

**UNIVERSIDAD MILITAR
NUEVA GRANADA**



**COMPARAR EL USO SISTEMÁTICO DE PIPERACILINA TAZOBACTAM
VERSUS EL CEFEPIME PARA EL MANEJO EMPIRICO DE
INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD, EN RELACION
A AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS AMPC EN LA UNIDAD DE
CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
CLINICA SAN RAFAEL DESDE EL AÑO 2007 A 2011**

DIEGO FERNANDO LEYTON CABALLERO RESIDENTE DE III AÑO DE PEDIATRÍA
ANDREA SALAZAR ARIAS RESIDENTE DE II AÑO DE PEDIATRÍA

Tesis de Grado

Tutor temático

DRA DIANA ALEJANDRA RUIZ RODRIGUEZ.
PEDIATRA COORDINADORA DE UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL

**HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION DE PEDIATRIA
BOGOTÁ
ENERO DE 2013**

**COMPARAR EL USO SISTEMATICO DE PIPERACILINA TAZOBACTAM
VERSUS EL CEFEPIME PARA EL MANEJO EMPIRICO DE INFECCIONES
ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD, EN RELACION A AISLAMIENTOS
DE MICROORGANISMOS AMPC EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO
PEDIATRICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL
DESDE EL AÑO 2007 A 2011**

INVESTIGADORES

**DIEGO FERNANDO LEYTON CABALLERO RESIDENTE DE III AÑO DE
PEDIATRÍA**

ANDREA SALAZAR ARIAS RESIDENTE DE II AÑO DE PEDIATRÍA

TUTOR TEMÁTICO

**DRA DIANA ALEJANDRA RUIZ RODRIGUEZ PEDIATRA COORDINADORA DE
UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO HOSPITAL UNIVERSITARIO
CLINICA SAN RAFAEL**

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL

BOGOTA MAYO 23 DE 2012

TABLA DE CONTENIDO

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCION**
- 3. MARCO TEORICO**
- 4. JUSTIFICACION**
- 5. OBEJTIVOS**
- 6. METODOLOGIA**
- 7. RESULTADOS**
- 8. DISCUSION**
- 9. CONCLUSIONES**
- 10. BIBLIOGRAFIA**

COMPARAR EL USO SISTEMATICO DE PIPERACILINA TAZOBACTAM VERSUS EL CEFEPIME PARA EL MANEJO EMPIRICO DE INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD, EN RELACION A AISLAMIENTOS DE MICROORGANISMOS AMPC EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL DESDE EL AÑO 2007 A 2011

1. RESUMEN

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud cobran un importante valor en la práctica clínica diaria por lo cual es necesario identificar los microorganismos implicados en dichas infecciones y la respuesta frente a los esquemas antibióticos instaurados en las instituciones. Desde Junio de 2008 en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico se realizo cambio de antibioticoterapia empírica para infecciones asociadas al cuidado de la salud; de piperacilina-tazobactam por cefepime, pero no se conocía que impacto había generado dicha estrategia. Para ello se realizó un estudio descriptivo observacional, retrospectivo en el que se revisaron la totalidad de aislamientos de bacilos gram negativos, que fueron tomados de pacientes que ingresaron en dos periodos: enero de 2007 a Junio de 2008 (manejo empírico de infecciones nosocomiales con piperacilina-tazobactam) y desde Julio de 2008 a diciembre de 2011 (manejo empírico de infecciones nosocomiales con cefepime), que cumpliesen con los criterios de inclusion, realizandose inicialmente un análisis univariado posteriormente bivariado. Se evidencio que en ambos periodos alrededor del 50% de los aislamientos de bacilos gram negativos fueron AmpC cromosomico inducible aunque el principal aislamiento en ambos periodos fue el *Acinetobacter Baumannii* germen AmpC cromosomico constitutivo. El antibiotico principal de 1.-2 linea fue ampicilina sulbactam, antes del inicio de piperacilina.tazobactam- o cefepime en ambos periodos. Y no se evidenciaron fenotipos de resistencia emergentes de AmpC cromosomico inducibles. Dichos datos nos permiten inferir la necesidad de continuidad del uso sistematico de Cefepime pues este es menos sensible a la inactivacion por betalactamas cromosomicas inducibles.

2. INTRODUCCION

Las infecciones relacionadas al cuidado de la salud son un problema de salud pública debido a que se asocian con aumento en la mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria y costos, siendo por lo tanto un indicador de la calidad en prestación y gestión en salud. En los países en desarrollo, el riesgo de infección intrahospitalaria al parecer es mayor, pero existe un subregistro importante, que no permite conocer adecuadamente la magnitud del problema.

En diversos estudios publicados se ha observado un incremento a nivel mundial de la resistencia bacteriana de los patógenos nosocomiales, realizándose modificaciones en el manejo empírico, sustituciones de dichos manejos, con objetivos de incidir en la disminución y control de resistencia bacteriana. Es claro que además de la educación para el lavado de manos, la implementación de medidas estándar y el control en la formulación, son estrategias que han sido útiles y costo-efectivas para el control de la resistencia bacteriana, es vital el manejo adecuado de los antibióticos basados en la epidemiología local y el mecanismo de resistencia bacteriana operante, así como utilizar estrategias para la prevención y el control de la diseminación de estas bacterias con resistencia múltiple, de esta forma y siguiendo con dichos lineamientos en nuestra institución desde Junio de 2008 se cambió el esquema antibiótico empírico para infecciones relacionadas al cuidado de la salud; de piperacilina-tazobactam por cefepime con el objetivo de lograr el desplazamiento de cepas productoras Amp C por bacterias no productoras de AmpC. No conocemos el impacto de dicha modificación sobre cepas productoras de AmpC ni tampoco se ha establecido si hasta el momento se ha presentado el surgimiento de otras resistencias favorecidas por dicha rotación de antibiótico.

Este estudio pretende evaluar los aislamientos microbiológicos de bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin (marcador diagnóstico de AmpC inducible)

en infecciones relacionadas al cuidado de la salud en los últimos 5 años en pacientes hospitalizados en cuidado intensivo pediátrico; comparar periodos anuales del 2007 y 2008 con el uso de piperacilina-tazobactam con los años 2009-2010-2011 cuando se utilizó cefepime, los resultados obtenidos sustentarían la continuidad del manejo empírico actual de tales infecciones o nos orientaría hacia probables cambios de tratamiento en beneficio de nuestros pacientes.

3. MARCO TEORICO

BETALACTAMASAS TIPO AMP C

Pertenecen al Grupo 1, (Grupo Funcional de Bush, Jacoby-Medeiros) también llamadas cefalosporinas, median la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, cefemicinas (cefoxitín y cefotetán) e inhibidores de B-lactamasas. Algunas bacterias Gram negativas, como *E. cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, poseen el gen *ampC* en los cromosomas, mientras otras bacterias, como *K. pneumoniae* y *Salmonella* spp., han adquirido el gen a través de plásmidos. Pueden expresarse en mayor o menor grado, dependiendo de la bacteria afectada; en cepas de *Escherichia coli* se expresan a bajo nivel, pero en especies de *Citrobacter* y *Enterobacter* son más importantes como mecanismo de resistencia. (1) (2)

A grandes rasgos, el sistema funciona así: la expresión del gen *ampC* es inducida por la proteína *AmpR*, la cual adquiere funcionalidad en presencia de los productos de degradación de la pared bacteriana. De esta manera, cuando la degradación de la pared bacteriana es alta, la *AmpR* se activa e induce la producción de la B-lactamasa. En algunas ocasiones, el sistema de regulación se

altera y la enzima se produce en exceso. Esta alteración ocurre principalmente cuando una amidasa, llamada AmpD, encargada de modificar los productos de degradación de la pared bacteriana, sufre mutaciones que afectan su función. La proteína AmpD mutada no modifica los productos de degradación de la pared bacteriana; éstos se acumulan y activan permanentemente a la proteína AmpR, la cual, a su vez, induce la expresión permanente y en cantidades considerables del gen ampC (3). Los mutantes con producción excesiva se generan espontáneamente; en *E. cloacae* se ha calculado que uno de cada 105 a 107 aislamientos tendrá la mutación (4). Usualmente, las bacterias que portan genes ampC en plásmidos producen la enzima de forma constitutiva (permanentemente) y en gran cantidad. En estas bacterias, la alta concentración de la enzima, asociada con la pérdida de porinas o la expresión exagerada de bombas de flujo, es suficiente para desarrollar resistencia a los carbapenems. ACT- 1, CMY-4 y, recientemente, ACC-1 son algunas de las B-lactamasas tipo AmpC presentes en plásmidos que se han identificado en enterobacterias resistentes a los carbapenems (5).

Las B-lactamasas AmpC no son fenotípicamente resistentes a cefotaxima, debido a que esta cefalosporina es inductora débil de la producción de dichas enzimas, a diferencia de ceftazidima, que produce mayor inducción. Sin embargo, ninguna de las cefalosporinas de tercera generación es considerada una opción terapéutica para el tratamiento de este tipo de infecciones, ya que en el paciente con bacteriemia, son capaces de estimular la hiperproducción y desrepresión de las betalactamasas tipo AmpC, incrementando la resistencia fenotípica hasta 20 ó 30%. Generalmente, las enzimas tipo AmpC, tienen actividad pobre sobre las cefalosporinas de cuarta generación como cefepima o cefpiroma, aun cuando algunas mutantes de las enzimas mencionadas, pueden hacer el tratamiento ineficaz. Por lo tanto, se debe considerar que cefepima es una opción terapéutica válida, no obstante, el paciente debe ser vigilado estrictamente durante el tratamiento, para descartar la posible aparición de resistencia durante el tratamiento (6) (7) (8) .Las B-lactamasas tipo AmpC presentan baja afinidad a los

carbapenemicos; sin embargo, cuando la enzima se produce en exceso y la bacteria cierra porinas, la baja cantidad del antibiótico presente en el espacio periplasmático permite que la enzima hidrolice al antibiótico y se registre resistencia a los carbapenemicos (9). Las bacterias que poseen el gen ampC en los cromosomas presentan un sofisticado sistema molecular que regula la expresión del gen, de tal modo que sólo se sintetiza la B-lactamasa cuando es necesaria.

Respecto al manejo de infecciones en quienes se sospecha hiperproducción de betalactamasa cromosómica de clase C y AmpC plasmídicas se pueden definir tres situaciones diferentes:

La primera hace referencia a *E. coli* y *Shigella* con una betalactamasa cromosómica no inducible de clase C que normalmente se expresa a niveles muy bajos, por lo que no confiere resistencia clínica. Cuando se halla hiperproducida, confiere resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, las asociaciones con inhibidores, C1G, cefamicinas y en función del grado de hiperproducción, también puede afectar a C3G y monobactámicos, mientras que las C4G y los carbapenémicos se mantienen activos (10).

La segunda situación es la que se da en enterobacterias como *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *M. morganii* y *C. freundii* que tienen una betalactamasa cromosómica inducible de clase C. En las infecciones producidas por estos microorganismos (especialmente en infecciones graves o donde no exista una buena difusión del betalactámico) debe tenerse siempre presente que si se tratan con C3G o monobactámicos, que son activos frente a estas cepas, con frecuencia pueden seleccionarse mutantes que, por alteraciones en los genes que regulan la producción de la enzima, den lugar a la producción de gran cantidad de la misma y por lo tanto estas cepas pasen a ser resistentes a las carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, las cefalosporinas (manteniendo cierta actividad las C4G) y monobactámicos. En esta última situación se habla de una betalactamasa

desreprimida puesto que de forma natural estos microorganismos presentan un sistema represor de la expresión de la betalactamasa. Así por ejemplo en infecciones por *Enterobacter* no está indicada la monoterapia con cefalosporinas del grupo 3 (Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) o acilaminopenicilina ± un inhibidor de la betalactamasa (por ejemplo, piperacilina + tazobactam), ni siquiera si se demuestra una sensibilidad in vitro, ya que con el tratamiento se pueden seleccionar rápidamente mutantes resistentes con una betalactamasa cromosómica desreprimida del tipo AmpC ("hiperproductores"). Los inhibidores de la betalactamasa (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) no inhiben suficientemente las betalactamasas AmpC siendo el Cefepime eficaz in vitro contra los hiperproductores, por lo que constituye otra opción terapéutica (11). En caso de desrepresión puede verse que el patrón de resistencia obtenido es similar al de la hiperproducción de AmpC en *E. coli* (10). Todos los betalactámicos son inductores de estas betalactamasas inducibles, en mayor o menor grado, siendo los inductores más fuertes cefoxitina e imipenem (resistente a esta enzima).

