *Bacteroides* colonizan solo el 30% de los neonatos obtenidos por parto vaginal y la prevalencia se incrementa lentamente; en nacimientos por cesárea, estos anaerobios pueden aparecer hasta un año después (1,2).

Aunque se sabe del papel principal de la flora vaginal, fecal y perineal de la madre, las fuentes ambientales pueden contribuir significativamente en la colonización intestinal de los neonatos (3-7). Otro factor que influye en la colonización intestinal es el uso de antibióticos, ya que los neonatos que los reciben tienen más *E. coli* y *S. aureus*, pero menos clostridios (4,8). La microflora intestinal en neonatos prematuros en unidades de cuidados intensivos, tratados con una combinación de cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos dentro de las primeras horas de vida, se caracterizan por una ausencia total de microflora habitual, con predominio de enterococos y estafilococos (9-10). Varios estudios han demostrado que la colonización intestinal por microorganismos patógenos precede el inicio de una infección ya que el intestino es el principal reservorio para estos. En las unidades de cuidado intensivo, el uso de antimicrobianos, la alimentación con nutrición parenteral total, el ayuno, y el contacto con la microbiota hospitalaria convierte a los pacientes en reservorios de patógenos multirresistentes (11).

También se ha reportado que la colonización en pacientes hospitalizados por enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) va del 11.9% al 59%, en su mayoría en pacientes en unidades de cuidado intensivo (12-14) y con enfoque especial a los aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli* (13-16). El factor de riesgo que se relaciona en

diferentes estudios es el uso de antimicrobianos, específicamente cefalosporinas de tercera generación (y de éstas, ceftazidima) (17-19). Se cree que estos pacientes pueden ser portadores por períodos prolongados y contribuir a la diseminación intra y extrahospitalaria (20).

La frecuencia de cepas productoras de BLEEs en diferentes países varía de 20 al 48% (21), sin embargo en nuestro país (22,23) se destaca su elevada frecuencia (50-60%) predominando cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Serratia marcescens*.

En el Hospital de Pediatría el problema de resistencia en *Klebsiella pneumoniae* es muy elevado, como ha sido demostrado en diferentes estudios efectuados a lo largo de los últimos 8 años, la frecuencia de asilamientos de enterobacterias productoras de BLEEs es del 37% (24,25). Las infecciones nosocomiales causadas por enterobacterias en el Hospital de Pediatría han ocupado los tres primeros lugares en los últimos cinco años, y se han asociado a un gran impacto en el curso clínico y sobrevida en los pacientes así como costos de atención (26).

Como parte de una propuesta de investigación que tiene como objetivo disminuir las infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs en hospitales del IMSS se han realizado una serie de intervenciones desde 2004. En Hospital de Pediatría se sustituyó la ceftazidima por piperacilina-tazobactam en el tratamiento del paciente con neutropenia y fiebre, con disminución de la frecuencia de las enterobacterias productoras de BLEEs en dos años de 55% a 37%, (27,28). En el 2005 se determinó la frecuencia de colonización intestinal por enterobacterias productoras de BLEEs en población pediátrica de hospitales de segundo nivel que refieren pacientes al Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, encontrándose que más del 57% se colonizaban después de 7 días de hospitalización, siendo los recién nacidos y lactantes el grupo más afectado (29). En dos de los tres hospitales incluidos se registró una colonización superior al 40%, pero más del 80% de los pacientes se colonizaban por bacterias del mismo origen (clonas comunes).

La disminución en el empleo de cefalosporinas de tercera generación, en diferentes situaciones clínicas puede ser una estrategia útil para reducir la colonización de enterobacterias productoras de BLEEs, la cual requiere de evaluación estrecha, por lo que en el 2005 se implementaron programas educativos en hospitales de segundo nivel de atención del IMSS para el

seguimiento de las guías realizadas para tratamiento de infecciones comunitarias y nosocomiales para cumplir con las recomendaciones para el uso adecuado de antimicrobianos.

