BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

PERITONITIS SECUNDARIA A DIÁLISIS PERITONEAL POR CEPAS DE *Escherichia coli* Y *Klebsiella spp.,* PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEEs) TIPO CTX-M

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en

Pediatría

PRESENTA:

DRA. MARICRUZ MORENO RAMÍREZ

ASESORES EXPERTOS:

DRA. MARÍA LUCÍA PÉREZ RICARDEZ,

DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZÁLEZ

ASESOR METODOLÓGICO:

M.C. ZITA GUTIÉRREZ CÁZAREZ

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por estar conmigo en cada etapa de mi formación, por haberme apoyado incondicionalmente y creer en mis sueños. Gracias a sus consejos me ayudaron a crecer como persona y a luchar por lo que quiero, los admiro y amo.

A mis hermanas por su apoyo, cariño y comprensión en todo momento, además de estar conmigo en los momentos más importantes de mi vida.

A mi novio por estar conmigo en esta etapa de mi formación, por sus palabras de aliento, siempre atento y comprensivo.

A mis asesores, por el tiempo, dedicación y paciencia en la elaboración de mi trabajo, fue la mejor decisión y gran orgullo haber trabajado con ustedes, Dra. Lucy, Dr. Froylán y M.C. Zita.

A todos los niños, es por ellos, el crear un cambio aunque sea pequeño en sus vidas, mi gran motivación para seguir creciendo.

Este logro también es de ustedes.

INDICE

1) ANTECEDENTES 6

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 16

3) JUSTIFICACIÓN 17

4) OBJETIVOS 18

A) OBJETIVO GENERAL 18

B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS 18

5) MATERIAL Y MÉTODOS 19

A) DISEÑO DEL ESTUDIO 19

B) GRUPOS DE ESTUDIO 19

C) TAMAÑO DE LA MUESTRA 19

D) CRITERIOS DE INCLUSIÓN 19

E) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 19

F) DEFINICIONES OPERACIONALES Y VARIABLES 20

G) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO 23

H) CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 24

I) CALENDARIO DE ACTIVIDADES 25

J) ANÁLISIS DE DATOS 26

6) RESULTADOS 27

7) DISCUSIÓN 38

8) CONCLUSIÓN 45

9) RECURSOS 46

A) HUMANOS 46

B) MATERIALES 46

C) FINANCIAMIENTO 46

10) ASPECTOS ÉTICOS 47

11) BIBLIOGRAFÍA 48

RESUMEN

Diálisis peritoneal (DP), tratamiento sustitutivo de falla renal aguda y crónica. Incrementa supervivencia. Complicación frecuente: Peritonitis, ocurre cuando microorganismos entran a cavidad peritoneal. Sintomatología: fiebre, náusea, vómito, hiporexia, diarrea, dolor abdominal. Diagnóstico: citoquímico y cultivo de líquido peritoneal. Enterobacterias son causantes frecuentes de peritonitis, *E. coli y Klebsiella spp.* productoras BLEE´s de tipo CTX-M ó multirresistente actualmente son emergentes y disminuyen opciones terapéuticas, incrementan morbi-mortalidad.

OBJETIVO

Describir epidemiología de peritonitis infecciosas secundarias a DP por *E. coli y Klebsiella spp.*, productoras de BLEEs tipo CTX-M, de enero 2009-diciembre 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Serie de casos, Estudio retrospectivo, transversal, observacional.

TAMAÑO DE MUESTRA: Conveniente, determinística, no probabilística.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Expedientes: 0-18 años, ambos sexos. Diagnóstico: peritonitis secundaria a diálisis peritoneal por *E. coli ó Klebsiella spp*., BLEE+ tipo CTX-M.

DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

De 19 pacientes, en 11 (58%) se recuperaron 12 cepas productoras de BLEE, en específico tipo CTX-M: 7 de *E. coli* y 5 de *Klebsiella spp*. 1 paciente con ambas especies. Predominaron mujeres 55%, grupo etario: 6-17 años, medio rural 64%, manifestando fiebre y dolor abdominal 64%, con Enfermedad renal crónica 64%, Falla renal aguda 36% y un 55% presentó aislamiento en 1-5 meses de colocación del catéter de diálisis, el 55% con uso previo de antibiótico de amplio espectro. *E. coli* 100% sensible carbapenémicos y

aminoglucósidos, 100% resistente cefalosporinas, *Klebsiella spp*. sensible 80% carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolónas, resistente 100% cefalosporinas, 20% carbapenémicos, defunciones 36%.

CONCLUSIONES

Prevalencia de peritonitis por BLEE´s CTX-M 58%, *E. coli* 36% y *Klebsiella spp.* 26%. Los factores demográficos difieren a lo reportado en bibliografía en género. Ligado de forma importante al antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, con mayor mortalidad pacientes en Falla renal aguda con inmunodeficiencia. Las cepas de *E. coli* resistentes 100% a cefalosporinas, sensibles 100% a carbapenémicos, las cepas de *Klebsiella spp.* 100% resistentes a cefalosporinas, 20% resistentes a carbapenémicos, demostrando un incremento alarmante de cepas multirresistentes, ofreciendo cada vez menos opciones terapéuticas a los pacientes.

1) ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

La diálisis peritoneal (DP) es un procedimiento que permite tratar la falla renal aguda y crónica e incrementar la supervivencia de estos pacientes.

La Peritonitis se define como la inflamación de la capa serosa que recubre la cavidad abdominal. La peritonitis secundaria es la forma más común de ésta y ocurre como complicación de daño o enfermedad intra-abdominal, cuando microorganismos, secreciones y material de un órgano intra-abdominal entran a la cavidad peritoneal (1).

El cuadro clínico característico de la peritonitis incluye náusea, vómito, hiporexia, diarrea y dolor abdominal difuso, los cuales son datos inespecíficos por lo que en presencia de estos síntomas, debe realizarse análisis citoquímico de líquido de diálisis peritoneal.

Se hará un diagnóstico empírico de peritonitis si el líquido de diálisis es turbio, con cuenta de leucocitos en el análisis citoquímico mayor a 100/ml, y que al menos 50% de los leucocitos sean polimorfonucleares (PMN). La evaluación del líquido peritoneal incluye un estudio citoquímico con conteo total y diferencial de células, cuantificación de glucosa y proteínas, así como tinción de Gram en busca de microorganismos y realización de cultivo de líquido de diálisis peritoneal para recuperar el agente causal específico (1, 2, 3).

En un estudio retrospectivo, transversal de serie de casos realizado en el Hospital Infantil de México 2011, que incluyó niños de un mes hasta 18 años, con diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal, en un periodo de 5 años, se reportó una serie de 136 eventos, 75 (55.1%) sexo masculino, promedio de edad 12.94 años. De 104 eventos, 76.4% fueron asociados a catéter Tenckhoff, y 89 eventos ocurrieron durante el entrenamiento al familiar para la realización de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

Se encontró dolor abdominal (63.9 %), turbidez del líquido de diálisis peritoneal (56.6%), y presencia de fiebre (31.6%). Se aislaron 74 microorganismos en 69 eventos, se encontró más de un germen involucrado en 5 eventos. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN) fueron los más frecuentemente asociados. Los bacilos Gramnegativos (BGN) fueron *Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa*. Respecto a los patrones de sensibilidad antimicrobiana, ésta se realizó en 47 aislamientos, 17 correspondieron a *S. aureus,* todos sensibles a meticilina y vancomicina; SCN (8 aislamientos) se reportó con 50% de resistencia a meticilina y 100% fueron sensibles a vancomicina; *Enterococcus spp*. (4 aislamientos), todos sensibles a vancomicina, no se realizó sensibilidad a ampicilina; *P. aeruginosa* (5 eventos), todos sensibles a ceftazidima, cefepima, amikacina y carbapénimicos; en los 12 aislamientos de enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, BGN) fueron sensibles a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como aminoglucósidos y carbapenémicos.

De las seis defunciones ocurridas, cuatro se asociaron al evento de peritonitis, muerte durante la hospitalización por diagnóstico de peritonitis en dos casos y muerte por sepsis en dos casos, todos con cultivos positivos de diálisis peritoneal y sin haber iniciado aún DPCA. Así, la mortalidad asociada a peritonitis secundaria a diálisis fue de 4/99 (4%) (2, 3, 4).

Igualmente se observó en los resultados encontrados en el Hospital Severance, Korea, donde se realizó un estudio retrospectivo, transversal (1986-2011) en niños menores de 18 años, en el cual se reportó 40 hombres (70.2%) y 17 mujeres (29.8%), se encontraron 56 episodios de peritonitis en 23 de los 57 pacientes en diálisis peritoneal. Las bacterias Gram

positivas fueron las más comúnmente aisladas (40 episodios, 71.4%) los *Staphylococcos* coagulasa negativos fueron los más frecuentes y de estos: *Staphylococcus epidermidis* 46.4%; y Gram negativas 7 (12.5%) las más común *P. aeruginosa*, se encontró una infección fúngica (1.8%) (1).

Se desarrolló peritonitis en 17 pacientes durante los primeros 6 meses inmediatos al inicio de DP (73.9%). Los episodios de peritonitis raramente resultaron en recaída o la necesidad de hemodiálisis permanente, y la muerte de ningún paciente fue atribuida directamente a la Peritonitis (1, 5).