Finalmente, la tercera situación se encuentra cuando diferentes betalactamasas cromosómicas de clase C, como las de *C. freundii*, *Enterobacter*, *Morganella*, o *H. alvei*, se encuentran en plásmidos difundiendo a diferentes especies, como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* o *S. enterica*³. Estas AmpC plasmídicas, presentan un patrón de resistencia indistinguible del de los grupos anteriores, por ello su detección fenotípica no es fácil en las cepas portadoras de AmpC cromosómica (inducible o no) requiriendo en algunos casos la caracterización de la enzima. Por el contrario, su detección es sencilla en las especies carentes de AmpC (12), (13).

Debido a la falta de técnicas consensuadas para la detección de estas betalactamasas tipo AmpC plasmídicas no se conoce con exactitud la epidemiología de su diseminación aunque por los datos existentes es baja pero con tendencia a incrementar (12).

En la primera y última situación, sin que exista consenso (10), la elección del antibiótico a utilizar debe sustentarse en los valores de sensibilidad obtenidos y

por lo tanto en función del grado de producción de la enzima si es cromosómica y del grado de producción y/o del tipo de betalactamasa AmpC si es plasmídica, el tratamiento podría realizarse con C3G, monobactámicos o carbapenémicos, aunque de existir alternativa no sería recomendable su uso. En el caso de una betalactamasa desreprimida, donde la cepa presenta resistencia o sensibilidad intermedia a alguna de las C3G y/o monobactámicos, al menos según el CASFM (14), debe darse como intermedio un resultado sensible a estos antimicrobianos. Además, siempre que se trate de un microorganismo con betalactamasa cromosómica inducible, que existe la posibilidad de fracaso terapéutico si se trata con betalactámicos a priori activos, en monoterapia, como consecuencia de la selección de cepas resistentes por desrepresión de la betalactamasa cromosómica. Recientemente ha sido comunicado un nuevo mecanismo de resistencia a betalactámicos debido a la producción de betalactamasas AmpC de espectro ampliado (ESAC) que confieren sensibilidad disminuida a todas las cefalosporinas, incluyendo ceftazidima y cefepima.. Estos mutantes han sido encontrados en aislamientos de *Serratia* y *Enterobacter*; su mayor actividad contra oximiino-cefalosporinas puede reflejar una Km baja o un Kcat aumentado. Entonces, esta definición se designa como la definición ampliada de BLEE, lo que sería cualquier b-lactamasa, generalmente adquirida en lugar de inherente a una especie que es o bien capaz de conferir resistencia a oximiino-cefalosporinas (pero no los carbapenems, tales como imipenem, meropenem, ertapenem, o doripenem), o que tiene una mayor capacidad para hacerlo. El patrón fenotípico de resistencia es indistinguible del de las AmpC anteriormente descritas por lo que para su diferenciación son necesarias técnicas moleculares (15).

Detección de AmpC por el Laboratorio

Actualmente CLSI no tiene estandarizada una técnica por el laboratorio para detección de AmpC, sin embargo la prueba tamiz de BLEE puede ser usada para tamizar β -lactamasas tipo AmpC.

Debido a que la detección por el laboratorio se dificulta y muchas veces microorganismos como *Klebsiella* spp y *E. coli* que presentan AmpC mediada por

plásmido, el clavulanato puede actuar como inductor de altos niveles de AmpC resultando en una prueba para BLEE falsa negativa (16) .

Otras Pruebas

Alternativamente cefoxitin (intermedio ó resistente) puede utilizarse como tamizaje algunos microorganismos como *Klebsiella* spp, *P. mirabilis* y *E. coli* entre otros. Pruebas confirmatorias basadas en la detección de la hidrólisis de las cefamicinas ó inhibición de AmpC podrían distinguir las β -lactamasa tipo AmpC de las BLEE. Existen varios autores que respaldan el uso de otras técnicas que ayudan a la detección de estas enzimas.

Prueba de Disco para AmpC

Esta prueba está basada en el uso de un disco que contiene Tris-EDTA para permeabilizar la célula de la bacteria y permitir la liberación de la β lactamasa al ambiente externo. Siguiendo las recomendaciones de CLSI para el método de difusión en disco se extiende sobre una placa de Mueller Hinton una cepa sensible a cefoxitin que es *E. coli* ATCC 25922, se coloca sobre la superficie del agar un disco de cefoxitin de 30 μ g y junto al este se coloca el disco de Tris EDTA sobre el cual se colocan varias colonias del microorganismo a probar. Se incuba en aerobiosis a 35°C con la placa invertida.

Resultado positivo: Se observa un aplastamiento o hendidura en la zona de inhibición cerca al disco de cefoxitin, indicando inactivación de la enzima.

Esta prueba proporciona una detección confiable de AmpC mediada por plásmido en organismos gram negativos como son *K. pneumoniae*, *Salmonella*, spp y *P mirabilis*. Esta prueba no es muy confiable para aislamientos de *E. coli* debido a que este microorganismo puede tener AmpC mediada por plásmidos y por cromosoma (17).

Prueba de Disco con ácido borónico

Es un método que se basa en la inhibición de AmpC con ácido fenilborónico. Para ello se utilizan discos de ceftazidima y cefotaxima de 30 µg y otros discos adicionales de estos mismos antibióticos y con la misma carga a los que se les ha añadido 30 µl de una solución de ácido fenilborónico. Tras la realización de un antibiograma con los 4 discos, se considera que existe una betalactamasa de tipo AmpC si el halo de inhibición en presencia de ácido fenilborónico con cualquiera de los dos antibióticos es superior o igual a 5 mm respecto al disco que no contiene este inhibidor.

Test tridimensional para detección de AmpC mediada por plásmido

Esa prueba ha sido diseñada para la detección de β- lactamasas tipo BLEE y AmpC. Para esta prueba se utiliza un concentrado de células. La superficie del agar MuellerHinton es inoculada con la cepa de *E. coli* ATCC 25922, se coloca un disco de cefoxitin de 30µg sobre el agar inoculado. Se hace una hendidura de 5mm sobre el agar desde el borde del disco en forma radial, dentro de la hendidura se coloca el extracto celular de la muestra.

Si se observa un aumento del crecimiento del microorganismo en el punto donde se intercepta la hendidura con la zona de inhibición es considerado un resultado positivo de presencia de AmpC (18).

Prueba con Agar suplementado con Cefoxitín

Esta prueba con cefoxitin es sencilla para realizar y fácil de interpretar; permite la diferenciación de AmpC de otros mecanismos de resistencia en bacterias como *K. pneumoniae* y *E. coli*. Para esta prueba se parte de un cultivo fresco del microorganismo en tripticasa de soya, el cual se centrifuga para tener un extracto de la enzima y posteriormente se realiza un proceso de congelación y

descongelación. Para realizar esta técnica se utiliza el Agar MuellerHinton con diferentes concentraciones de Cefoxitin (2, 4, 8 y 16 µg/mL), las placas son inoculadas previamente con *E. coli* ATCC 25922. Sobre la superficie del agar se hacen pozos circulares de 5mm de diámetro y se coloca 30 µL del extracto de las células de la muestra en el interior del pozo. Se incuban las placas por 18-24 horas a 35°C. Una zona de crecimiento alrededor de la periferia del pozo es considerada positiva para la presencia de AmpC (19).

Detección Molecular para *AmpC*

Debido a que las pruebas fenotípicas no permiten determinar las diferentes enzimas AmpC mediadas por plásmidos, es necesario realizar técnicas moleculares para esta detección, siendo considerada como el gold estándar la PCR; actualmente existen diferentes ensayos de PCR multiplex para esta detección como el descrito por Perez, sin embargo para establecer que variante de las enzimas posee el aislamiento es necesario realizar secuenciación. Por otra parte, si se desea evaluar la expresión del gen AmpC es necesario realizar una PCR transcriptasa Reversa en tiempo real (RT-PCR) (20)

ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA RESISTENCIA

Existen numerosas publicaciones enfocadas en diversas estrategias para la disminución de bacterias con resistencia múltiple en el medio hospitalario.

Estas medidas incluyen, entre otras: revisión diaria de la resistencia antibiótica de todos los aislamientos clínicos; restricción del uso de ciertos antibióticos con base en los mecanismos de resistencia operantes; implementación inmediata de medidas estándar en aquellos pacientes en los cuales se aísla una bacteria con resistencia múltiple con énfasis en las barreras de contacto, con el fin de prevenir la transmisión cruzada de estas bacterias; asignación de personal dedicado al

control de infecciones para la vigilancia y la educación en el área o áreas afectadas; aislamiento y asignación a cohortes de los pacientes colonizados e infectados; generalización del uso de lavado de manos con alcohol glicerinado; instruccional personal de aseo para la adecuada descontaminación del ambiente inanimado en forma periódica; utilización de técnicas epidemiológicas moleculares para determinar la capacidad de clonarse de las bacterias; educación continua del personal y suministro periódico de los resultados del programa de vigilancia y las tasas de resistencia bacteriana locales. Por lo menos, una de cada tres infecciones hospitalarias (ya sea por bacterias susceptibles o resistentes) se podría haber evitado por medio de programas de control de infecciones (21). Además, la administración temprana de antibióticos que tengan actividad microbiológica en contra de los organismos que más probablemente estén causando una infección, ha demostrado consistentemente un mejor desenlace para el paciente (22). Con base en esta premisa, muchos clínicos escogen antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones y los usan por períodos prolongados. Esta aproximación, aunque es muy efectiva para pacientes individuales, puede traer consecuencias profundas en cuanto al surgimiento y la generalización de la resistencia a antibióticos en el medio hospitalario, ya que cualquier antibacteriano puede generar una presión sobre la población bacteriana que coloniza al paciente y seleccionar cepas con resistencia múltiple. Se ha estimado que 50% de todos los antibióticos que se prescriben están mal seleccionados, la dosis no es la correcta o se toman por un periodo que no es óptimo (23). Esta situación puede llevar prontamente a la aparición y la diseminación de cepas de bacterias con resistencia múltiple, dejando al paciente sin opciones terapéuticas por el limitado número de nuevos productos antibacterianos que actualmente están en desarrollo.

Algunos programas de manejo de antibióticos en los hospitales se basan enteramente en la educación del personal, mientras otros siguen una aproximación de tipo preventivo, correctivo o una combinación de éstas (24). Los programas de educación del personal, encaminados a mejorar el entendimiento de

los médicos sobre los alcances y las consecuencias de la resistencia bacteriana y el uso apropiado de antibióticos, tienen algunas ventajas y otras desventajas. Entre sus ventajas están el ser relativamente económicos y el utilizar personal del mismo hospital para su implementación. Entre las desventajas se encuentra la dificultad para cambiar los hábitos de formulación de antibióticos, pues cierto tiempo después de pasadas las charlas educativas los médicos retoman sus conductas previas de formulación (22).