Con la finalidad de evaluar de forma indirecta las maniobras antes mencionadas, y como parte de la etapa final de la propuesta, se incluyeron todos los pacientes referidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría, para determinar la frecuencia de colonización intestinal, independientemente del hospital de referencia, y establecer así la diseminación de enterobacterias BLEEs positivas.

OBJETIVOS

1. Establecer la frecuencia de colonización intestinal en pacientes referidos a la UCIN de la UMAE, Hospital de Pediatría, con más de 7 días de estancia hospitalaria previa.
2. Determinar el número de pacientes colonizados por enterobacterias productoras de BLEEs.
3. Cuantificar el número de pacientes que permanecen colonizados por 7 y 14 días.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es parte de una propuesta de investigación que cuenta con apoyo de CONACYT en la convocatoria 2004-1, número 1056, y que fue aprobada por la Comisión Nacional de Investigación.

Se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Este centro de tercer nivel de atención, cuenta con 184 camas y 5 áreas de hospitalización: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UTIP) 18 camas, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) 24 camas, Unidad de Transplantes 5 camas y las áreas de hospitalización de acuerdo a la edad pediátrica (lactantes, preescolares, escolares y adolescentes). Es centro de referencia de pacientes derechohabientes al IMSS del Distrito Federal, Morelos, Guerrero, Querétaro y Chiapas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte descriptiva.

MÉTODOS

Se incluyeron mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos, todos los pacientes referidos a la UCIN de otras unidades de atención médica, de febrero a julio de 2007, con el antecedente de hospitalización previa de por lo menos 7 días. Se les informó a los familiares del estudio y se les solicitó consentimiento verbal para la toma de las muestras. Se registraron los datos demográficos (hospital de procedencia, edad, sexo, días de estancia hospitalaria previa, uso antibiótico, servicio de atención de su hospital de procedencia y enfermedad de base), de su expediente.

A todos los pacientes incluidos se les tomó coprocultivo por medio de hisopado rectal al momento del ingreso, 7 y 14 días a los que permanecieron hospitalizados. Las muestras fueron inoculadas en gelosa Mueller-Hinton y gelosa Mac Conkey. Para la toma, transporte y procesamiento microbiológico de las muestras se capacitó al tesista. A todos los aislamientos en gelosa Mac Conkey se les realizó tinción de Gram, e identificación y determinación del perfil de susceptibilidad antimicrobiana por medio del sistema automatizado Vitek-2 (Phoenix, Bio-Merieux). Se tomó como positivo la detección de BLEEs en el reporte del equipo automatizado. Los valores

de corte para considerar a las bacterias sensibles o resistentes fueron tomadas de las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en ingles) (30).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias simples y tabla de distribución de frecuencias para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. En estadística inferencial se empleó comparación de proporciones por medio de chi-cuadrada (SPSSv.10).

RESULTADOS

Durante el periodo de febrero a julio de 2007 de los 161 pacientes que fueron admitidos a la UCIN se incluyeron 50 que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales el 72% correspondieron al sexo femenino. La mediana para la edad y para la estancia hospitalaria fue de 18 días (intervalo 12-31 días). El 60% de los pacientes había permanecido entre una y tres semanas en su hospital de referencia y el 16% habían tenido estancia superior a 45 días.

Los principales motivos de ingreso fueron: cardiopatía congénita en 42%, cierre de conducto arterioso (pacientes prematuros) y patología de tubo digestivo en 16% cada uno, y otros menos frecuentes fueron hidrocefalia, lesión de la vía aérea, y neuroinfección.

Los tres principales hospitales de referencia fueron: con 44% el Hospital de Gineco-obstetricia No 4 (HGO No 4), con 12% el Hospital General Regional (HGR) de Guerrero y con un 8% cada uno los hospitales de: HGR de Querétaro, HGR Chiapas y Hospital General Zona (HGZ) No 32.

Los servicios de los procedencia de los pacientes fueron: UCIN con 58% (29), cunero patológico con 26% (13), prematuros con 10% (5) y 2% (1) en cada uno de los siguientes servicios: neonatos, mamá canguro y pediatría.