En Estados Unidos de Norteamérica, Europa, y a nivel Nacional representa una de las principales complicaciones infecciosas de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), y pacientes con Insuficiencia renal aguda que requieren diálisis peritoneal, conlleva el riesgo de secuelas (fibrosis y adherencias peritoneales) que pueden comprometer la eficacia dialítica de la membrana peritoneal (2, 6, 7). Los principales agentes causales de peritonitis asociada a diálisis peritoneal son: *S. aureus y S. epidermidis* (SCN); sin embargo, los bacilos Gramnegativos (BGN) son responsables de la tercera parte de los casos. Con menor frecuencia se observan hongos, parásitos y virus (2). En un estudio realizado por Schaefer y col. acerca de las variaciones en Peritonitis asociada a diálisis peritoneal a nivel mundial, se encontró que los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los Gram negativos (28%), seguidos de los *Staphylococcus* coagulasa negativos (22%), *S. aureus* (21%), *Streptococcus* (8%), *Pseudomonas* (7%), otros Gram positivos (6%), *Enterococcus* 5%, y Fúngico (3%), lo que indica un cambio general de los agentes causales de Gram positivos a Gram negativos, y en México como agentes causantes en primer lugar *S.aureus* (44%), seguido de Gram negativos (33%), *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN) (11%) y *Streptococcus* (11%) (6, 8).

Entre los Gram negativos tenemos a *E. coli* es un bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo de la familia Enterobacteriaceae, generalmente móviles, que producen ácido y gas a partir de la glucosa, la arabinosa, y habitualmente de la lactosa y otros azúcares (9).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo grande y heterogéneo de bacterias Gramnegativas. Reciben su nombre por la localización habitual como saprofitos en el tubo digestivo, aunque se trata de microorganismos ubicuos, se encuentran de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la flora intestinal normal de muchos animales además del hombre. *E. coli*, el microorganismo más prevalente de esta familia, es una de las bacterias prototípicas sometidas a estudio. Esta bacteria coloniza el intestino del hombre pocas horas después del nacimiento y se le considera un microorganismo de flora normal, pero hay cepas que pueden ser patógenas y causar daño produciendo diferentes cuadros (9).

Se le considera un germen indicador de contaminación fecal cuando está presente en el ambiente, agua y alimentos, junto con otros similares agrupados bajo la denominación de "bacterias coliformes". Estas son Enterobacterias que pertenecen al género *Escherichia* y a otros relacionados como *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter* o *Serratia*, y que tienen en común la capacidad de fermentar la lactosa en un lapso no mayor de 48 horas, con producción de ácido y gas (3, 9).

El género *Klebsiella* está constituido por *K. pneumoniae* (el patógeno principal), *K. oxytoca, K. granulomatis. K. ozaenae y K. rhinoscleromatis*. Fermentan la lactosa, la mayoría produce colonias sumamente mucoides en placas debido a la producción de una

cápsula de polisacárido abundante y todas son inmóviles. Son indol-negativas y pueden crecer en cianuro de potasio (KCN) y utilizar citrato como única fuente de carbono. *K. pneumoniae* forma parte de la flora habitual intestinal y de la cavidad oral. La mayoría de las infecciones por este microorganismo se adquieren en el hospital u ocurren en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades subyacentes (5).

Klebsiella es característicamente resistente a múltiples antibióticos. Además de la resistencia natural de este microorganismo a la ampicilina y a la carbenicilina, la adquisición creciente de plásmidos R lo ha dotado de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos. Además, han aumentado las cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (5, 10, 11).

La proporción de aislados resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), ha aumentado de forma ininterrumpida, de modo que casi todos los aislados nosocomiales, y muchos de los aislados adquiridos en la comunidad, son ahora resistentes a varias clases importantes de antimicrobianos. Diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por Enterobacterias en nuestros hospitales: el uso cada vez mayor de técnicas diagnósticas y procedimientos invasivos como: catéteres intravenosos, endoscopias e intervenciones quirúrgicas, así como el empleo de potentes inmunosupresores y las estancias hospitalarias prolongadas (5, 12, 13).

MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS:

La resistencia bacteriana continua en aumento y representa serios retos para el tratamiento de infecciones tanto adquiridas en la comunidad como nosocomiales, se estima que entre 50 y 60% de más de dos millones de las infecciones nosocomiales son causadas por bacterias resistentes y que son responsables de cerca de 77 000 muertes por año. Teniendo en cuenta que las bacterias Gram negativas tienen un arsenal de mecanismos de resistencia a su disposición y que la selección de estos mecanismos puede llevar a falla terapéutica, es importante conocer los mecanismos de resistencia más prevalentes en las bacterias Gram negativas (6).

1.- Modificación enzimática del antibiótico.

2.- Bombas de expulsión.

3.- Cambios en la permeabilidad de la membrana externa

4.- Alteraciones del sitio de acción

Dentro de estos mecanismos de resistencia bacteriana destaca el de las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam. Son una familia de enzimas producidas por bacilos Gramnegativos, que en su mayoría derivan de las beta-lactamasas clásicas TEM y SHV a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo. Se han descrito fundamentalmente en cepas de *E. coli, Klebsiella spp*. y *Enterobacter spp,* aunque también en microorganismos no fermentadores como *P. aeruginosa.* Estas enzimas confieren resistencia a un gran número de antibióticos de uso común como penicilina, ampicilina, cefalosporinas de cualquier generación (excepto cefamicinas), aztreonam y, en un porcentaje no desdeñable de casos también a los beta-lactámicos asociados a inhibidores

de beta-lactamasas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol. Este patrón de multirresistencia supone una dificultad terapéutica, que explica su asociación en numerosos estudios con mayor mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y coste económico (14).

Los beta-lactámicos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de síntesis del peptidoglicano. Actúan como sustratos competitivos de distintas enzimas participantes en la síntesis de membrana, esencialmente de las transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP), ya que presentan una similitud estructural con el extremo D-alanina-D-alanina del pentapéptido que enlaza las cadenas de N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina del peptidoglicano. En presencia de antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amida del anillo beta-lactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas.

La resistencia a beta-lactámicos está mediada por varios mecanismos: 1) Alteración de la diana (PBP). 2) Disminución de la permeabilidad. 3) Mecanismos de eflujo o expulsión del antibiótico. 4) Inactivación enzimática por beta-lactamasas a) Beta-lactamasas cromosómicas. b) Beta-lactamasas plasmídicas: i) Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (14, 15, 16).

La producción de beta-lactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el enlace amida del anillo beta-lactámico, sería el principal mecanismo de resistencia en Gram negativos (15, 16, 17).

La mayoría de ellas han evolucionado como resultado de mutaciones en el centro activo de las beta-lactamasas plasmídicas clásicas TEM-1, TEM-2 y SHV- 1 (TEM en referencia a "Temoniera", nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez una E. *coli* productora de esta enzima y SHV, iniciales de "sulphydryl variable", nombre que describe las propiedades bioquímicas de la enzima). Estas modificaciones de la cadena aminoacídica que surgen como respuesta a la presión ejercida por el amplio uso de las cefalosporinas de tercera generación, les permiten modificar su perfil de sustrato mejorando su capacidad de hidrólisis frente a los beta-lactámicos. Actualmente se conocen más de trescientos tipos de BLEE, que se clasifican en base a su secuencia aminoacídica (14, 15).

Hasta finales de los años noventa la mayoría de las BLEE (principalmente de tipo TEM y SHV) se aislaban en cepas de *K. pneumoniae* implicadas en brotes nosocomiales, sobre todo en unidades de cuidados intensivos. Actualmente la atención se centra en el cambio epidemiológico que se está produciendo en cuanto a los tipos de BLEE más prevalentes y su distribución, con mayor presencia en *E. coli* procedente del medio extrahospitalario (principalmente en aislamientos de muestras urinarias) y en relación con BLEE del tipo cefotaximasas (CTX-M) (16). En los últimos años las cepas de Enterobacterias (*E. coli* y *Klebsiella spp.)* productoras de BLEE tipo CTX-M han sufrido una rápida y global diseminación tanto en pacientes hospitalizados como en paciente de la comunidad. Estas enzimas BLEE tipo CTX-M se han reportado en aislamientos de Enterobacterias de todas partes del mundo, formando un grupo de rápido crecimiento. Además, los plásmidos que las codifican han mostrado llevar información adicional para la resistencia a otros antibióticos como quinolonas y aminoglucósidos (revisado por Gutiérrez y col.) (17, 18). Esta resistencia se ha determinado recientemente, y ha sido descrito como genes *qnr, aac*

6´-Ib-cr, los cuales codifican una acetiltransferasa que modifica a ambos aminoglucósidos y fluoroquinolonas, y el gen *qepA* que codifica una bomba de efusión, y confiere una disminución a la sensibilidad a fluoroquinolonas, había sido previamente detectado en algunos pocos aislamientos de *E. coli* en Europa, Asia y Canadá, y recientemente en Puebla, México en una cepa de *E. coli* CTX-M (19). Otro aspecto preocupante es que se ha observado la asociación de CTX-M a la producción de carbapenemasas, en plásmidos, lo que ha derivado a la transmisión de los mismos a otras enterobacterias y otros bacilos no fermentadores, disminuyendo las opciones terapéuticas alarmantemente (19, 20).

E. coli es uno de los microorganismos Gram negativos más comunes en los pacientes con DP, y está asociado con una alta probabilidad de mortalidad y falla de la técnica. Además, se ha demostrado que las cepas de *E. coli* productoras de BLEE han empeorado el diagnóstico y la incidencia de este microorganismo va en incremento. Sin embargo, hay pocos estudios reportados de peritonitis infecciosa secundaria a DP por *E. coli* BLEE tipo CTX-M (20).