Los programas de manejo de antibióticos de tipo preventivo consisten en controlar la disponibilidad de ciertos antibióticos mediante la exigencia de una aprobación por parte del infectólogo de la institución antes de poder formular el antibiótico o en exigir llenar formularios de solicitud de antibióticos restringidos(22).

El manejo de antibióticos con una aproximación de tipo correctivo permite el uso empírico de antibióticos de amplio espectro seguido de una revisión de las prescripciones por parte del equipo supervisor y, luego una disminución del espectro del antibiótico o una suspensión del mismo en el segundo o el tercer día de terapia, si la decisión se apoya en los cultivos, en los resultados de susceptibilidad y en la respuesta clínica del paciente (22). Varios estudios han demostrado que, aunque el abuso de antibióticos puede promover la aparición de resistencia, los cambios apropiados en el uso de los antibióticos pueden llevar a la recuperación de la sensibilidad.

Los objetivos generales de cualquier programa de control de resistencia a antibióticos deben incluir una mejor utilización de los agentes antibióticos disponibles para disminuir las tasas de resistencia bacteriana, mejorar la supervivencia de los pacientes y reducir los costos del tratamiento. Tales programas requieren un equipo multidisciplinario en colaboración continua y con una motivación adecuada.

4. JUSTIFICACION

En infecciones asociadas al cuidado de la salud, el manejo empírico se ha modificado a través del tiempo, realizando sustituciones de dichos manejos, con el objetivo de incidir en la disminución y control de resistencia bacteriana; hace algunos años se suspendió el uso de cefalosporinas de tercera generación en infecciones nosocomiales pues el eliminar la presión generada por las cefalosporinas y sustituirlo por otras betalactámicos con inhibidores de betalactamasa como piperacilina-tazobactam, se podía lograr desplazamiento de cepas productoras de BLEE por bacterias no productora de BLEE . Luego de algunos años se evidenció que en algunas de estas infecciones este tratamiento pudo seleccionar rápidamente mutantes resistentes con una betalactamasa cromosómica desreprimida de tipo AmpC (“hiperproductores”), encontrando el cefepime eficaz in vitro contra los hiperproductores, por lo que se considero como otra opción terapéutica.

Desde Junio de 2008 se cambio el esquema antibiótico empírico para infecciones relacionadas al cuidado de la salud en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del HUCSR de piperacilina-tazobactam por cefepime con el objetivo de disminuir la selección de cepas resistentes con betalactamasa de tipo AmpC; hasta la fecha no se conoce el impacto de dicha modificación en términos de disminución de resistencia bacteriana ni en el surgimiento de otro tipo de resistencia favorecida por dicha rotación de antibiótico. Se presupone que esta medida genera disminución de estancias hospitalarias, morbilidad, mortalidad y costos. Adicionalmente dentro del marco de la vigilancia epidemiológica es una manera de intervenir en la reducción de la infecciones relacionadas al cuidado de la salud por cepas resistentes.

Este estudio pretende establecer los aislamientos de bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin que sugieren existencia de betalactamasa AmpC en muestras de pacientes con infecciones relacionadas al cuidado de la salud hospitalizados en la UCIP del HUCSR durante los últimos 5 años; y comparar

periodos anuales de los años 2007 -2008 con el uso de piperacilina-tazobactam con los años 2009-2010-2011 cuando se utilizo cefepime, los resultados sustentarían la continuidad de el manejo empírico actual de tales infecciones o nos orientaría hacia probables cambios de terapia antimicrobiana en beneficio de nuestros pacientes.

5. OBJETIVOS

Principal

Comparar el uso de piperacilina-tazobactam versus el cefepime para infecciones asociadas al cuidado de la salud, en relación a aislamientos de microorganismos Ampc en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Hospital Universitario Clínica San Rafael desde el año 2007 al año 2011

Específicos

**Determinar la incidencia de infecciones relacionada al cuidado de la salud de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

**Evaluar la incidencia de infección por cepas ampC cromosómica inducibles en niños con infección relacionada al cuidado de la salud hospitalizados en la UCIP del HUCSR en los periodos evaluados

**Especificar diagnostico al ingreso en relación a función comprometida en paciente con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a cefoxitin

**Determinar antibioticoterapia y días de terapia de primera-segunda línea antes del cambio de esquema antimicrobiano en pacientes con aislamientos de bacilos gram negativos resistentes a cefoxitin

**Determinar los días de terapia antimicrobiana con piperacilina-tazobactam o cefepime en pacientes con diagnóstico de infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos resistentes a ceftioxitin

**Especificar el sitio de aislamiento en pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud de la población en estudio

** Comparar días de estancia hospitalaria, ventilación mecánica, uso de catéteres de acceso venoso central (>10 días), en la población descrita

**Determinar otros fenotipos de resistencia emergentes con el uso sistemático de cefepime en muestras de pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud, específicamente aislamiento de betalactamasas AmpC de espectro ampliado (ESAC)

6. METODOLOGIA

Se realizó un estudio descriptivo observacional, retrospectivo en el que se revisaron la totalidad de aislamientos de bacilos gram negativos que fueron tomados de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Clínica San Rafael en dos periodos: enero de 2007 a Junio de 2008 (manejo empírico de infecciones nosocomiales con piperacilina-tazobactam) y desde Julio de 2008 a diciembre de 2011 (manejo empírico de infecciones nosocomiales con cefepime). Los datos de identificación de los pacientes fueron suministrados por el Comité de Infecciones y con la historia clínica de la base de datos de aquellos pacientes con aislamientos de bacilos gram negativos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión especificados, posteriormente; describimos características demográficas (edad y sexo), diagnóstico de ingreso en relación a la función comprometida, manejo antibiótico de primera-segunda línea previos, sitio de aislamiento y duración de

antibioticoterapia, realizándose inicialmente un análisis univariado posteriormente bivariado

Se utilizo inicialmente programa Excel para la recolección de variables luego se utilizara SPSS, Se procesaran los datos en Excel office 2007 y posteriormente utilizando el paquete estadístico de SPSS utilizando variables numéricas, prueba paramétrica o prueba t para muestras independientes, prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney, prueba de Chi cuadrado . A las variables categóricas de tipo nominal, se les calcularon las proporciones de ocurrencia, a las variables de intervalo se les calcularon medidas de tendencia central y de dispersión.

Criterios de inclusión

- Pacientes de 30 días a 17 años
- Ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediatrico
- Aislamientos de bacilos gram negativos con resistencia a Cefoxitin de pacientes con infecciones que resultan evidentes luego de 48 horas o un tiempo mayor luego que el paciente ha sido admitido.

Criterios de exclusión

- Aislamientos microbiológicos que sean colonizaciones
- Aislamientos microbiológicos con una infección que se asocia con una complicación o con una extensión de una infección que ya se encontraba presente en el momento de la admisión, a menos que un cambio en el patógeno o en los síntomas sugiera la adquisición de una nueva infección.
- Aislamientos microbiológicos en lactantes que se conoce o se ha demostrado que fue adquirida de manera transplacentaria (por ejemplo, toxoplasmosis, rubéola, herpes simples, citomegalovirus o sífilis)

Tabla 1. Variables

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDICION	ANALISIS
1. Género	Grupo de fenotipos comunes que distinguen a una persona por sus características sexuales	Cualitativa, categórica nominal	0= mujer 1= hombre	Análisis de frecuencia
2. Edad	Tiempo de vida extrauterina medida en años	Razon, Continua	1=29 días hasta 11 meses + 29 días 2=12 meses hasta 23 meses + 29 días 3=2 a 6 años + 11 meses + 29 días 4=7 a 11 años + 11 meses + 29 días 5=>12años	Análisis de frecuencia
3. Diagnostico	Diagnostico de Ingreso en relación a la función comprometida	Cualitativa, Nominal	1= Pulmonar 2= Gastrointestinal 3= Neurologico 4= Osteoarticular 5=Tracto urinario 6=Bacteriemia 7=Cardiovascular 8=Metabolico	Análisis de frecuencia
4. Días de terapia antimicrobiana 1ra línea -2da línea	Tiempo de días de antibioticoterapia de primera línea o segunda línea según diagnostico de ingreso	Cuantitativa numérica, escalár	1= \leq 3 días 2= 3-7 días 3= > 7 días	Mann Withney
5. Días de terapia antimicrobiana Piperacilina-tazobactam	Tiempo de días de antibioticoterapia de piperacilina-tazobactam	Cuantitativa numérica, escalár	1= \leq 3 días 2= 3-7 días 3= > 7 días	Mann Withney
6. Días de terapia antimicrobiana Cefepime	Tiempo de días de antibioticoterapia de cefepime	Cuantitativa numérica, escalár	1= \leq 3 días 2= 3-7 días 3= > 7 días	Mann Withney
7. Aislamiento de cepas AmpC	Numero de aislamientos de cepas AmpC	Razón, Cuantitativa	Número de aislamientos de cepas AmpC	Chi cuadrado

	durante los años 2007-2008-2009-2010-2011			
8. Sitio de aislamiento	Sitio/muestra de aislamiento microbiológico de cepas Amp C	Cualitativo Nominal	1= Hemocultivos 2= Urocultivo 3=Cultivo de liquidocefalorraquideo 4= Cultivo de secrecionorotraqueal 5=Cultivo de liquido pleural 6=Cultivo de liquido peritoneal 7= Cultivos de punta de cateter 8= Cultivo de otras colecciones	Análisis de frecuencia
9. Aislamiento de betalactamasas AmpC de espectro ampliado (ESAC)	Numero de aislamientos de cepas AmpC durante los años 2007-2008-2009-2010-2011	Razón, Cuantitativa	Número de aislamientos de cepas con fenotipo de resistencia ESAC	Chi cuadrado
10. Dias de estancia hospitalaria (UCIP-Pisos)	Dias totales de estancia hospitalaria en UCIP y pisos de pediatria de los aislamientos durante los años 2007-Jun 2008 en relacion a Julio 2008-2010-2011	Razon, cuantitativa	Dias totales de estancia hopsitalaria	prueba de T
11. Dias de ventilacion mecanica	Dias totales de ventilacion mecanica de los aislamientos durante los años 2007-Jun 2008 en relacion a Julio 2008-2010-2011	Razon, cuantitativa	Dias totales de estancia hopsitalaria	prueba de T
12. Utilización de catéter venoso o arterial por más de 10 días	Dias de cateter venoso central >10 dias	Cuantitativa numérica, escalar	1=Cateter venoso o arterial central >10 dias 0= Cateter venoso o arterial central < o igual 10 dias	Prueba de T

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sexo:

Fecha de atención médica:

Edad (meses cumplidos):

Bacilo Gram negativo aislado:

Cefoxitin resistente Si_____ No _____ ESAC Si_____ No_____

Si es cefoxitin resistente continuar:

Diagnosticos de Ingreso en relacion a funcion corporal comprometida:

1= Pulmonar

2= Gastrointestinal

3= Neurologico

4= Osteoarticular

5=Tracto urinario

6=Bacteriemia

7=Cardiovascular

8=Metabolico

Sitio de aislamiento:

1= Hemocultivos

2= Urocultivo

3=Cultivo de liquidocefalorraquideo

4= Cultivo de secrecionorotraqueal

5=Cultivo de liquido pleural

6=Cultivo de liquido peritoneal

7= Cultivos de punta de cateter

8= Cultivo de otras colecciones

Fecha de muestras:

Germen aislado:

Tratamiento antibiótico recibido primera-segunda línea(previo a cefepime o piperacilina/tazobactam:

Duración:

1= \leq 3 dias

2= 3-7 dias

3= > 7 dias

Tratamiento antibioticoempirico para germen nosocomial:

PiperacilinaTazobactam () Cefepime ()

Duración:

1= \leq 3 dias

2= 3-7 dias

3= > 7 dias

Dias totales de estancia hospitalaria:

Dias de ventilacion mecanicas:

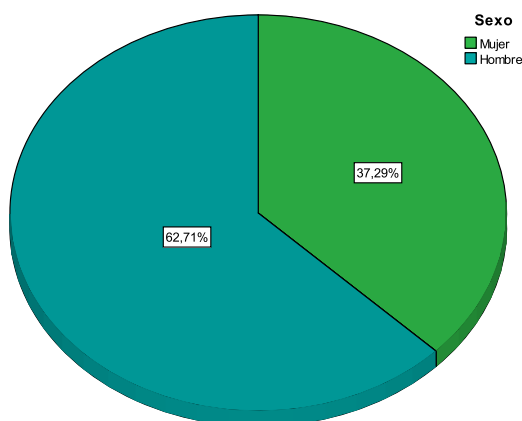
Uso de cateter venoso o arterial > 10 dias

7. RESULTADOS

En la búsqueda inicial de los 4 años fueron alrededor de 376 de aislamientos de la UCIP de los cuales 200 fueron infecciones asociadas al cuidado de la salud, 91 bacilos gramnegativos resistentes a cefoxitin y 32 de estas muestra fueron rechazadas por ser colonizaciones, para una muestra final de 59 pacientes

Inicialmente se realizo un análisis univariado de las características demográficas de los pacientes a quienes se les encontró bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin. Como se observa en la figura 1 más de la mitad de los pacientes fueron hombres.