En las notas de envío se registró que el 64% de los pacientes habían recibido previamente un antibiótico. El 88% recibió cefalosporinas de tercera generación, de estos el 9.3% ceftazidima. Un 68% recibió un aminoglucósido en combinación con otros antimicrobianos (beta-lactámicos, vancomicina). El 6.2% había recibido carbapenémicos.

Los datos anteriores se presentan en detalle en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características demográficas de 50 pacientes referidos a la UCIN del HP de febrero a julio de 2007.

Característica	Número de casos 50	Porcentaje (%)
Genero F:M	2.6:1	72/28
Días en hospital de referencia		
7-21 días	30	60
22-45 días	12	24
>45 días	8	16
Hospital de referencia		
HGO No 4	22	44
HGR Guerrero	6	12
HGZ Querétaro	4	8
HGZ Villa Coapa	4	8
HGR Chiapas	4	8
HGR Puebla	2	4
HGZ Venados	2	4
HGZ 47	2	4
HGR Veracruz	1	3
HGR Morelos	1	2
HGZ 8	1	2
HGZ Troncoso	1	2
Pacientes que recibieron antibióticos en su hospital de referencia	32	64
Cefalosporinas 3 ^a gen	28	88
Aminoglucósido	22	68.7
Dicloxacilina	15	46.8
Ampicilina	14	43.7
Vancomicina	7	21.8
Ceftazidima	3	9.3
Metronidazol	3	9.3
Carbapenémicos	2	6.2
Servicio de hospitalización previa		
UCIN	29	58
Cunero patológico	13	26
Prematuros	5	10
Neonatos	1	2
Mama canguro	1	2
Pediatria	1	2

A todos los pacientes se les tomó coprocultivo en las primeras 24 h del ingreso. A 68% (34/50) se les tomó una segunda muestra, y solo 10% (5/50) permaneció hospitalizado hasta los 14 días. .

Al ingreso a la UCIN, el 86% (43/50) de los pacientes tuvieron un resultado positivo en el coprocultivo para un total de 60 aislamientos, 42 de ellos correspondieron a enterobacterias, doce pacientes tuvieron dos enterobacterias, tres una enterobacteria en combinación con *Staphylococcus coagulasa* negativa y uno tuvo tres enterobacterias (*E. coli*/*K. pneumoniae*/*E. cloacae*). El 59.5% de las enterobacterias aisladas en la primera muestra fueron productoras de BLEEs. En la segunda muestra que se tomó a 34 pacientes se encontraron 24 aislamientos de los cuales el 62% (15) correspondió a enterobacterias, 60% BLEEs positivas. En la tercera muestra que se tomó a cinco pacientes se recuperaron 9 enterobacterias. Todos tenían coprocultivo positivo. Solo el 33% de estas enterobacterias fue BLEEs positiva (cuadro 2).

Otros aislamientos que se encontraron en los pacientes fueron *Staphylococcus coagulasa* negativa (de un 30 a 38%, bacilos Gram-negativos no fermentadores en tres pacientes, y *Candida albicans* en un paciente.

**Cuadro 2. Distribución de los diferentes géneros de enterobacterias
en las tres muestras.**

Enterobacteria	Primera muestra			Segunda muestra			Tercera muestra			Total	
	No.	BLEEs	%	No.	BLEEs	%	No.	BLEEs	%	No.	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	13	65	6	4	66	3	2	66	28	43
<i>Escherichia coli</i>	11	8	72	6	3	50	4	0	50	21	32
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	3	42	2	1	50	1	1	100	10	15
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	100	1	1	100	0	0	0	2	3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.5
Subtotal	42	25	59	15	9	60	9	3	33	65	100

De los pacientes colonizados con al menos una enterobacteria BLEEs positiva, el 69% tuvieron el antecedente de haber recibido un tratamiento antimicrobiano previo, cuando se hizo la comparación con aquellos pacientes que tenían colonización por enterobacterias no productoras de BLEEs, no hubo diferencia con respecto al antecedente de uso de antimicrobianos (69% vs 46% p = 0.57).