En un estudio realizado en China en el periodo comprendido del 2006 al 2011 en el que se estudiaron 498 episodios de peritonitis se reportó, que *E. coli* fue involucrada en 95 casos en ese periodo, y de los aislamientos de Gram negativos fue el más común y una alta proporción fue resistente a ampicilina, cefazolina, ceftazidima, cefepime, con sensibilidad muy alta a los carbapenémicos (incluyendo a imipenem, meropenem, ertapenem), nitrofurantoina, amikacina, cefmetazol y cefoperazone. De igual forma se encontró que la incidencia del aislamiento de *E. coli* BLEE fue mayor en los pacientes con antecedente de peritonitis. En este estudio no se encontró una influencia de reciente uso de antibióticos en

el desarrollo de peritonitis por *E. coli* BLEE, a pesar de esto el uso reciente de antibióticos sí fue asociado con mayor resistencia a ciprofloxacino y a trimetoprim/sulfametoxazol (12).

En el Hospital para el Niño Poblano, existen reportes preliminares (reporte de tesis), del aislamiento de cepas de *E. coli y Klebsiella spp.* productoras de BLEE en muestras de Líquido de Diálisis peritoneal de pacientes con IRCT, sin embargo, el estudio fue realizado en un periodo de tiempo muy corto (13).

En cuanto al aislamiento de Gram negativos, *Klebsiella spp*. BLEE se ha reportado en menor proporción comparada con *E. coli* BLEE, sin embargo no deja de ser la primera causa de morbilidad en el paciente renal con diálisis peritoneal, ya que se ha informado que corresponde hasta un 3% del total de aislamientos en peritonitis, y un 13% de los Gram negativos encontrados (21).

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La peritonitis asociada a diálisis peritoneal es una de las principales complicaciones en pacientes bajo este procedimiento.

En el HNP la peritonitis infecciosa es causa importante de morbilidad en el paciente renal, la infección por cepas como *E. coli y Klebsiella spp.* los cuales son microorganismos que se han asociado a peritonitis secundaria a diálisis peritoneal, de estos los BLEE CTX-M tienen un papel importante en la resistencia de este tipo de cepas a antibióticos del grupo de las cefalosporinas, que son antibióticos de primera elección en el tratamiento de peritonitis, Además, muchas de estas cepas pueden presentar al mismo tiempo resistencia a las quinolonas y a los aminoglucósidos.

La principal repercusión clínica en los pacientes con aislamientos de cepas de Enterobacterias (*E. coli o Klebsiella spp*.) BLEE tipo CTX-M es la mayor frecuencia con la que los pacientes con infecciones graves por estos microorganismos reciben un tratamiento empírico inadecuado, debido a la multirresistencia de estas cepas, y dada la resistencia actual, la evolución de nuestros pacientes está en riesgo, por lo que es fundamental determinar los factores epidemiológicos que contribuyen a infección por este tipo de cepas, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la epidemiología de las peritonitis secundarias a diálisis peritoneal por cepas de *E. coli y Klebsiella spp.*, productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) tipo CTX-M?

3) JUSTIFICACIÓN

La Diálisis Peritoneal es el tratamiento sustitutivo de elección para el tratamiento de niños que requieren reemplazo de la función renal y la peritonitis infecciosa es una complicación común en estos pacientes.

Es de gran importancia el conocer la epidemiología de las peritonitis secundarias a DP por este tipo de microorganismos (*E. coli o Klebsiella spp*.), para identificar qué factores predicen la presencia de una cepa BLEE en el paciente renal y poder ofrecer un tratamiento adecuado lo antes posible y prevenir complicaciones, disminuyendo la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes.

Esto es de gran utilidad para el Pediatra, para el Infectólogo, el Nefrólogo y el médico general al momento de toma de decisiones terapéuticas y abordajes diagnósticos. Por otro lado, los datos obtenidos podrían ayudar a que las autoridades sanitarias destinen mejor los recursos para la obtención de insumos a menor costo y con mayor énfasis. Este tema que además es novedoso, no es suficiente, brinda líneas de investigación a seguir.

4) OBJETIVOS

a) Objetivo General:

Describir la epidemiología de las peritonitis infecciosas secundarias a diálisis peritoneal por cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.*, productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) tipo CTX-M, en el periodo de enero 2009- diciembre 2015.

b) Objetivos específicos:

- Identificar a los pacientes con peritonitis secundarias a diálisis peritoneal por cepas de *E. coli y Klebsiella spp.*, productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) tipo CTX-M.
- Describir las características clínicas de los pacientes con peritonitis secundarias a diálisis peritoneal por cepas de *E. coli y Klebsiella spp.*, productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) tipo CTX-M.
- Describir los perfiles de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos de las cepas *E. coli y Klebsiella spp.*, productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) tipo CTX-M.

5) MATERIAL Y METODOS

A) DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos, Estudio retrospectivo, transversal, observacional.

B) GRUPOS DE ESTUDIO

Expedientes de niños de 0-18 años de edad con ERCT en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal, con peritonitis y con aislamiento en líquido de diálisis peritoneal de *E. coli y/o Klebsiella spp.* BLEE+ tipo CTX-M.

C) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Todos los expedientes de niños con ERCT en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal con peritonitis y con aislamiento en líquido de diálisis peritoneal de *E. coli y/o Klebsiella spp.* BLEE+ tipo CTX-M, en el periodo de enero 2009- diciembre 2015.

Conveniente y determinística, no probabilística.

D) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

*Expediente de pacientes con ERCT en tratamiento con DP.

*Expedientes de pacientes de 0-18 años.

*Expedientes de pacientes del sexo masculino y femenino.

*Expedientes de pacientes con peritonitis considerada por clínica y/o apoyo de estudios de laboratorio.

*Expedientes de pacientes con aislamiento de *E. coli ó Klebsiella spp*., BLEE+ tipo CTX-M, en Liquido de diálisis peritoneal.

E) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

* Expediente clínico incompleto (aquél que no tenga al menos el 80% de la información necesaria para el análisis de las variables principales).

F) DEFINICIONES OPERACIONALES Y VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años cumplidos.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Género	Conjunto de caracteres orgánicos determinados genéticamente, cuya estructura forma y función diferencian a los individuos en los grupos, masculino y femenino.	Femenino: adj. Propio de mujeres Masculino. adj. Dicho de un ser: Que está dotado de órganos para fecundar, propio de hombres.	Cualitativa nominal	1=Femenino 2=Masculino
Lugar de residencia	Área geográfica en que habita una persona.	Medio rural: perteneciente o relativo a la vida en el campo y sus labores. Medio urbano: perteneciente o relativo a la ciudad	Cualitativa nominal	1=Rural 2=Urbano
Cuadro clínico	Signos y síntomas que se presentaron de manera inicial	Signo: Manifestación objetiva de una enfermedad, que puede ser constatado en el examen físico. Síntoma: Manifestación de una enfermedad que sólo es capaz de apreciar el paciente.	Cualitativa nominal	1=Dolor abdominal 2=Fiebre 3=Otros
Motivo de realización de	Causa que precipitó el uso de	Diálisis peritoneal: método de	Cualitativa nominal	1=Falla renal aguda 2=Falla renal

diálisis peritoneal	la diálisis peritoneal como tratamiento	ultrafiltración renal de elección en pacientes con falla renal aguda ó crónica.		crónica
Sitio de realización de la diálisis peritoneal	Espacio físico en el que se realiza procedimiento	Lugar donde se realiza la diálisis peritoneal pudiendo ser intrahospitalaria o ambulatoria.	Cualitativa nominal	1=Ambulatoria 2=Intrahospitalaria
Frecuencia de realización de la diálisis peritoneal	Medición del número de veces que se repite un fenómeno por unidad de tiempo	Número de veces en las cuales se repite procedimiento de diálisis peritoneal.	Cualitativa nominal	1=Primera vez 2=Semanal
Casos	Pacientes en los que se aisló *E. coli y/o Klebsiella spp.* BLEE+	Positivo. *E.coli y/o Klebsiella spp.* BLEE+ Negativo. Cultivo sin aislamiento de *E. coli y Klebsiella spp.* BLEE +	Cualitativa nominal	1=Positivo 2=Negativo
Estancia hospitalaria	Espacio de tiempo que invierte un paciente en condición de hospitalizado en las instalaciones de un hospital	Tiempo que dura un paciente hospitalizado hasta el momento de recuperación de una cepa productora de BLEE.	Cuantitativa continua	Días
Antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro	Grupo de antibióticos que actúan contra una amplia gama de bacterias patógenas	Antibiótico de amplio espectro: actúa tanto contra bacterias Gram negativas como contra Gram positivas.	Cualitativa nominal	1=Cefalosporinas de 3ª y/o 4ta generación. 2=Carbapenémicos
Esquema antimicrobiano actual y previo	Grupo de medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones	Medicamentos utilizados para el tratamiento de infecciones	Cualitativa nominal	1=Cefalosporinas de 3ra generación 2=Carbapenémicos 3=Aminoglucósidos 4=Quinolonas
Área de Hospitalización	Sitio donde permanece el paciente internado	Lugar de Hospitalización	Cualitativa nominal	1=Áreas críticas 2=Nefrología
Tiempo de	Tiempo de uso de	Tiempo transcurrido	Cualitativa	1=4-15 días

colocación de catéter de diálisis	catéter de diálisis peritoneal	desde la colocación de catéter de diálisis hasta el aislamiento	nominal	2=1-5 meses 3=2 años
Estado de gravedad del paciente/ Paciente crítico	Persona con patología grave	Paciente con patología grave, y que se encuentra en cuidados intensivos	Cualitativa nominal	1=Si 2=No
Sensibilidad a antibióticos	Sensibilidad de la cepa aislada	Sensibilidad a los diferentes grupos de antibióticos: cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos y quinolonas.	Cualitativa nominal	1. Cefalosporinas de tercera generación 2.Carbapenémicos 3.Aminoglucósidos 4.Quinolonas
Resistencia a antibióticos	Resistencia de la cepa aislada	Resistencia a los diferentes grupos de antibióticos: cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos y quinolonas.	Cualitativa nominal	1. Cefalosporinas de tercera generación 2.Carbapenémicos 3.Aminoglucósidos 4. Quinolonas
Defunciones	Muertes asociadas al cuadro de peritonitis infecciosa.	Número de pacientes los cuales fallecieron a causa de peritonitis infecciosa.	Cuantitativa continua	Pacientes

G) DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La obtención de la información de los pacientes que se analizaron en el presente estudio se obtuvieron de los expedientes clínicos electrónicos del HNP en el periodo comprendido de enero 2009 a diciembre 2015. Los pacientes que presentaron peritonitis secundaria a diálisis peritoneal. Se analizaron sus expedientes en búsqueda de factores epidemiológicos asociados a peritonitis y el aislamiento de *E. coli o Klebsiela spp*. con producción de BLEEs tipo CTX-M, tales como edad, género, medio de procedencia, cuadro clínico, motivo, sitio y frecuencia de realización de diálisis peritoneal, servicio de hospitalización, tiempo de colocación del catéter de diálisis, tiempo de estancia intrahospitalaria, estado general del paciente, antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, causa y número de defunciones.