Figura 1. Distribución de frecuencias del sexo de los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011



En la figura 2, se observa la distribución de los grupos etarios analizados, siendo el de mayor frecuencia el grupo de menores de 1 año constituyendo el 67,8% de la muestra, seguido de los de 1 a 2 años (18,64).

Figura 2. Distribución de frecuencias de la edad de los pacientes con infección relacionada al cuidado por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

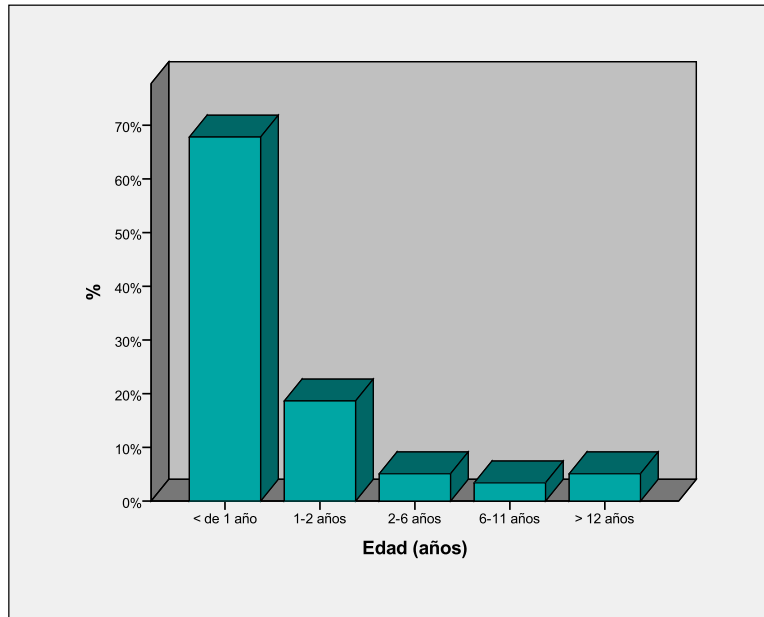


Tabla 2. Distribución de frecuencias de la edad de los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin del HUCSR entre el 2007 y el 2011

Edad	n	%	% acumulado
< de 1 año	40	67,80	67,80
1-2 años	11	18,64	86,44
2 a 6 años	3	5,08	91,53
6 a 11 años	2	3,39	94,92
> 12 años	3	5,08	100,00
Total	59	100	

Se analizaron las frecuencias absolutas, relativa y relativa acumulada de cada una de las variables a estudio, como se observa en la tabla 1. El 27% de los pacientes fueron captados en el año 2010. 64,4% de los pacientes analizados se encontraron en el segundo periodo. El diagnóstico inicial más frecuente fue pulmonar, seguido del cardiovascular. El antibiótico de primera elección en el 57% de los casos fue ampicilina sulbactam. El tiempo de tratamiento de primera y segunda línea es de 3-7 días en el 28,8% de los casos. El tiempo de manejo con

Piperacilina tazobactam fue de 3 a 7 días en el 18% de los casos, y para cefepime fue de 30,5% en el mismo periodo de tiempo. El hemocultivo fue el método de mayor aislamiento. No se encontraron aislamientos de bacterias Amp Cromosómico inducibles con ESAC .

Tabla 3. Análisis Univariado de las variables a estudio de los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

Variable	Categorías	n	%	% acumulado
Año	2007	7	11,8	11,8
	2008	14	23,7	35,5
	2009	10	16,9	52,4
	2010	16	27,1	79,5
	2011	12	20,3	100
Periodo	Enero/07-Junio/08	21	35,6	35,6
	Julio/08-Diciembre/11	38	64,4	100,0
Diagnostico inicial	Pulmonar	35	59,3	59,3
	Gastrointestinal	5	8,5	67,8
	Neurologico	3	5,1	72,9
	Osteoarticular	2	3,4	76,3
	Tracto Urinario	2	3,4	79,7
	Cardiovascular	11	18,6	98,3
	Metabolico	1	1,7	100,0
Antibiotico de primera linea utilizado	Ampicilina Sulbactam	34	57,6	73,9
	Cefazolina	3	5,1	80,4
	Ceftriaxona	2	3,4	84,8
	Claritromicina	2	3,4	89,1
	Piperacilina Tazobactam	1	1,7	91,3
	Ampicilina Sulbactam/ Amikacina	1	1,7	93,5
	Cefepime/ amikacina	1	1,7	95,7
	Cefepime/ Vancomicina	1	1,7	97,8
	Ciprofloxacina/ Amikacina	1	1,7	100,0

	Perdidos por el sistema	13	22,0	
Dias de Tratamiento de la 1-2 linea	Menos de 3 Dias	12	20,3	26,7
	3-7 Dias	17	28,8	64,4
	Mas de 7 Dias	16	27,1	100,0
	Perdidos por el sistema	14	23,7	
Dias de Tratamiento con Piperacilina Tazobactam	Menos de 3 Dias	5	8,5	22,7
	3-7 Dias	11	18,6	72,7
	Mas de 7 Dias	6	10,2	100
	Perdidos por el sistema	37	62,7	
Dias de tratamiento con Cefepime	Menos de 3 Dias	2	3,4	6,9
	3-7 Dias	18	30,5	69,0
	Mas de 7 Dias	9	15,3	100,0
	Perdidos por el Sistema	30	50,8	
Aislamiento del Germen	Hemocultivo	24	40,7	40,7
	Cultivo Secrecion Traqueal	19	32,2	72,9
	Cultivo Liquido Peritoneal	2	3,4	76,3
	Cultivo Punta de Cateter	2	3,4	79,7
	Hemocultivos y Cultivo Punta de Cateter	12	20,3	100,0
Bacteria Aislada	Acinetobacter iwoffii	6	10,2	10,2
	Stenotrophomonas maltophilia	1	1,7	11,9
	Acinetobacter baumannii	17	28,8	40,7
	Burkholderia cepacia	1	1,7	42,4
	Enterobacter cloacae	10	16,9	59,3
	Morganella morganii	1	1,7	61,0
	Pseudomonas aeruginosa	7	11,9	72,9
	Pseudomonas fluorescens	1	1,7	74,6
	Serratia marcescens	12	20,3	94,9
	Stenotrophomonas maltophilia	3	5,1	100,0
Utilización de Cateter venoso central o arterial por más de 10 dias	Si	7	11,9	11,9
	No	52	88,1	100,0

Dado que la realización de este proyecto implica dos periodos de utilización antibiótica que comprenden un primer periodo desde Enero de 2007 a Junio de 2008 y un segundo periodo que comprende desde Julio de 2008 a Diciembre de 2011, los cuales corresponden a los cambios en los esquemas antibióticos, se realiza un análisis bivariado de las características demográficas.

En la figura 3 se encuentra que hay una mayor proporción de hombres respecto a las mujeres la cual se mantiene en ambos periodos, pero que tiene hacia la inversión. En el primer periodo se observa una razón de masculinidad de 2,5 hombres por cada mujer y en el segundo de 1,3 hombres por cada mujer. Dado que se presenta una diferencia en los dos grupos poblacionales, se realizó un análisis para determinar la significancia estadística a través de la prueba Chi cuadrado, con una p de 0,30 (IC 95% -0,42 a 0,151). Por lo que se concluye que no existen diferencias significativas en los dos grupos.

Figura 3. Distribución de frecuencias del sexo según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

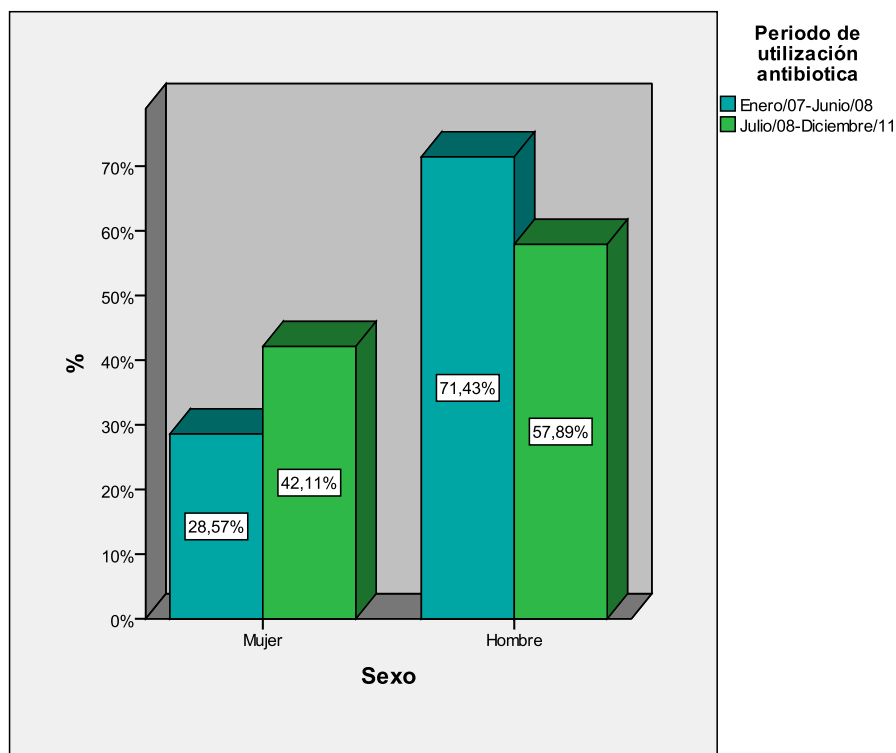


Tabla 4. Distribución de frecuencias del sexo según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

		Periodo de utilización antibiótica					
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		Total	
		n	%	n	%	n	%
Sexo	Mujer	6	28,6%	16	42,1%	22	37,3%
	Hombre	15	71,4%	22	57,9%	37	62,7%
Total		21	100,0%	38	100,0%	59	100,0%

En el análisis bivariado de la edad según los periodos de estudio, se observa en la figura 4 que la distribución de frecuencias es similar en cada una de los grupos etarios, con excepción del grupo de de 6 a 11 años en donde no hubo pacientes en el periodo uno y 2 en el grupo 2. Con una p de 0,88 se encuentra que no existen diferencias significativas en los periodos de cambio de la terapia antibiótica estudiada.