Siete pacientes permanecieron con cultivo negativo desde su ingreso hasta la segunda muestra. Cinco pacientes con un cultivo positivo al ingreso eliminaron la colonización al momento de la toma de la segunda muestra. Las enterobacterias que con más frecuencia se aislaron en las tres muestras fueron *K. pneumoniae* y *E. coli* con 28 (43%) y 21 (32%) respectivamente. El tercer lugar correspondió al género *Enterobacter* con 12 aislamientos. En la tercera muestra los cinco pacientes que permanecieron hospitalizados se encontraron con cultivo positivo para enterobacterias, y en uno además se agregó *Pseudomonas aeruginosa*.

De los aislamientos de *Klebsiella* spp., el 67% tuvieron un reporte de prueba positiva para BLEEs en el equipo automatizado, cuando se revisan las concentraciones mínimas inhibitorias y el

porcentaje de resistencia a los diferentes antimicrobianos probados, se observó que en orden decreciente, la resistencia fue mayor para ampicilina, seguida de ceftazidima y amikacina. Los fármacos con mayor actividad fueron los carbapenémicos (imipenem y meropenem) y ciprofloxacino.

Cuadro 3. Concentración mínima inhibitoria 50-90 y porcentaje de resistencia de 28 cepas de *K. pneumoniae* y una de *K. oxytoca*.

Antibiótico	CMI 50	CMI 90	No. de cepas resistentes	% resistencia
Ampicilina	≥32	≥32	25	89
Piperacilina/tazobactam	≥8	≥128	7	24
Cefuroxima	≥64	≥64	16	55
Cefotaxima	≥4	≥64	13	44
Ceftazidima	≥64	≥64	21	72
Imipenem	≥1	≥1	2	7
Meropenem	≥0.25	≥0.25	2	7
Amikacina	≥64	≥64	19	62
Ciprofloxacino	≥0.25	≥0.25	0	0

Para las cepas de *E. coli*, la detección de BLEEs fue positiva en 52%, en el informe de resistencia, el porcentaje más elevado fue para ampicilina, seguido de piperacilina, después para cefuroxima, cefuroxima/axetil y cefotaxima. La resistencia a quinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina fue de 38%), y al igual que para *K. pneumoniae* los carbapenémicos tuvieron la mayor actividad. La resistencia a amikacina fue de 14%.

Cuadro 4. Concentración mínima inhibitoria 50-90 y porcentaje de resistencia de 21 cepas de *E. coli*.

<i>Antibiótico</i>	<i>CMI 50</i>	<i>CMI 90</i>	<i>No. de cepas resistentes</i>	<i>% resistencia</i>
Ampicilina	≥32	≥32	15	71
Amoxicilina/clavulanato	≥16	≥16	4	19
Piperacilina	≥128	≥128	12	57
Piperacilina/tazobactam	≥4	≥8	0	0
Cefuroxima	≥16	≥64	10	47
Cefuroxima/axetil	≥16	≥64	10	47
Cefotaxima	≥1	≥64	9	42
Ceftazidima	≥8	≥64	5	23
Imipenem	≥1	≥1	0	0
Meropenem	≥0.25	≥0.25	0	0
Amikacina	≥16	≥16	3	14
Ciprofloxacino	≥0.25	≥0.25	8	38
Levofloxacino	≥0.25	≥0.25	8	38
Norfloxacino	≥0.5	≥0.5	7	33

DISCUSIÓN

En diferentes estudios se ha demostrado que la frecuencia de colonización intestinal por enterobacterias productoras de BLEEs se incrementa de manera directamente proporcional con los días de estancia hospitalaria y el factor de riesgo determinante es el uso de antimicrobianos de amplio espectro (31-33). En este estudio, al igual que en otros ya publicados a nivel mundial (34,35), se encontró que los pacientes que proceden de otras unidades, ya se encontraban colonizados con diferentes bacterias multirresistentes en más del 50% de los casos (34,35), pero no parece existir una diferencia con respecto al uso de antimicrobianos y la colonización por enterobacterias productoras de BLEEs. Aparentemente la mayoría de los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano, y esto no determina que sean portadores en tracto gastrointestinal de una bacteria resistente.