Con los datos obtenidos del análisis de expedientes se determinó la epidemiologia asociada a los pacientes con peritonitis secundaria al aislamiento de estas cepas y su perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana.

H) CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE	
EDAD	
GÉNERO	
LUGAR DE RESIDENCIA	
CUADRO CLÍNICO	
MOTIVO DE REALIZACIÓN DE DIÁLISIS PERITONEAL	
SITIO DE REALIZACIÓN DE LA DIÁLISIS PERITONEAL	
FRECUENCIA DE REALIZACIÓN DE LA DIÁLISIS PERITONEAL	
AISLAMIENTO	
TIEMPO DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	
LUGAR DE HOSPITALIZACIÓN	
TIEMPO DE COLOCACIÓN DEL CATÉTER	
PACIENTE CRÍTICO	
ANTECEDENTE DE USO DE ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO	
TRATAMIENTOS PREVIOS Y ACTUAL	
CEPA AISLADA	
SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS	
RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS	
DEFUNCIONES	

I) CALENDARIO DE ACTIVIDADES

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	ENERO 2016
REDACCIÓN DE PROTOCOLO	ENERO 2016
RECOLECCIÓN DE EXPEDIENTES	ENERO – FEBRERO 2016
ANÁLISIS DE EXPEDIENTES	MARZO - SEPTIEMBRE 2016
RECOLECCIÓN DE DATOS	OCTUBRE 2016
DETERMINACIÓN DE FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	NOVIEMBRE – DICIEMBRE 2016
ANÁLISIS DE RESULTADOS	ENERO 2017
OBTENCIÓN DE PERFILES DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA	FEBRERO –MAYO 2017
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	JUNIO 2017
CONCLUSIONES	JULIO 2017
REVISIÓN DE TESIS	AGOSTO 2017
IMPRESIÓN DE TESIS	SEPTIEMBRE 2017

J) ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó el análisis por medio de estadística descriptiva.

6) RESULTADOS

Se estudiaron 19 eventos de peritonitis secundaria a diálisis peritoneal en 19 pacientes, en el periodo de enero 2009 a diciembre 2015, de los cuales se recuperaron en el cultivo del líquido por lo menos 1 cepa de *E. coli y/o Klebsiella spp.*

De estos 19 pacientes, en 11, que correspondió al 58%, se recuperaron 12 cepas productoras de BLEE, en específico tipo CTX-M: 7 de *E. coli* y 5 de *Klebsiella spp.* El 42% restante: 8 cepas fueron BLEE negativas. En un paciente se recuperaron ambas especies Figura 1 y 2.

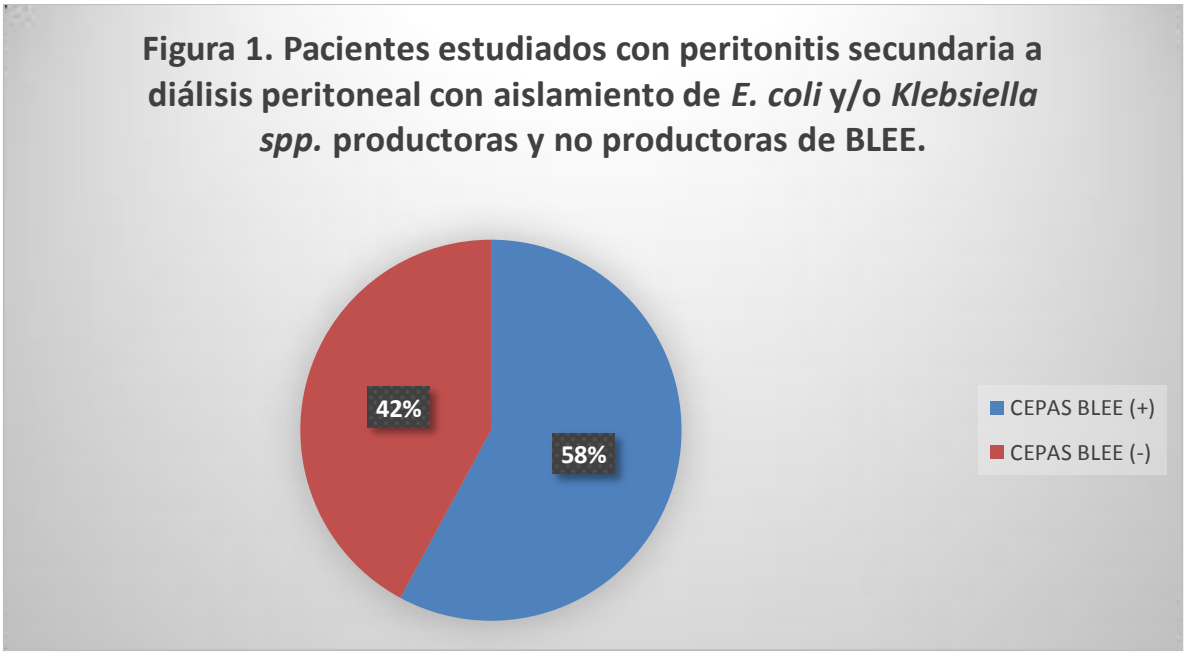
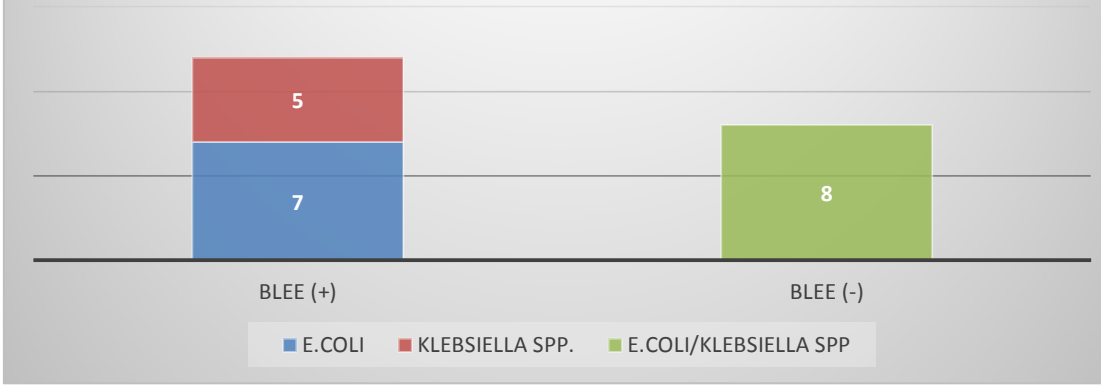
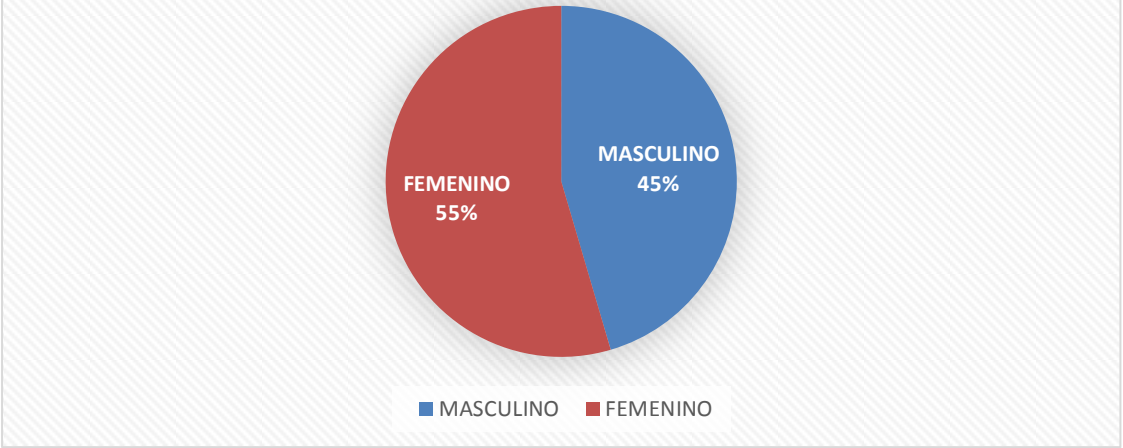


Figura 2. Pacientes estudiados con peritonitis secundaria a diálisis peritoneal y cepas con aislamiento de *E. coli* y/o *Klebsiella spp*. productoras y no productoras de BLEE.