Figura 4. Distribución de frecuencias de la edad según periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram

negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

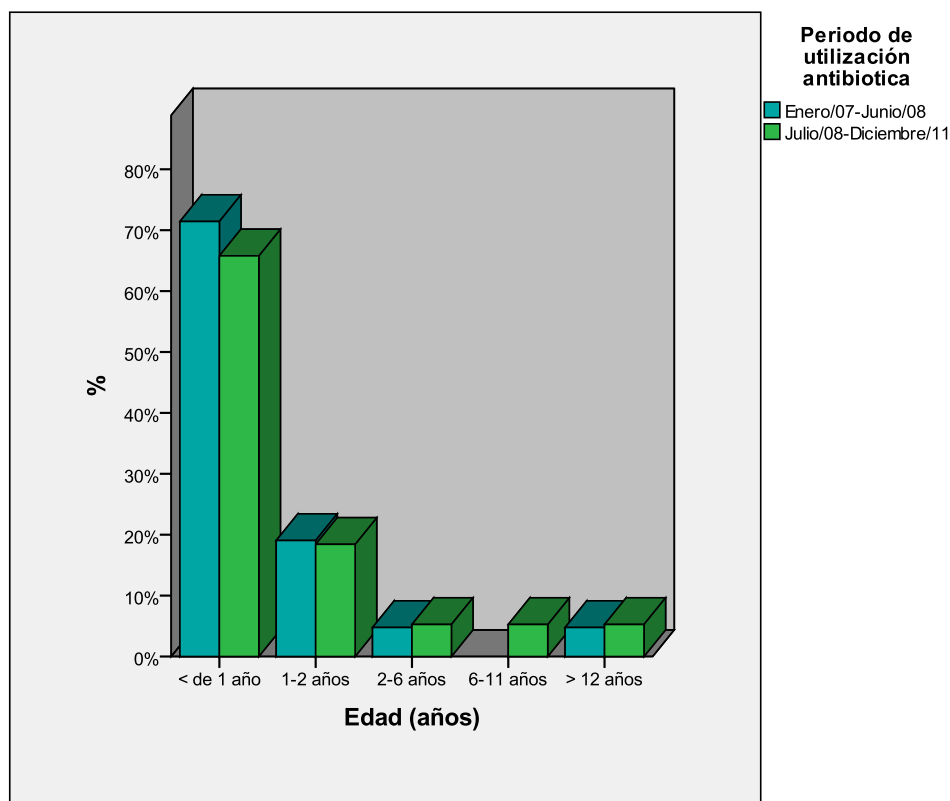
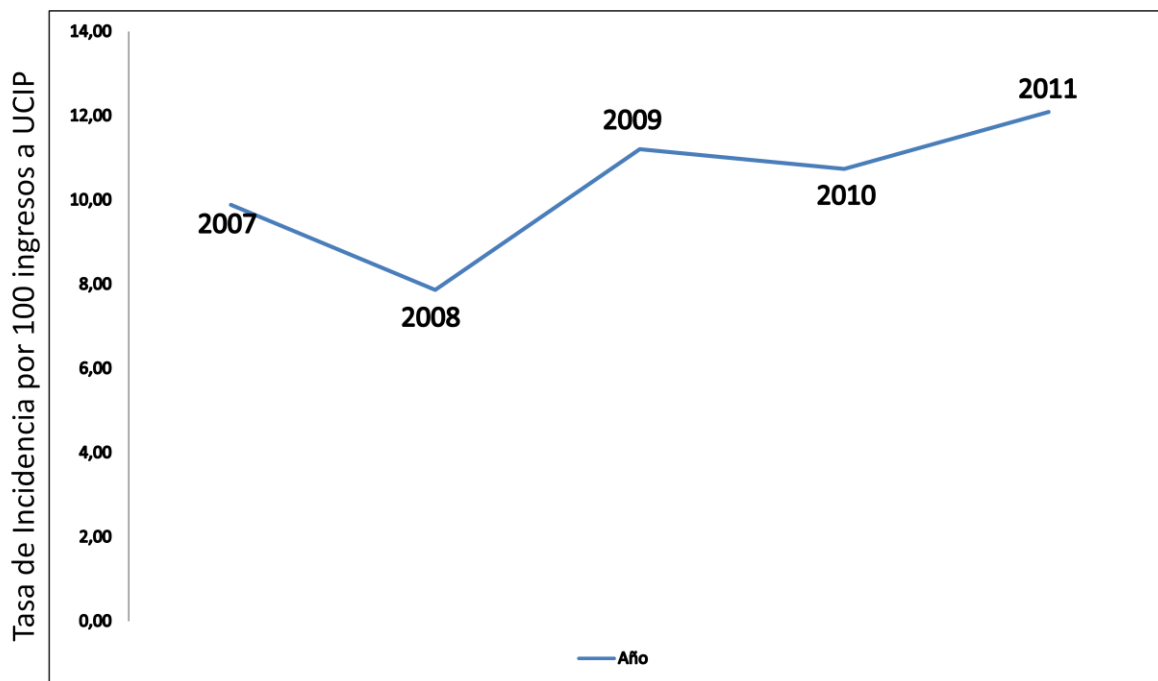


Tabla 5. Distribución de frecuencias de la edad según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

		Periodo de utilización antibiótica					
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		Total	
		n	%	n	%	n	%
Edad (años)	< de 1 año	15	71,4%	25	65,8%	40	67,8%
	1-2 años	4	19,0%	7	18,4%	11	18,6%
	2-6 años	1	4,8%	2	5,3%	3	5,1%
	6-11 años	0	,0%	2	5,3%	2	3,4%
	> 12 años	1	4,8%	2	5,3%	3	5,1%
Total		21	100,0%	38	100,0%	59	100,0%

En la figura 5 se observa la tendencia de la incidencia desde 2007 hasta 2011, de infecciones relacionadas al cuidado de la salud con una tendencia al ascenso.

Figura 5. Tasa de incidencia de infecciones asociadas al cuidado de la salud por 100 ingresos UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

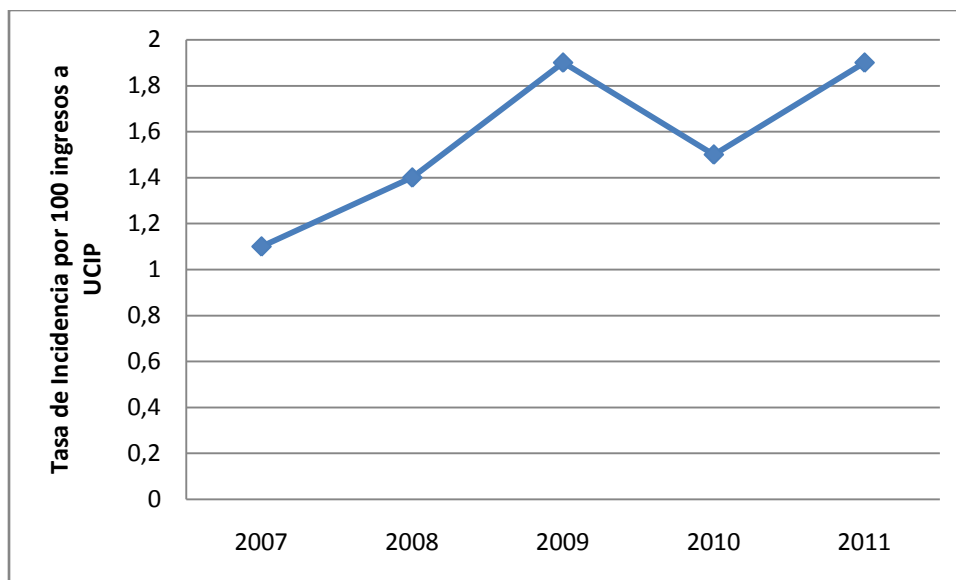


Año	Ingresos	Infeccion asociadas al cuidado de salud	Tasa de incidencia x 100 ingresos
2007	425	42	9,88
2008	407	32	7,86
2009	366	41	11,20
2010	382	41	10,73
2011	364	44	12,09

Tabla 6

En la figura 6 se observa la tendencia de la incidencia desde 2007 hasta 2011, de infecciones por bacilos gram negativos con una tendencia al ascenso

Figura6. Tasa de incidencia de infecciones asociadas al cuidado de la salud de bacilos gram negativos por 100 ingresos de en UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

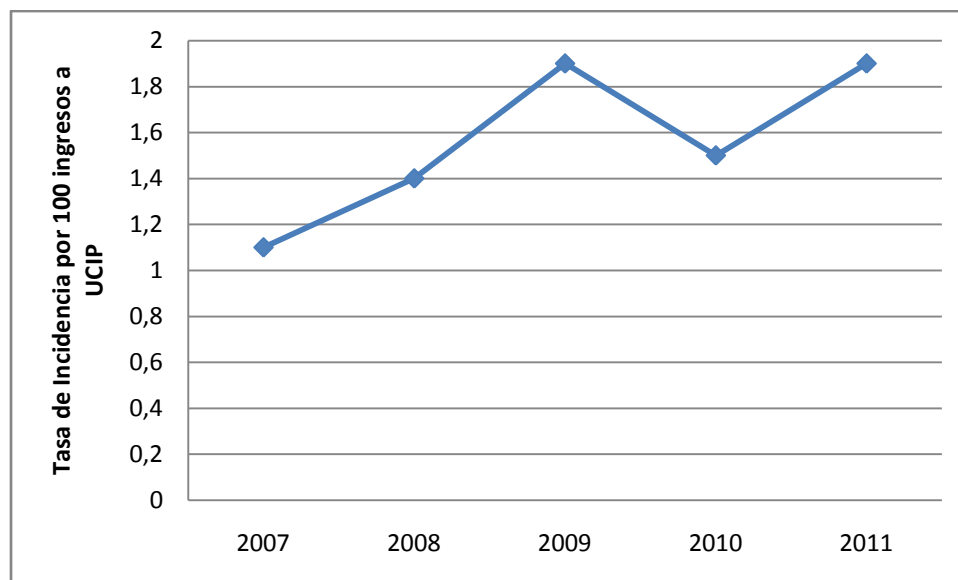


Año	Ingresos	Infeccion por bacilos gram neativos	Tasa de incidencia x 100 ingresos
2007	425	7	1,64
2008	407	14	3,4
2009	366	10	2,7
2010	382	16	4,1
2011	364	12	3,2

Tabla 7

En la figura 7 se observa la tendencia de la incidencia desde 2007 hasta 2011, de infecciones por bacilos gram negativos Amp C cromosomico inducibles con una tendencia al ascenso

Figura 7. Tasa de incidencia de infecciones asociadas al cuidado de la salud por bacilos gram negativos AmpC cromosómico inducibles por 100 ingresos de en UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011



Año	Ingresos	Infeccion por AmpC cromosómico inducibles	Tasa de incidencia x 100 ingresos
2007	425	5	1,1
2008	407	6	1,4
2009	366	7	1,9
2010	382	6	1,5
2011	364	7	1,9

Tabla 8

En la figura 8 se observa la distribución de frecuencias de la bacteria aislada según los periodos de análisis, encontrando que en el primer periodo se presento

en orden de frecuencia *Acinetobacter baumannii* (33,3%), *Enterobacter cloacae* (28,6%), *Acinetobacter iwoffii* y *Pseudomona aeruginosa* ambas con 14,3%. El segundo periodo, se observa en orden de frecuencia *Acinetobacter baumannii* y *Serratia marcescens* (26,3%), *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter cloacae* (10,5%). Estos resultados fueron comparados a través de la prueba de chi cuadrado, y no hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos ($p=0,412$).