Aparentemente el hospital de referencia que aporta un mayor número de pacientes colonizados con enterobacterias productoras de BLEEs es el HGO No 4. Sin embargo, al agrupar los demás hospitales en otros diferentes al HGO No 4 y foráneos, la frecuencia es elevada. Los pacientes que ingresan procedentes del HGO No 4 solo tienen cultivos negativos en 5.5%, pero debido al número de pacientes procedentes de otros hospitales, no es posible establecer conclusiones con respecto a la colonización.

La mayoría de los pacientes habían recibido por lo menos un esquema antimicrobiano previo a su ingreso a la UCIN. Los antibióticos que se utilizaron con más frecuencia fueron las cefalosporinas de tercera generación, aunque no se encontró una frecuencia elevada de uso de ceftazidima. Una de las recomendaciones principales para disminuir la selección de enterobacterias productoras de BLEEs es la restricción de este fármaco, reservándolo para indicaciones terapéuticas establecidas (por ej. Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, tratamiento empírico en pacientes con fiebre y neutropenia). Afortunadamente el uso en estas unidades es bajo, sin embargo, es una práctica común la prescripción de esquemas que incluyen otras cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona), que pueden favorecer la persistencia en las enterobacterias en esas unidades.

Con respecto a los cambios en la colonización encontrados en los pacientes, en la muestra tomada al día 7 la frecuencia de enterobacterias es similar, pero al día 14 todos se encuentran colonizados, si bien de la cohorte, solamente un 10% de los pacientes permanecen en UCIN. Esto es debido a que los pacientes son referidos a la unidad para la resolución de problemas quirúrgicos, y una vez que se realiza la intervención, son egresados al servicio de Lactantes o regresan a su unidad de referencia.

Klebsiella pneumoniae es la enterobacteria aislada con mayor frecuencia (43%), y también la que posee un perfil de resistencia característico cuando se trata de cepas productoras de BLEEs, con resistencia elevada a amikacina, pero sensible a quinolonas y carbapenémicos. En los últimos años, se ha destacado la mayor participación de cepas de *Escherichia coli*, con una resistencia creciente a quinolonas, lo cual indica la adquisición de mecanismos de resistencia por estos microorganismos que fácilmente colonizan el tracto urinario.

El peso de la colonización intestinal como un factor de riesgo para la diseminación de microorganismos resistentes y posterior desarrollo de infección, se ha tratado de modificar por diferentes estrategias: descontaminación selectiva, restricción del uso de antibióticos de amplio espectro, el aislamiento estricto del paciente, entre otros (11), sin embargo, aún el problema no se ha resuelto. La primera medida, la más sencilla, que es el lavado de manos, es la que menos se cumple. Es un hecho aceptado que los pacientes que desarrollan una infección nosocomial y tienen previamente un patógeno que coloniza ya sea tracto digestivo o respiratorio, la infección se origina con mayor probabilidad de estos sitios, ya que la colonización por un microorganismo multiresistente es un prerrequisito para desarrollarla. Solo mediante un estudio de identidad genómica sería posible establecer si efectivamente el aislamiento intestinal es el mismo que presentaron los pacientes que desarrollaron infección.

La tasa de infección no se ha modificado en los últimos años en la UCIN, sin embargo, las enterobacterias que dan origen a infección nosocomial, y de las cuales *Klebsiella pneumoniae* sea mantenido en primer lugar desde hace varios años, parecen diseminarse a partir de los pacientes que ingresan colonizados, ya que se ha demostrado que en otras áreas de hospitalización, la frecuencia de infección es muy baja (29).