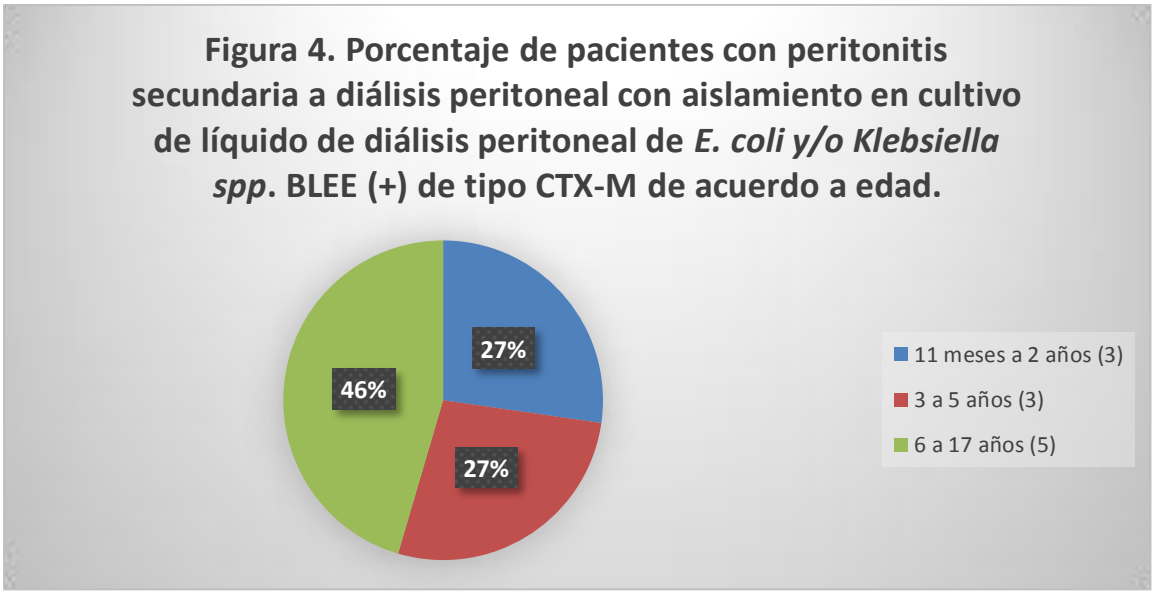


Respecto al género de los pacientes con aislamiento de *E. coli y/o Klebsiella spp. BLEE (+) tipo CTX-M*, 5 corresponden al género masculino (45%), y 6 al género femenino (58%), como se muestra en la figura 3.

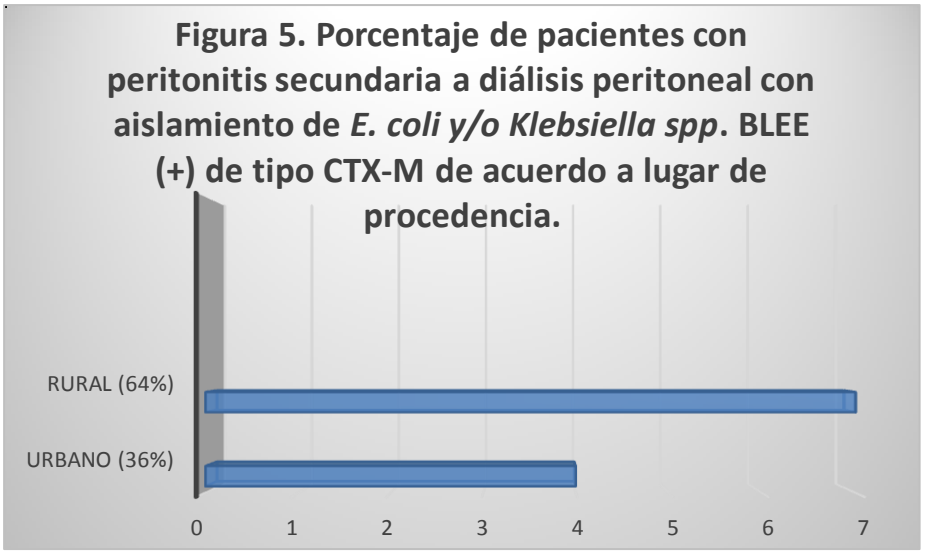
Figura 3. Porcentaje de pacientes con peritonitis secundaria a diálisis peritoneal con aislamiento de *E. coli y/o Klebsiella spp*. BLEE (+) de tipo CTX-M recuperadas en líquido de diálisis peritoneal, de acuerdo a género.



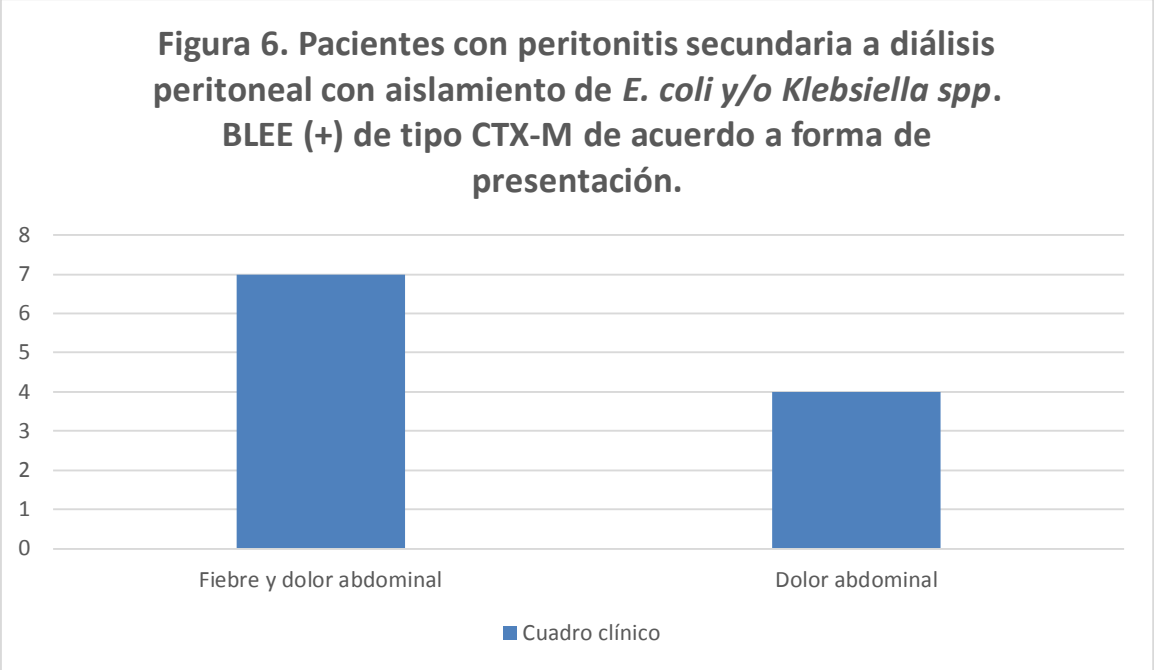
El rango de edad oscilo entre 11 meses y 17 años, correspondió el 27 % (3) de 11 meses a 2 años, 27 % (3) de 3 a 5 años, y 46% (5) de 6-17 años. Como lo muestra la Figura 4.



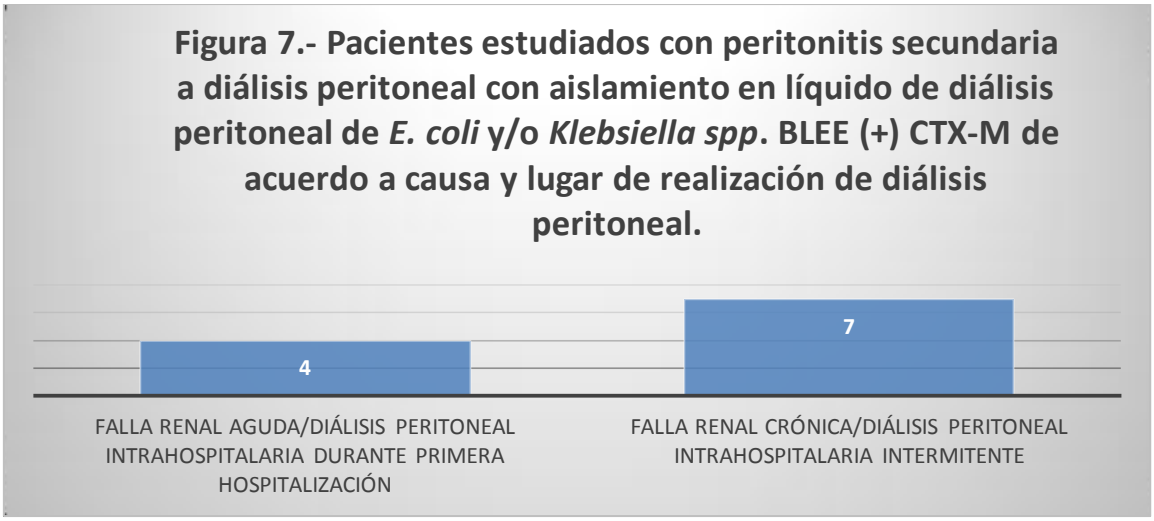
Respecto al tipo de población de procedencia tenemos 7 (64%) pacientes de medio rural y 4 (36%) pacientes de medio urbano, figura 5.