Figura 8. Distribución de frecuencias de la bacteria aislada según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por cepas amp C de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

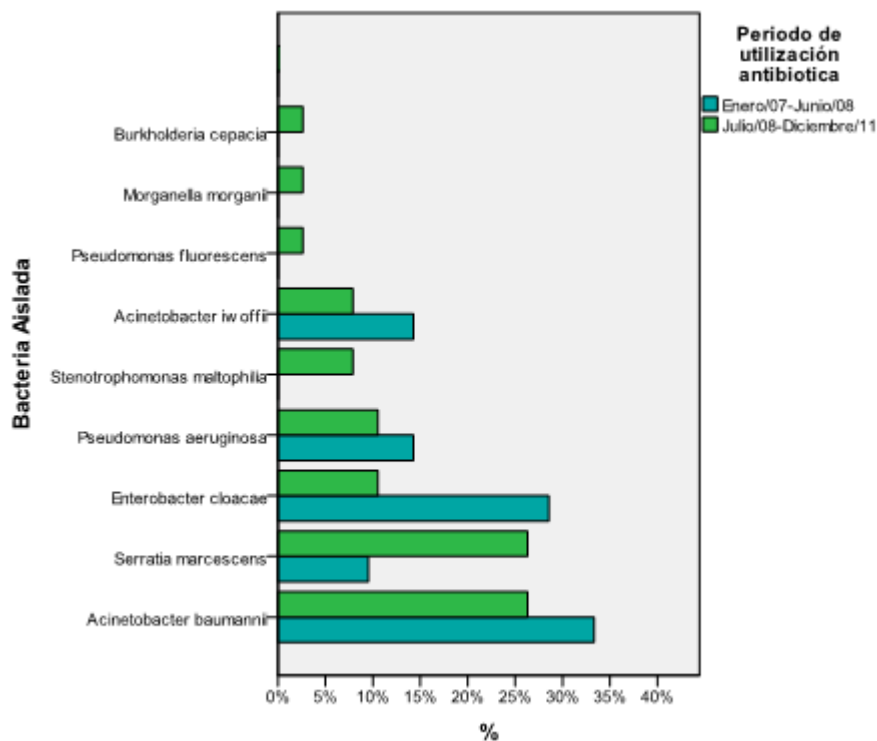


Tabla 9. Distribución de frecuencias de la bacteria aislada según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

		Periodo de utilización antibiótica					
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		Total	
		n	%	n	%	n	%
Bacteria	Acinetobacter iwoffii	3	14,3%	3	7,9%	6	10,2%
Aislada	Acinetobacter baumannii	7	33,3%	10	26,3%	17	28,8%
	Burkholderia cepacia	0	,0%	1	2,6%	1	1,7%
	Enterobacter cloacae	6	28,6%	4	10,5%	10	16,9%
	Morganella morganii	0	,0%	1	2,6%	1	1,7%
	Pseudomonas aeruginosa	3	14,3%	4	10,5%	7	11,9%
	Pseudomonas fluorescens	0	,0%	1	2,6%	1	1,7%
	Serratia marcescens	2	9,5%	10	26,3%	12	20,3%
	Stenotrophomonas maltophilia	0	,0%	4	10,5%	3	6,8%
Total		21	100,0%	38	100,0%	59	100,0%

Se analizaron los diagnósticos de que llevaron a la utilización del antibiótico inicial, y se estandarizaron según la función corporal comprometida, encontrando que el mayor compromiso de los pacientes fue pulmonar (52,4%), segundo de Cardiovascular (24,8%) y gastrointestinal (14,3%) en el primer periodo. En el segundo periodo se mantiene el compromiso pulmonar y cardiovascular (63,2% y 15,8% respectivamente), pero entra el compromiso neurológico de tercer lugar (7,9%). No existen diferencias significativas entre los grupos ($p=0,596$).

Figura 9. Distribución de frecuencias del diagnostico de ingreso según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

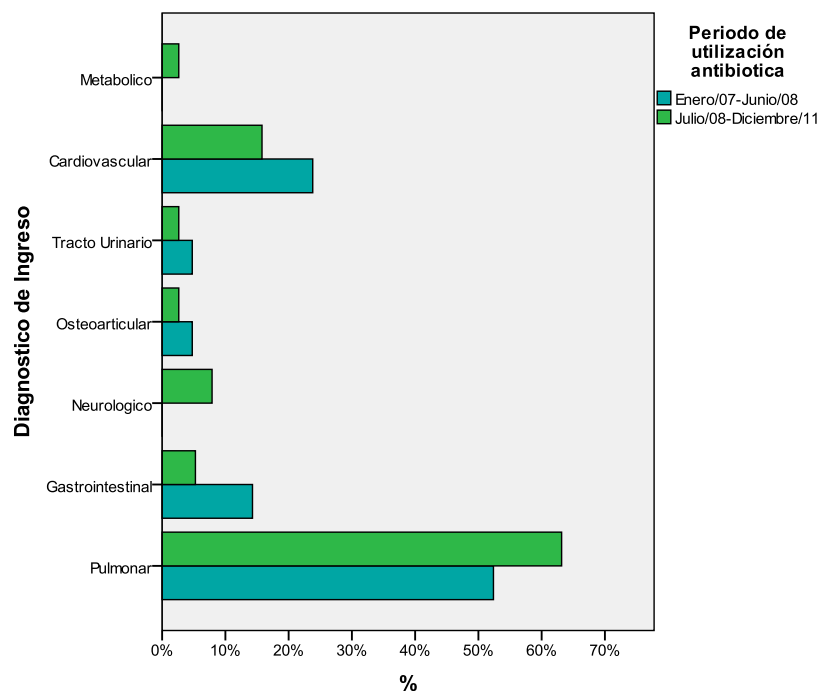


Tabla 10. Distribución de frecuencias del diagnóstico de ingreso según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitina UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

		Periodo de utilización antibiótica				Total	
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11			
		n	%	n	%		
Diagnostico de Ingreso	Pulmonar	11	52,4%	24	63,2%	35	59,3%
	Gastrointestinal	3	14,3%	2	5,3%	5	8,5%
	Neurológico	0	,0%	3	7,9%	3	5,1%
	Osteoarticular	1	4,8%	1	2,6%	2	3,4%
	Tracto Urinario	1	4,8%	1	2,6%	2	3,4%
	Cardiovascular	5	23,8%	6	15,8%	11	18,6%
	Metabólico	0	,0%	1	2,6%	1	1,7%
Total		21	100,0%	38	100,0%	59	100,0%

En la tabla 11, se analizó los días de antibiótico según los periodos de utilización antibiótica encontrando que más de la mitad de los pacientes fueron tratados con antibióticos de primera línea entre 3 a 7 días, mientras que en el segundo periodo

el 41,4% fue tratado por más de 7 días. Para la comparación de los grupos, dado que se trata de una variable ordinal, se utilizó la prueba de Mann Whitney. No se encontraron diferencias significativas en los grupos ($p=0,811$).

Tabla 11. Distribución de frecuencias de de los días de terapia antimicrobiana de primera-segunda línea antes del esquema antimicrobiano según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

		Periodo de utilización antibiótica						U de Mann-Whitney	p
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		Total			
		n	%	n	%	n	%		
Días de Antibiótico	Menos de 3 Días	3	18,8%	9	31,0%	12	26,7%	222,500	,811
	3-7 Días	9	56,3%	8	27,6%	17	37,8%		
	Más de 7 Días	4	25,0%	12	41,4%	16	35,6%		
Total		16	100,0%	29	100,0%	45	100,0%		

En la tabla 12 se analizaron los días de manejo antibiótico con piperacilina tazobactam, encontrando su utilización en ambos periodos, con cursos más prolongados en el primero. Se compararon los grupos, encontrando diferencias significativas ($p= 0,009$), sin embargo es importante aclarar que en el primer periodo se utilizaba por protocolo de segunda línea este antibiótico.

Tabla 12. Distribución de frecuencias de de los días de piperacilina tazobactam según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

		Periodo de utilización antibiótica						U de Mann-Whitney	p
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		Total			
		n	%	n	%	n	%		
Días con Piperacilina/tazobactam	Menos de 3 Días	0	,0%	5	55,6%	5	22,7%	22,500	,009
	3-7 Días	8	61,5%	3	33,3%	11	50,0%		
	Más de 7 Días	5	38,5%	1	11,1%	6	27,3%		

Total	13	100,0%	9	100,0%	22	100,0%
-------	----	--------	---	--------	----	--------

En la tabla 13 se observa que la mayor utilización de cefepime se presenta en el segundo periodo. Debido a que una de las categorías en el primer periodo es 0, la comparación a través del estadístico de U de Mann Whitney no es significativa.

Tabla 13. Distribución de frecuencias de de los días de cefepime según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

		Periodo de utilización antibiótica				U de		p
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Días de Cefepime	Menos de 3 Días	0	,0%	2	7,4%	2	6,9%	20,500 ,513
	3-7 Días	1	50,0%	17	63,0%	18	62,1%	
	Más de 7 Días	1	50,0%	8	29,6%	9	31,0%	
Total		2	100,0%	27	100,0%	29	100,0%	

En la figura 10 se observa el sitio de aislamiento de las cepas AmpC según los periodos de tiempo, siendo más frecuente encontrarlas en cultivos de secreción traqueal en el primer periodo (57,1%) y en hemocultivos (44,7%) en el segundo periodo. Dado que se observan en las graficas diferencias, se determinaron cada una de estas a través de la prueba chi cuadrado, encontrando que la proporción de aislamiento en cultivo de secreción traqueal es mayor en el primer periodo respecto al segundo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Figura 10. Distribución de frecuencias del sitio de aislamiento bacteriano según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