Entre las limitaciones de este estudio está el número diferente de pacientes que se incluye en cada una de las muestras. Si se incluyen más pacientes, el resultado sería similar ya que se está observando una menor estancia hospitalaria. Es necesario, sin embargo, realizar recomendaciones para los hospitales foráneos que envían pacientes, ya que no se encuentran exentos de estos microorganismos. Por la cantidad y calidad de la información registrada en la nota de envío, no es posible establecer con precisión otros factores de riesgo para la adquisición de una enterobacteria BLEEs positiva, por ello el único antecedente que se registró ya que se anota en la mayoría de los casos, es la administración de antimicrobianos. Aún con estas debilidades se destaca la necesidad de continuar con el apego a las medidas de control para limitar la diseminación de estas enterobacterias, mientras el paciente permanece hospitalizado.

CONCLUSIONES

- De los pacientes en la UCIN de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN, con 7 días de estancia en hospital de referencia, es posible esperar una colonización del tracto gastrointestinal por enterobacterias productoras de BLEES hasta en el 60%.
- Esta colonización es similar a los 7 días de estancia en UCIN. Muy pocos pacientes tienen estancias de dos semanas o más, y para ese momento la frecuencia de enterobacterias productoras de BLEEs disminuye a 33%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata LJ, Urrutia JJ. Intestinal colonization of breastfed children in a rural area of low socioeconomic level. *Ann N Y Acad Sci* 1971;176:93–109
2. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol* 1982;15:189–203
3. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19–25
4. Bennet R, Nord CE. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. *Infection* 1987;15:332–336
5. Fryklund B, Tullus K, Berglund B, Burman LG. Importance of the environment and the faecal flora of infants, nursing staff and parents as sources of gram-negative bacteria colonizing newborns in three neonatal wards. *Infection* 1992;20:253–257
6. Tannock GW, Fuller R, Smith SL, Hall MA. Plasmid profiling of members of the family Enterobacteriaceae, lactobacilli, and bifidobacteria to study the transmission of bacteria from mother to infant. *J Clin Microbiol* 1990;28:1225–1228
7. Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, Jalil F, Khan SR, Larsson P, Mellander L, Svanborg C, Wold AE, Hanson LA. Intestinal colonization with enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:602–610
8. Bennet R, Eriksson M, Nord CE, Zetterstrom R. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:533–539
9. Kafarskaia LI, Volodin NN, Efimov BA, Afanas'ev SS, Shkoporov AN. Peculiarities of microbial colonization of the intestinal tract in newborns and pre-term infants in intensive care units. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2006;(1):10-5
10. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *2003 Supp Acta Paediatrica* 91(441):48-55

11. Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens. *CID* 2004;39:219-26.
12. Nowakowoska M, Zientara RM, Maruniak-Chudek I, Swietliski MG, Radosz-Komoniewska H. Intestinal colonization of newborn treated in intensive care units by multiple drug resistant microorganisms. *Med Dosw Mikrobiol* 2004;56:301-8
13. Boo NY, Ng SF, Lim VK. A case control study of risk factors associated with rectal colonization of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella* sp. in newborn infants. *J Hosp Inf* 2005;61:68-74.
14. Duman N, Abacioglu H, Karaman M, Duman N, Ozkan H. Beta-lactam antibiotic resistance in aerobic commensal fecal flora of newborns. *Pediatr Int* 2005;47:267-73
15. Peña C, Pujo M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Linares J, Garriosa F. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL-KP) in intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997;35:9-16
16. Franciczek R, Sobieszczanska B, Grabowski M, Mowszet K, Pytrus T. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases among *Escherichia coli* isolates from hospitalized and healthy children. *Folia Microbiol* 2003;48:243-7
17. Valenzuela FA, Solórzano SF, Miranda G. Utilidad de la electroforesis de campos pulsados para analizar cepas de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina UNAM. 2001.
18. Miranda G, Castro N, Leaños B, Solorzano F, Siva J. Clonal and Horizontal Dissemination of *Klebsiella pneumoniae* Expressing SHV-5 Extended-Spectrum B-Lactamase in Mexican Pediatric Hospital. *J Clin Microbiol*.2004;42:30-34.
19. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8
20. Bosi C, David-Regli A, Bornet C, Mallea M, Pages J, Bollet. Most *Enterobacter aerogenes* strains in France belong to a prevalent clone. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2165-2169.
21. Drusano GL. Infection in the intensive Care Unit: Beta-lactamase-mediated resistance among enterobacteriaceae and optimal antimicrobial dosing. *CID* 1998;27:S111-6.