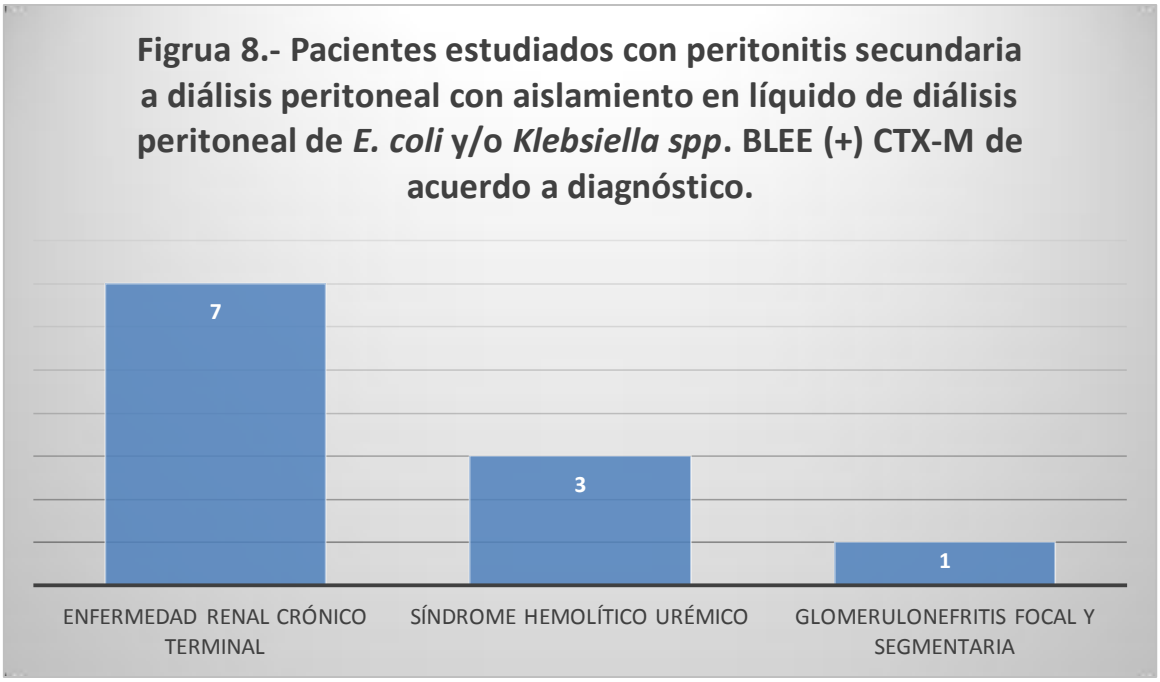


De acuerdo al cuadro clínico de presentación, 7 (64%) de ellos con fiebre persistente y dolor abdominal, 4 (36%) solo presentaron dolor abdominal como síntoma inicial. Figura 6.



De estos 11 pacientes, 4 (36%) se encontraban en falla renal aguda y el aislamiento se presentó durante la primera hospitalización con diálisis intrahospitalaria, 3 con diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urémico y 1 con Glomerulonefritis focal y segmentaria, 7 (64%) con diagnóstico de Enfermedad renal crónico terminal, los cuales recibían diálisis peritoneal intrahospitalaria semanal, es decir, modalidad intermitente. Fig. 7 y 8.





Respecto al servicio de hospitalización, 5 (45%), fueron hospitalizados en áreas críticas con una estancia intrahospitalaria mínima de 15 días y máxima de 24 días, y 6 pacientes (54%) en área de nefrología con un mínimo de 10 días y máximo de 24 días. Fig. 9, 10.

Figura 9. Porcentaje de pacientes con peritonitis secundaria a diálisis peritoneal con aislamiento de *E. coli y/o Klebsiella spp*. BLEE (+) CTX-M de acuerdo a lugar de hospitalización.

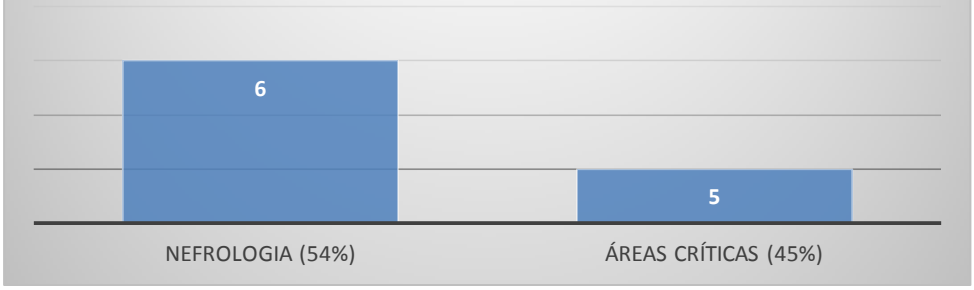
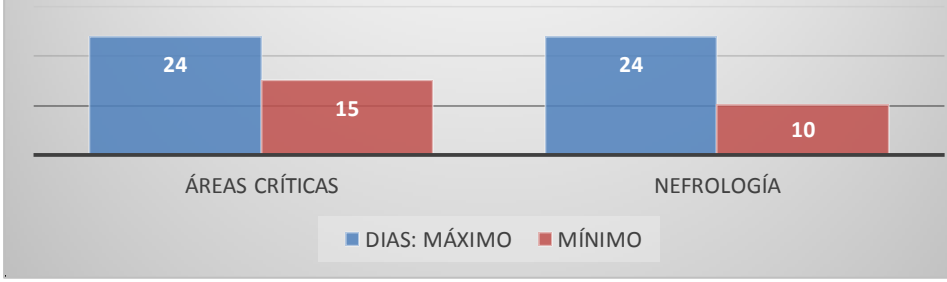
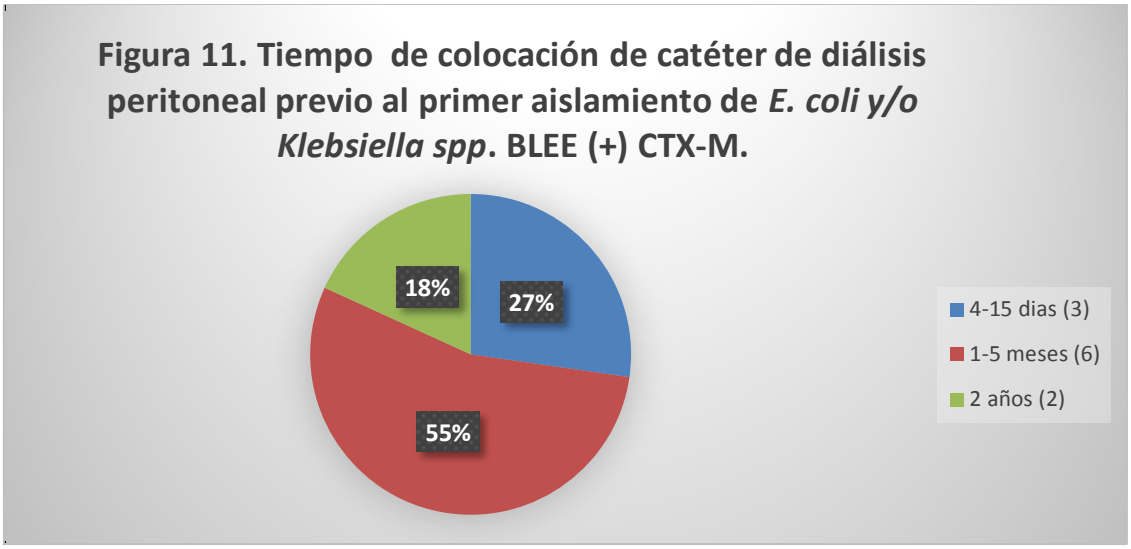


Figura 10. Tiempo y área de hospitalización de pacientes con peritonitis secundaria a diálisis peritoneal con aislamiento de *E. coli y/o Klebsiella spp*. BLEE (+) de tipo CTX-M de acuerdo a tiempo de estancia.

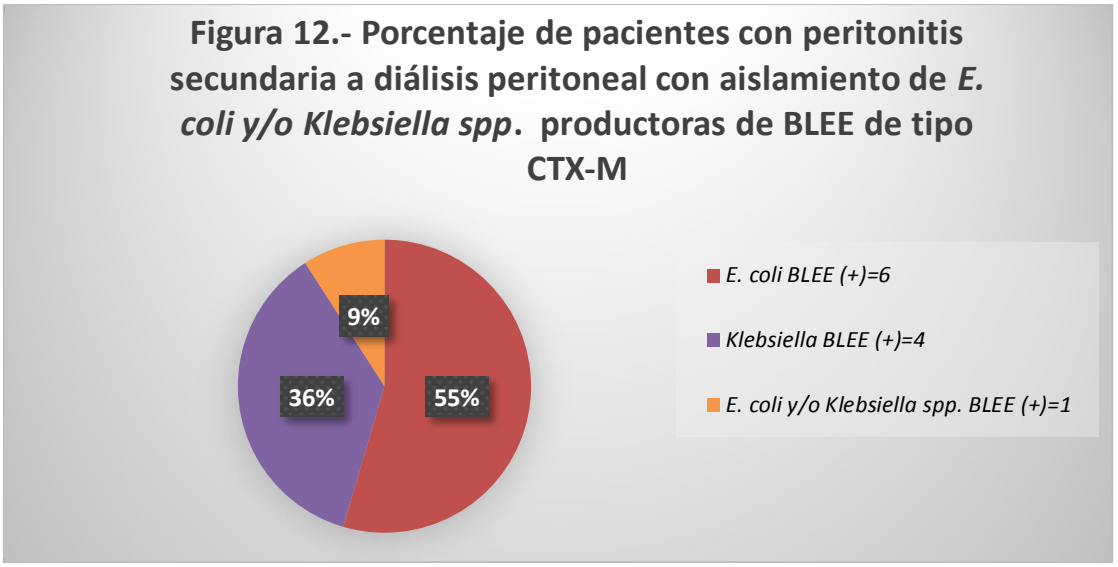


En cuanto al tiempo a partir de la colocación de catéter de diálisis peritoneal al primer aislamiento de *E. coli y/o Klebsiella spp*. BLEE (+) CTX-M, se encontró un mínimo de 4 días y un máximo de 2 años. Presentándose en los primeros 4-15 días de la colocación del