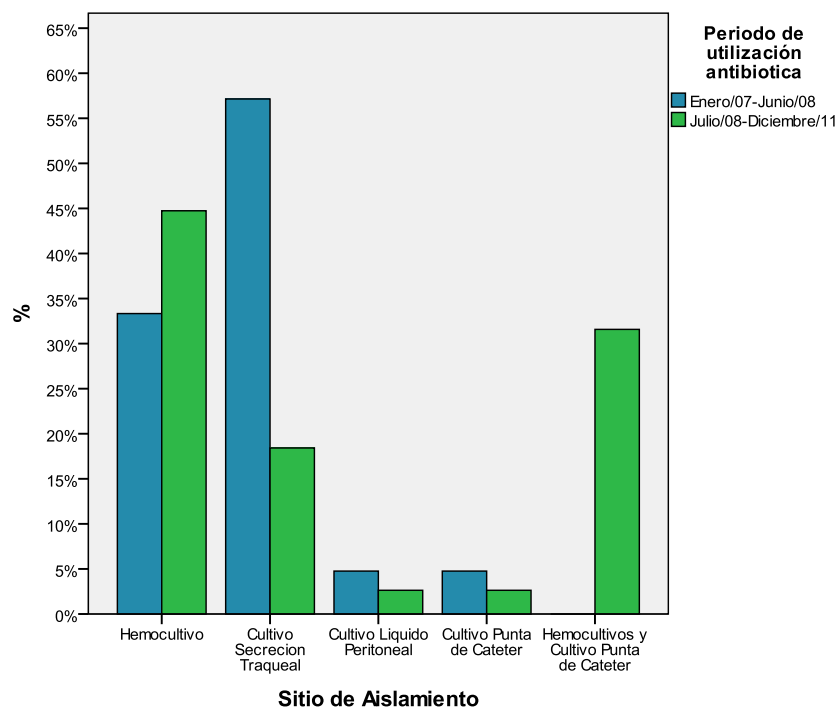


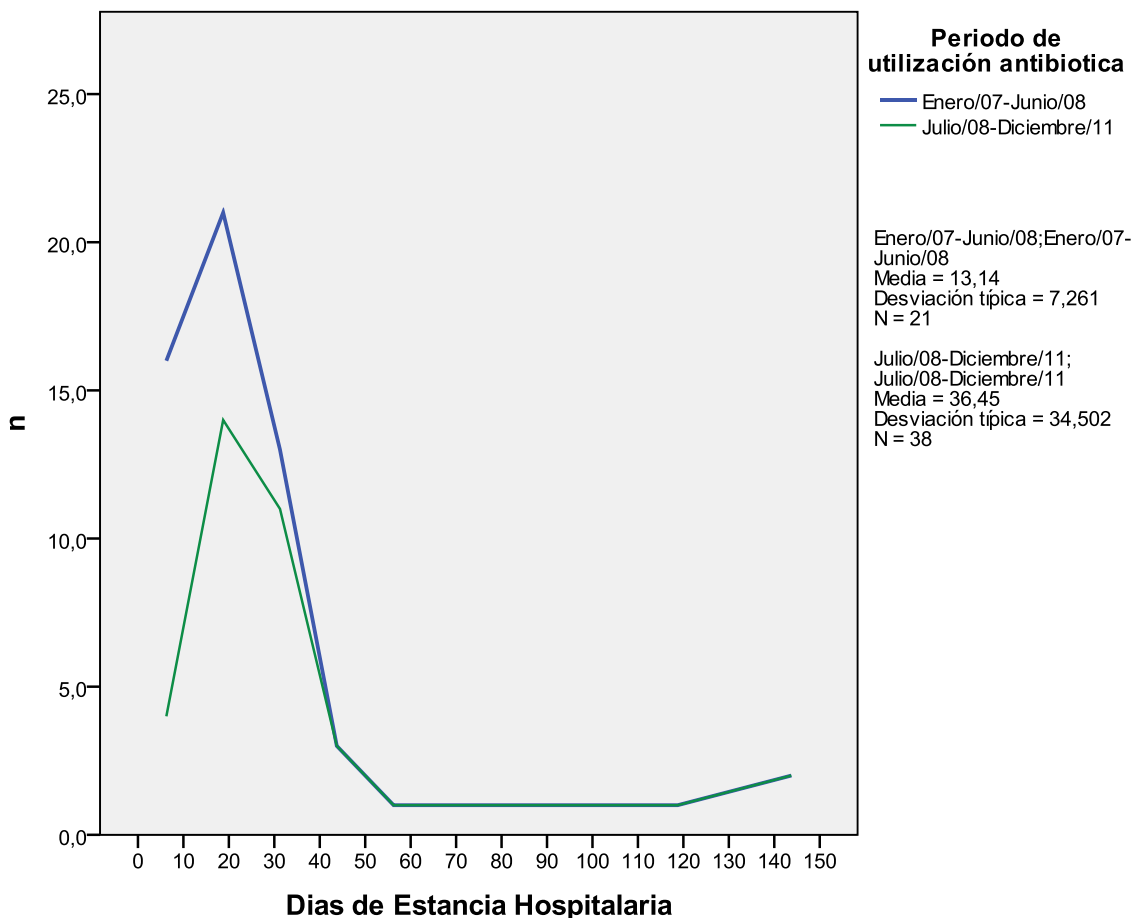
Tabla 14. Distribución de frecuencias del sitio de aislamiento bacteriano según el periodo de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

Sitio de Aislamiento		Periodo de utilización antibiótica				Total		p
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		n	%	
		n	%	n	%			
Hemocultivo		7	33,3%	17	44,7%	24	40,7%	0,422
Cultivo Secreción Traqueal		12	57,1%	7	18,4%	19	32,2%	0,003
Cultivo Liquido Peritoneal		1	4,8%	1	2,6%	2	3,4%	1,000
Cultivo Punta de Catéter		1	4,8%	1	2,6%	2	3,4%	1,000
Hemocultivos y Cultivo Punta de Catéter		0	,0%	12	31,6%	12	20,3%	
Total		21	100,0%	38	100,0%	59	100,0%	

En ninguno de los dos periodos se aislaron cepas con Betalactamasas de espectro ampliado, pero en el segundo periodo (6,7%) se encontraron 3 aislamientos de *Acinetobacter baumannii* y 1 *Acinetobacter lwoffii*: con resistencia a cefepime

En la figura 11 se observa la distribución de los días de estancia hospitalaria según el esquema antibiótico de los periodos en estudio, encontrando que en promedio la estancia fue de 21 días en el primer periodo y de 38 días en el segundo. Se debe tener en cuenta que las medias tienden a variar según los valores extremos, lo cual se aprecia en la amplitud de las desviaciones estándar, sobre todo en el segundo periodo (34,5 días). Se realizó una prueba de T para diferencia de medias en muestras independientes la cual es significativa ($p=0,003$). Por lo tanto, existe una diferencia de 23,30 días entre los datos, que en el 95% de los casos se encuentra entre 7,98 y 38,62, en el segundo periodo.

Figura 11. Distribución de frecuencias de los días de estancia hospitalaria según los periodos de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

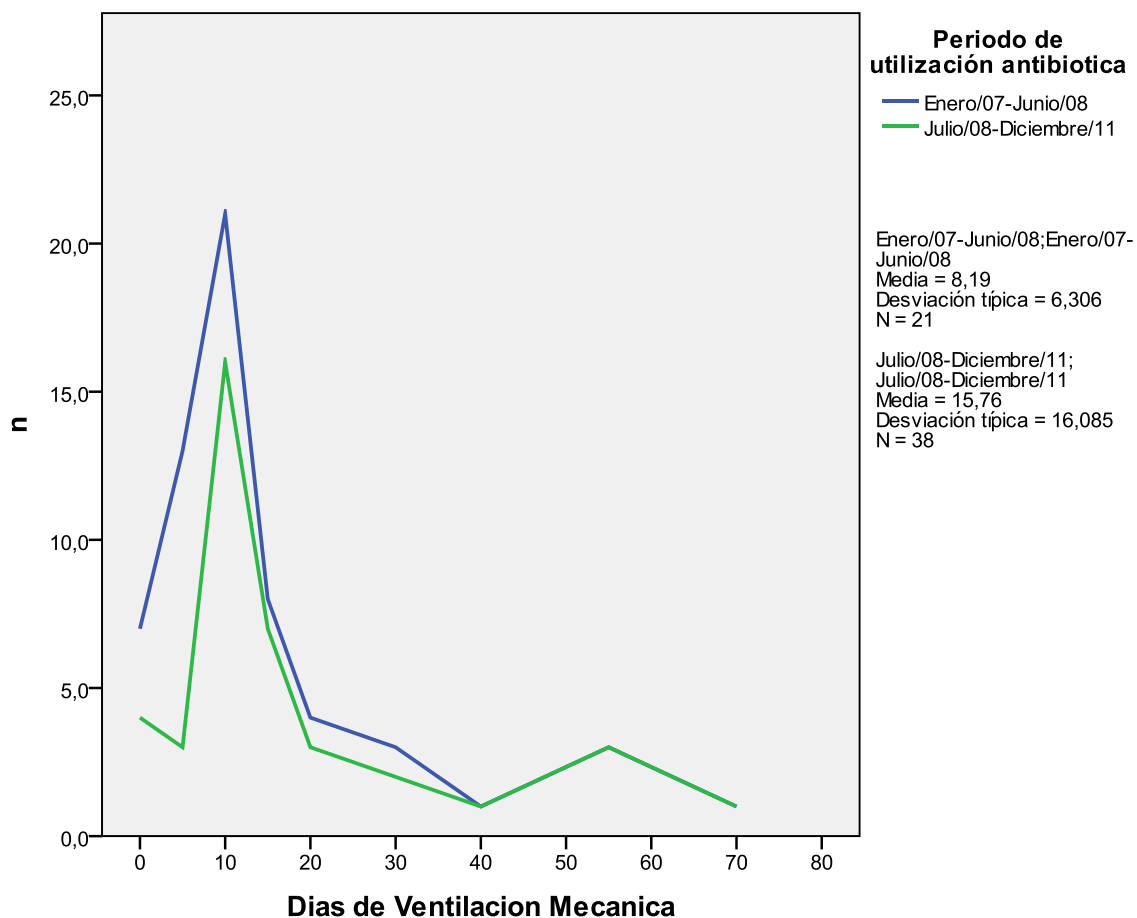


Periodo de utilización antibiótica	Días de Estancia Hospitalaria				Diferencia de medias	IC 95%		p
	n	ST	Mediana	Media		Lim inf	Lim sup	
Enero/07-Junio/08	21	7,26	11,00	13,14	-23,30	-38,62	-7,98	,003
Julio/08-Diciembre/11	38	34,50	25,50	36,45				
Total	59	30,070	19,00	28,15				

En la figura 12, se observan los días de ventilación mecánica, siendo mayor en el segundo periodo (15,76 días). Al realizar una diferencia de medias en muestra independientes se encuentra que la diferencia entre los dos periodos es de 7,5

días más en el segundo grupo respecto al primero, con un intervalo de confianza del 95% de (0,22 a 14,91 días), estadísticamente significativa ($p=0,043$).

Figura 12. Distribución de frecuencias de los días de ventilación mecánica según los periodos de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a ceftaxim de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011



Días de Ventilación Mecánica	IC 95%								
	Periodo de utilización antibiótica	Media	n	ST	Mediana	Diferencia de medias	Lim		p
Lim inf							sup		
Enero/07-Junio/08	8,19	21	6,30	7,00	-7,57	-14,91	-,22	,043	
Julio/08-Diciembre/11	15,76	38	16,08	10,50					
Total	13,07	59	13,86	10,00					

En la figura 13 se observa que los pacientes una menor proporción de utilización de catéter venoso o arterial por más de 10 días en el segundo periodo respecto al primero, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,035$)

Figura 13. Distribución de frecuencias de la utilización de catéter venoso o arterial por más de 10 días según los periodos de utilización antibiótica en los pacientes con infección relacionada al cuidado de la salud por bacilos gram negativos con resistencia a cefoxitin de la UCIP del HUCSR entre el 2007 y el 2011

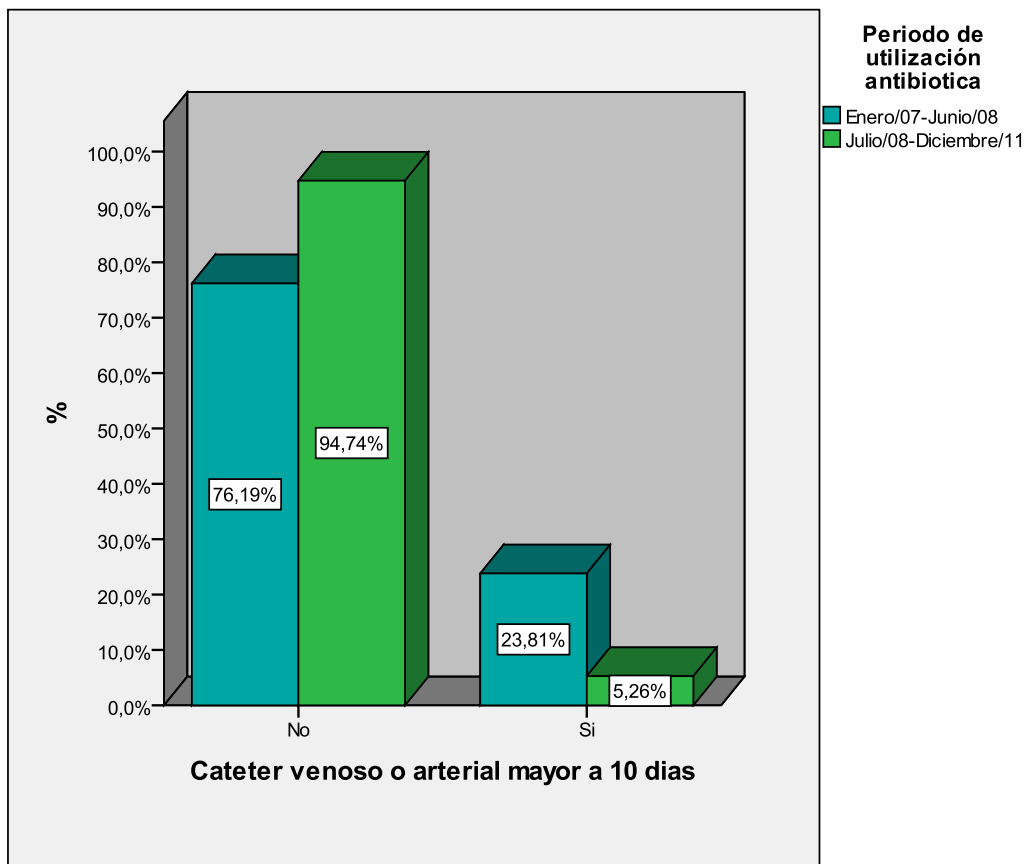


Tabla 16

		Periodo de utilización antibiótica						p
		Enero/07-Junio/08		Julio/08-Diciembre/11		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Uso de Catéter venoso o arterial por >10 días	Si	5	23,8%	2	5,3%	7	11,9%	,035
	No	16	76,2%	36	94,7%	52	88,1%	
Total		21	100,0%	38	100,0%	59	100,0%	

8. DISCUSION

El esquema terapéutico empírico de infecciones relacionadas al cuidado de la salud son un tema importante de discusión en las diferentes unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico, así desde hace 3 años en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Hospital Universitario Clínica San Rafael se realizó el cambio hacia la utilización sistemática de Cefepime con objetivo de lograr el desplazamiento de cepas productoras Amp C por bacterias no productora de AmpC, y no conociendo el impacto de dicha estrategia y si, hasta el momento se ha presentado surgimiento de otras resistencias favorecidas por dicha rotación de antibiótico?, este estudio surgió con el objetivo de intentar responder dichos interrogantes.