22. Silva J., Aguilar C, Estrada MA. Susceptibility to new beta- lactams of enterobacteria extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producers and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Mexico. J Chemother 1998;10:102-107.
23. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC, Gayosso C, Daza A, Perez-Prado MC, Salcido L, Santos JI, Alpuche-Aranda CM. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-1 genes. C ID 2004;38:1067-74.
24. Miranda G, Castro N, Leaños B, Solórzano F, Siva J. Clonal and horizontal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* expressing SHV-5 extended-spectrum B-lactamase in mexican pediatric hospital. J Clin Microbiol 2004;42:30-34.
25. Alcántar-Curiel MD, Daza C, Tinoco JC, Morfin R, Solórzano SF, Rodríguez E, Miranda G, Gayosso C, Santos JI, Alpuche AC. Alta frecuencia de *Klebsiella pneumoniae* nosocomiales productoras de b-lactamasa de espectro extendido (BLEEs) en instituciones mexicanas asociadas a diseminación clonal y horizontal de plásmidos conjugativos. Resumen. IX Congreso Panamericano de Infectología. Córdoba Argentina. Mayo 2003.
26. Peregrino L, Miranda MG. Características clínicas de la infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productoras y no productoras de beta lactamasa de espectro extendido (BLEEs) Factores asociados a falla terapéutica en pacientes pediátricos con infección por *K. pneumoniae*. Tesis Infectología Pediátrica. Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS.2003.
27. Registros del Laboratorio Clínico. Sección de Microbiología. UMAE, Hospital de Pediatría. 2004-2006.
28. Huerta GG, Fortino SS, Miranda NG. Prevalencia de colonización gastrointestinal por Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) en población pediátrica hospitalizada en unidades de segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tesis Infectología Pediátrica. 2005. UNAM

29. Cruz GE, Miranda NG, Impacto de la disminución del uso de ceftazidima en la frecuencia de infecciones beta lactamasas de espectro extendido (BLEEs) en enterobacterias. Tesis Pediatría. Hospital de Pediatría. CMN SXXI. 2005. UNAM
30. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15. Pennsylvania 19087-1898. USA, 2005.
31. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvator A, Walsh M, Zetts L, Toltzis H. Molecular epidemiology of antibiotic-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit during a non-outbreak period. *Pediatrics* 2001;108:1143-48.
32. Toltzis P, Hoyen C, Spiner-Block S, Salvator AE, Rice LB. Factors that predict preexisting colonization with antibiotic resistant gram negative bacilli in patients admitted to a pediatric intensive care unit. *Pediatrics* 1999;103:719-23.
33. Leonard ME, Van Saene Hk, Sears P, Pathogenesis of colonization and infection in a neonatal surgical unit. *Crit Care Med* 1990;18:264-9.
34. Goldman DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr* 1978;93:288-293.
35. Dent A, Toltzi P. Descriptive and molecular epidemiology of gram negative bacilli infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:279-283.
36. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:597-608.
37. Lucet JC, Regnier B. Enterobacteria producing extended spectrum β -lactamase. *Pathol Biol* 1998;46:235-43
38. Decre D, Gachot B, Lucet JC. Clinical and bacteriologic Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in medical intensive care unit. *C I D* 1998;27:834-44.
39. Cormican M, Marshall S, Jones R. Detection of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing Strains by the E-test ESBL Screen. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1880-84

40. Petros AJ, O'Connell M, Roberts C, Wade P, van Saene HK. Systemic antibiotics fail to clear multidrug-resistant *Klebsiella* from a Pediatric ICU. Chest 2001;119:862-66.