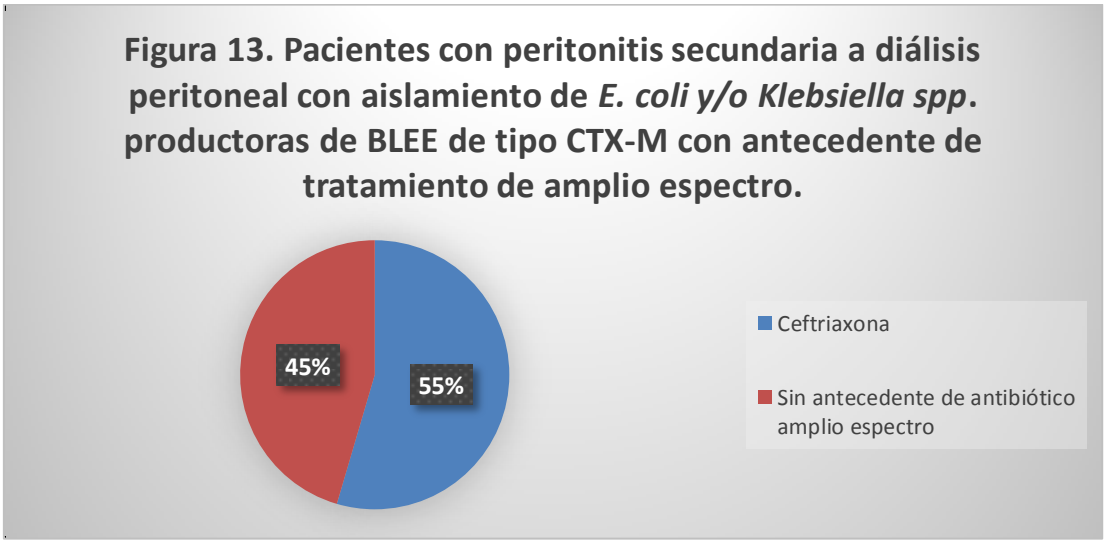
catéter en 3 pacientes (27%), de 1 a 5 meses 6 pacientes (55%), y a los 2 años 2 pacientes (18%). Fig. 11.



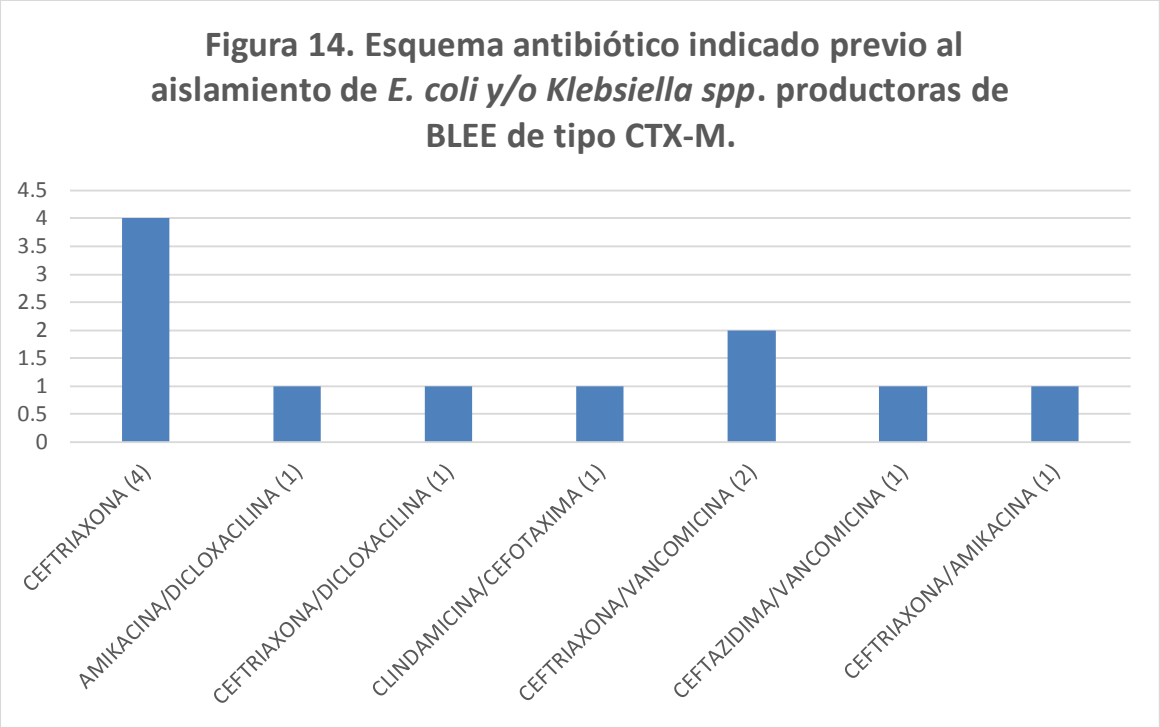
De los 11 pacientes estudiados 6 (55%) presentaron *E. coli BLEE (+)* CTX-M como aislamiento en líquido de diálisis peritoneal, y 4 (36%) de ellos presentaron *Klebsiella spp BLEE (+)* CTX-M. En 1 paciente (9%) se aisló tanto *E. coli BLEE (+) CTX-M y Klebsiella spp. CTX-M* en eventos dialíticos distintos. Fig. 12.



El 54% (6), con el antecedente de esquema antibiótico de amplio espectro en hospitalizaciones previas (Ceftriaxona). Figura 13.



Los esquemas antimicrobianos administrados de forma empírica, previa al reporte del aislamiento de cepas productoras de BLEE CTX-M se muestran en la figura 14.

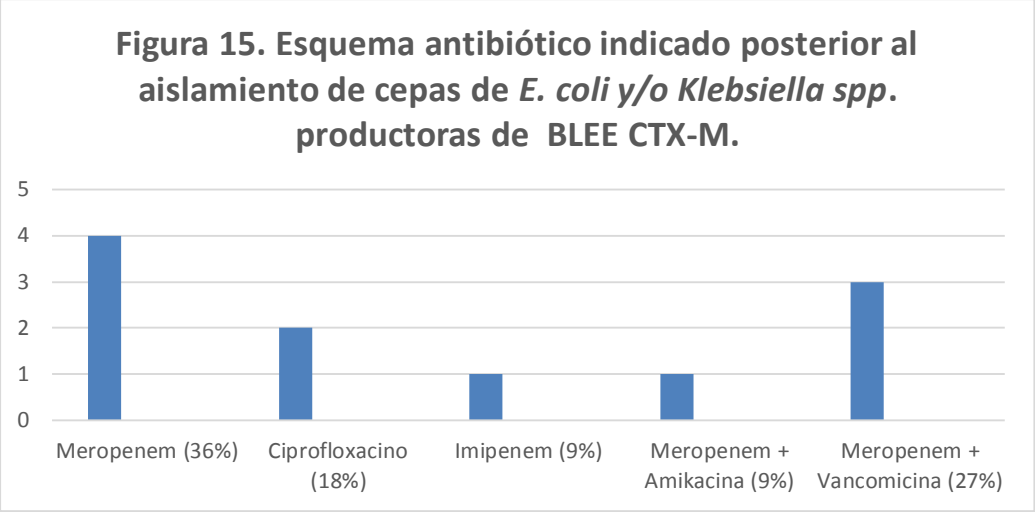


Respecto al perfil de resistencia-sensibilidad a los antibióticos de *E.coli y/o Klebsiella spp.* productoras de BLEE de tipo CTX-M se presenta en la tabla 1.

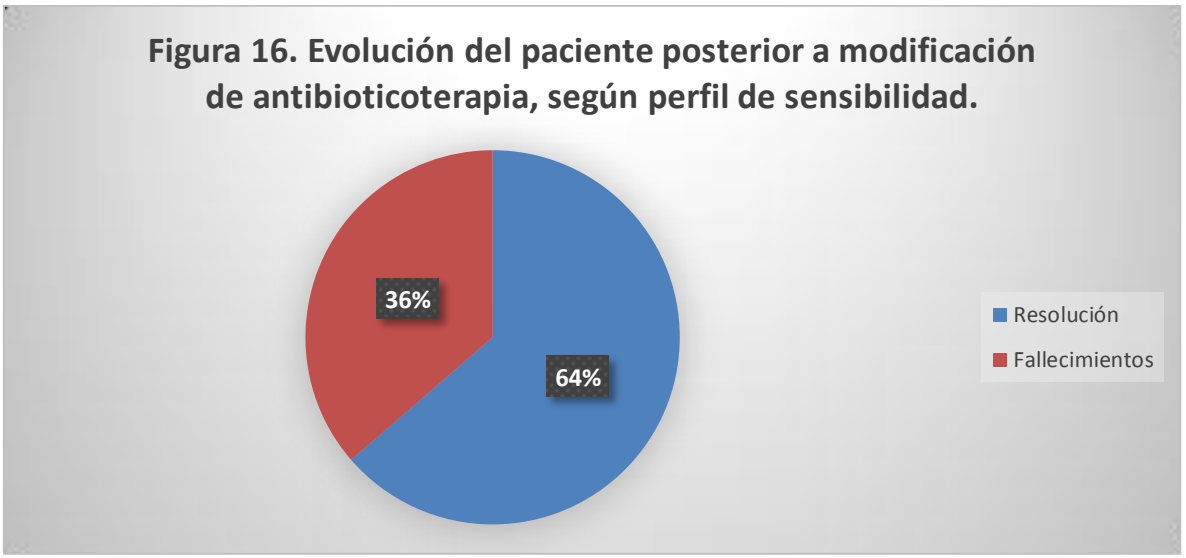
Tabla 1. Porcentaje de resistencia y sensibilidad a antibióticos de las cepas de *E. coli y Klebsiella spp.* productoras de BLEE de tipo CTX-M aisladas en líquido de diálisis peritoneal.