Respecto a las características demográficas de los pacientes evaluados entre los periodos de estudio en relación a la distribución de frecuencias del sexo y edad, no se encontraron diferencias significativas. En relación a los aislamientos, en el primer periodo, en orden de frecuencia fueron *Acinetobacter baumannii* seguido por *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter iwoffii* y *Pseudomonas aeruginosa*, y en comparación al segundo periodo; el principal aislamiento siguió siendo el

Acinetobacter baumannii, seguido por *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y por último *Enterobacter cloacae* sin diferencias estadísticamente significativas. Se ha descrito en la literatura sobre *Enterobacter Cloacae*, que fue uno de los principales aislamientos en el primer periodo, la poca eficacia de la piperacilina tazobactam y además una importante inducción de resistencia por desrepresión cromosómica en cepas AmpC y por tanto generando cepas hiperproductoras de AmpC, y por el contrario se ha encontrado eficacia in vitro del cefepima frente a dichos aislamientos, aunque es claro que la recomendación en la literatura actual de manejo dirigido es idealmente con carbapenem, pero el uso empírico de cefepime sería una buena estrategia a dichas infecciones sin aislamiento, por lo cual en relación a este estudio se podría inferir que la disminución de los aislamientos de *Enterobacter cloacae* podría estar relacionada al uso sistemático de cefepima.

Los diagnósticos de ingreso fueron por compromiso de origen pulmonar seguido por compromiso de origen Cardiovascular, dichos hallazgos están en relación a las principales causas de Ingreso a UCIP; y principales causas de estancia prolongada en este último caso las de origen cardiovascular.

Es importante conocer cuáles fueron los antibióticos de primera-segunda línea utilizados antes del cambio de antibiótico en un paciente con posterior sospecha de IACS y la duración de dicho manejo, en este estudio se evidenció en el primer periodo especialmente intervalos de 3-7 días y en el segundo predominó >7 días, pero sin diferencias estadísticamente significativas siendo durante los dos periodos el principal esquema antibiótico; ampicilina sulbactam, que ante una probable Infección por gérmenes del grupo SPACE puede ser inductor de resistencia, pero es claramente entendido que la mayoría de los ingresos hospitalarios no van a adquirir dichas infecciones, así que el manejo inicial de cualquier infección de la comunidad, no se modificaría por probables eventos que en gran parte de los casos serían improbables, aunque sí es claro, el beneficio del cambio rápido de antibiótico ante cualquier sospecha de IACS.

Se evidenciaron claramente cursos más prolongados de piperacilina tazobactam en el primer periodo, y de cefepime en el segundo periodo, y es consecuencia del uso sistemático respectivo a cada los periodos analizados

De los aislamientos microbiológicos en relación al grupo SPACE, que son bacterias con AmpC cromosómico inducibles, no se encontraron fenotipos de resistencia emergentes, se planteo la búsqueda de AmpC de espectro ampliado (ESAC) que son bacterias que puede expresar resistencia a cefepima sin encontrarse dichos aislamientos, pero en el segundo periodo ; hubo 3 aislamientos de *Acinetobacter Baumannii* y 1 *Acinetobacter lowfii*, expresando resistencia a cefepima que representarían el 6,7% de todas las cepas aisladas, pero hay que tener en cuenta que el *Acinetobacter Baumannii* tiene AmpC cromosómico generalmente constitutivo y no inducible, aunque puede expresar hiperproduccion y resistencia a cefepima o por otros mecanismos de resistencia que no se pueden inferir solo por la interpretación del antibiograma y para entender mejor los mecanismos de resistencia serian necesarios estudios de biología molecular.

En relación al promedio de la estancia hospitalaria se realizo una prueba de T para diferencia de medias en muestras independientes, siendo mayor la estancia en el segundo periodo , siendo dicha diferencia significativa , pero se debe tener en cuenta que las medias tienden a variar según los valores extremos, lo cual se aprecia en la amplitud de las desviaciones estándar, en el segundo periodo. Igualmente respecto a días de ventilación mecánica la diferencia de medias en muestra independientes se encuentra que la diferencia entre los dos periodos es de 7,5 días más en el segundo grupo respecto al primero, siendo estadísticamente significativa, dichos hallazgos se interpretan con cautela pues los datos fueron respecto a estancia, fueron de tiempo total de estancia hospitalaria incluyendo servicio de hospitalización de Pediatría General, además de la no homogeneidad del tiempo de los periodos evaluados, y otros sesgos, como la variabilidad en la gravedad de las patologías o antecedentes patológicos como inmunodeficiencias

que no fueron evaluados o el aumento de ingresos de pacientes por año en postoperatorio de Cirugía Cardiovascular

Y claramente hubo una menor proporción de utilización de catéter venoso o arterial por más de 10 días en el segundo periodo respecto al primero, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa . Y específicamente de los aislamientos los pacientes que duraron >10 días con catéter venoso o arterial central correspondió a dos aislamientos de *Acinetobacter Baumannii* uno de ellos con resistencia a cefepime en el segundo periodo evaluado.

Es claro las limitaciones del estudio realizado por ser un estudio descriptivo, y cuyo objetivo principal fue describir el impacto únicamente en términos de aislamiento restando importancia a desenlaces clínicos, pues para ello existirían muchos factores de confusión y los periodos en tiempo no fueron homogéneos, pero esto en relación a dificultad respecto a la imposibilidad de consecución de datos antes del año 2007. La mitad de aislamientos de bacilos gram negativos fueron bacterias con betalactamasas AmpC cromosómica inducibles en el primer periodo (52.3%) al igual en el segundo periodo (52.5%) y el resto de aislamientos representan principalmente AmpC cromosómicas pero no inducibles por lo que el cefepime, sigue siendo en ambos casos la mejor opción ante el manejo empírico inicial de una infección asociada a la cuidado de la salud.

9. CONCLUSIONES

El cefepime es un antibiótico que tiene características farmacocinéticas similares a la piperacilina tazobactam, aunque con ventajas como mejor penetración a meninges. En relación a la epidemiología local de aislamientos es la mejor opción

de manejo pues es menos sensible a inactivación por betalactamasas cromosómica inducibles (11) que representa alrededor del 50% de los aislamientos de bacilos gram negativos, con cierta eficacia frente a bacilos gram negativos no fermentadores y esto en contra del mayor riesgo de inducción de resistencia con piperacilina tazobactam, hace que el cefepime siga siendo la terapéutica ideal para el manejo empírico inicial de infecciones asociadas al cuidado de la salud en nuestra institución.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Mar;54(3):969-76.
- (2) Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *ClinMicrobiol Rev* 2009 Jan;22(1):161-82, Table of Contents.
- (3) Frere J, Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible beta-lactam resistance in gramnegative bacteria. *Cell*. 1997;88:823-32.
- (4) Livermore Dm. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *ClinMicrobiol Rev*. 1995;8:557-84.
- (5) Bidet P, Burghoffer B, Gautier V, Brahimi N, Mariani -Kurkdjian P, El-ghoneimi A, Bingen E, Arlet G. In vivo transfer of plasmid-encoded ACC-1 AmpC from *Klebsiella pneumoniae* to *Escherichia coli* in an infant and selection of impermeability to imipenem in *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3562-5.
- (6) Vakulenko SB, Golemi D, Geryk B, Suvorov M, Knox JR, Mobashery S et al. Mutational replacement of Leu-293 in the class C *Enterobacter cloacae* P69 beta-

lactamases confers increased MIC of cefepime Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 1996-1997.

(7) Barnaud G, Benzerara Y, Gravisse J, Raskine L, Sanson-LePors MJ, Labia R et al. Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase variant with extended-spectrum resistance to cefepime in an *Enterobacter aerogenes* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1040-1042.

(8) Mammeri H, Poirel L, Berner P, Drugeon H, Nordmann P. Resistance of cefepime and ceftazidime due to a 4-amino-acid deletion in the chromosome-encoded Amp-C β -lactamase of a *Serratia marcescens* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:716-720

(9) Livermore D. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. Curr Opin Investig Drugs. 2002;3:218-24.

(10) Jacoby GA. AmpC β -lactamases. Clin Microbiol Rev. 2009;22:161–82.

(11) Mario J. Marcon Dennis J. Cunningham. Long: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases Revised Reprint, 3rd ed. *Enterobacter* and *Pantoea* Species CHAPTER 140. Pag 805

(12) Mata C, Miro´ E, Rivera A, Mirelis B, Coll P, Navarro F. Prevalence of acquired AmpC β -lactamases in *Enterobacteriaceae* lacking inducible chromosomal ampC genes at a Spanish hospital from 1999 to 2007. Clin Microbiol Infect. 2009. (on line). PMID: 19523051.

(13) Mirelis B, Rivera A, Miro´ E, Mesa RJ, Navarro F, Coll P. A simple phenotypic method for differentiation between acquired and chromosomal AmpC β -lactamases in *Escherichia coli*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:370–2.

(14) Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2010. (Edition de Janvier 2010). Disponible en: <http://www.sfm.asso.fr/publi/general.php?pa=1>.

- (15) Mammeri H, Eb F, Berkani A, Nordmann P. Molecular characterization of AmpC-producing *Escherichia coli* clinical isolates recovered in a French hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:498–503.
- (16) Thomson KS. Extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and Carbapenemase issues. *J Clin Microbiol* 2010 Apr;48(4):1019-25
- (17) Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC disk test for detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in Enterobacteriaceae lacking chromosomal AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2005 Jul;43(7):3110-3.
- (18) Coudron PE, Moland ES, Thomson KS. Occurrence and detection of AmpC beta-lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* isolates at a veterans medical center. *J Clin Microbiol* 2000 May;38(5):1791-6.
- (19) Nasim K, Elsayed S, Pitout JD, Conly J, Church DL, Gregson DB. New method for laboratory detection of AmpC beta-lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2004 Oct;42(10):4799-802.
- (20) Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D. Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Agents Chemother* 2006 May;50(5):1633-41.
- (21) Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest.* 2001;120:2059-93.
- (22) Paterson D. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S90-5.
- (23) Jones R. The Current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992;15:3S–10S.
- (24) Parrino T. Controlled trials to improve antibiotic utilization: a systematic review of experience, 1984-2004. *Pharmacotherapy.* 2005;25:289-98.