	Nivel de resistencia	MEROPENEM		CEFTRIAXONA		CEFEPIME		AZTREONAM		GENTAMICINA		AMIKACINA		CIPROFLOXACINO		TMP/SMX	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No	%	No.	%	No.	%
E. coli	Sensible	7	100	0	0	0	0	0	0	4	57	7	100	1	14	3	43
	Resistente	0	0	7	100	7	100	7	100	3	43	0	0	6	86	4	57
	Intermedio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TOTAL	7	100	7	100	7	100	7	100	7	100	7	100	7	100	7	100
Klebsiella spp.	Sensible	4	80	0	0	0	0	0	0	1	20	4	80	4	80	1	20
	Resistente	1	20	5	100	5	100	5	100	4	80	1	20	1	20	4	80
	Intermedio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TOTAL	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100	5	100

Posterior a la determinación del perfil de sensibilidad y resistencia, se modificó el tratamiento antibiótico como se muestra en la figura 15.



De acuerdo a la evolución posterior a la modificación de la antibioticoterapia, se logró la resolución de los casos en un 64% (7 pacientes), y fallecimientos en un 36% (4 pacientes). Figura 16.



Las causas de muerte estuvieron relacionadas en un 100% al cuadro de peritonitis secundaria a *E. coli* y/o *Klebsiella spp*. productoras de BLEE de tipo CTX-M, se encontraron los 4 paciente fallecidos se encontraban en falla renal aguda, con sepsis abdominal, y choque séptico. En estos pacientes los diagnósticos de base los condujo a estados muy graves y durante la misma hospitalización los sometió a padecer otros focos infecciosos con recuperación simultanea de otros microorganismos, como *Candida spp., Enterococcus faecium, Enterobacter cloacae, Acinetobacter baumanni, Alcaligenes faecalis.* El 50% de muertes fue asociado a *Klebsiella spp.* y el otro 50% por *E. coli.* Tabla 2.

Tabla 2. Pacientes estudiados con peritonitis secundaria a diálisis peritoneal con aislamiento en líquido de diálisis peritoneal de *E. coli y/o Klebsiella spp*. BLEE (+) CTX-M y microorganismos asociados.

Pacientes	% Muertes	Microorganismos BLEE (+)	Microorganismos asociados
P1	50%	*Klebsiella spp.*	*Candida albicans*
P2		*Klebsiella spp.*	*Enterobacter cloacae, Acinetobacter baumannii, Alcaligenes faecalis*
P3	50%	*E. coli*	*Candida tropicalis, Enterococcus faecium*
P4		*E. coli*	*Candida albicans*

7) DISCUSIÓN

La peritonitis infecciosa asociada a diálisis peritoneal es una de las principales complicaciones en pacientes bajo este procedimiento y es causa importante de morbilidad en el paciente renal en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal. La infección por cepas como *E. coli y Klebsiella spp.* productoras de beta-lactamasas del tipo CTX-M, condiciona resistencia al tratamiento de primera línea que son las cefalosporinas, lo cual refleja la importancia del problema para las instituciones de salud y los enfermos que la requieren.

En el presente estudio reportamos 19 eventos en 19 pacientes con Peritonitis secundaria a diálisis peritoneal con aislamiento de *E. coli y/o Klebsiella spp*. en un periodo de 6 años en el Hospital para el niño Poblano, 8 de los cuales presentaron cepas sensibles al tratamiento de primera línea las cuales no representaron un reto terapéutico, debido a que fenotípicamente no eran cepas productoras de BLEE. Sin embargo, en 11 pacientes se recuperaron 12 cepas en total de *E. coli* y/o *Klebsiella spp.* y en un paciente una cepa de *E. coli* y una de *Klebsiella spp*. todas productoras de BLEE, cuya característica fenotípica es presentar resistencia a varias familias de antibióticos, representando un problema en el tratamiento antimicrobiano para el personal clínico. La prevalencia de peritonitis por *E. coli* y *Klebsiella spp.* productoras de beta-lactamasas en ese periodo fue de 58% y de cada una 36 y 26% respectivamente.

Se encontró mayor número de pacientes infectados del género femenino en un 58% del total, Predominó el grupo de edad de 6-17 años, hallazgo similar al estudio realizado en el Hospital Infantil de México donde se reportó edad promedio de 12.94 sin embargo nuestro reporte difirió en el género, ya que ellos encontraron predominio del género masculino

(55%), al igual que en el estudio del Hospital Severance Korea en donde predominaron los varones con 70.2% (1, 2).

Respecto a la procedencia de los pacientes se encontró que la mayor parte de ellos procedían de un medio Rural 64% y urbano 36%, lo cual puede estar asociado a condiciones salubres, estado nutricional, educación, además del pobre acceso a la atención de la salud, aun así no se encontró una diferencia considerable ya que fueron 4 casos de pacientes procedentes de área urbana vs 7 rural y en ningún estudio ha sido reportado como relevante. (1, 2, 6, 7).

La presentación clínica más común fue con dolor abdominal y fiebre en 64%, dolor abdominal al momento de la diálisis como manifestación inicial única en 36%, al igual que se muestra en la literatura (1, 2, 22). En nuestro estudio encontramos 2 grupos de pacientes con peritonitis infecciosa secundaria a diálisis peritoneal: el de los pacientes con Enfermedad renal crónica terminal y un grupo de pacientes que cursaron con Falla renal aguda y requirieron de diálisis peritoneal como terapia sustitutiva temporal. Se encontró que la peritonitis infecciosa en su mayoría (64%) se presentó en pacientes con falla renal crónica los cuales al presentar el cuadro infeccioso que estudiamos, ya recibían diálisis peritoneal subsecuente semanal de forma intrahospitalaria (modalidad intermitente) en el servicio de nefrología, estos eventos se presentaron en los primeros meses de colocación del catéter Tenckhoff 55% (1-5 meses), similar a lo que se encontró en el estudio del Hospital Severance Korea en donde se diagnosticó peritonitis durante los primeros 6 meses inmediatos al inicio de DP (73.9%). Esto debido probablemente a múltiples causas, entre ellas el incumplimiento de la buena técnica de diálisis peritoneal por el proveedor, la propia modalidad intermitente que condicionaba mayor riesgo para infecciones, ya que este tipo de

diálisis se realiza dentro del hospital con la subsecuente adquisición de microbiota hospitalaria y uso de antibióticos de amplio espectro previos al evento estudiado (1, 23, 24, 25). Es importante mencionar que esta modalidad intermitente desde varios años atrás se dejó de emplear en la mayoría de los centros hospitalarios en todo el mundo por estar asociada a cuadros de peritonitis con gran frecuencia, sin embargo por las condiciones salubres de nuestra población blanco, y al ser el Hospital Para el Niño Poblano el único hospital pediátrico del estado que atendía este tipo de patologías en población abierta, se empleaba de manera inicial en los pacientes de nuevo ingreso (24, 25).

En los casos de diálisis aguda apreciamos que las enfermedades de base que condujeron a la diálisis peritoneal, generalmente son padecimientos muy graves y causa de inmunosupresión, situación que pudo haber favorecido la presencia de estos microorganismos.

Los Bacilos Gram Negativos como causa de peritonitis asociada a diálisis peritoneal no son los microorganismos más frecuentemente asociados, sin embargo, los que son productores de BLEE son causantes de un aumento importante de morbi-mortalidad asociada. En nuestro estudio, de los 11 pacientes estudiados la mayor parte de casos, 55%, adquirieron *E. coli BLEE (+)* y un 36% *Klebsiella spp BLEE (+),* en los estudios realizados en el Hospital de Severance Korea el 12.5% correspondió a Gram negativos y fue la más común: *P. aeruginosa,* al igual que en el estudio reportado del Hospital Infantil de México donde los bacilos Gramnegativos (BGN) aislados fueron *E. coli y P. aeruginosa.* En estos reportes también encontraron más de un microorganismo involucrado en varios eventos de Peritonitis y en nuestro estudio el 9% (1) presentó aislamiento de *E. coli y Klebsiella spp.*

BLEE (+) en tiempos distintos, situación que orienta a considerar las condiciones relacionadas ya mencionadas.

Respecto al manejo antibiótico empírico el 90% inició tratamiento con Cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona), solo o en combinación con aminoglucósido (amikacina), un beta-lactámico (Dicloxacilina) o un glucopéptido (vancomicina) y de las 12 cepas aisladas, 7 correspondieron a *E. coli* sensibles a Meropenem y Amikacina, resistentes a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (ceftriaxona, cefepime), así como a monobactámicos (Aztreonam), lo cual coincide con el estudio de Feng y col. (12), en donde una alta proporción fue resistente a ampicilina, cefazolina, ceftazidima, cefepime, pero con buena sensibilidad a los carbapenémicos. En este estudio observamos que el 55% de los pacientes tenían el antecedente de haber recibido tratamiento con ceftriaxona, este hallazgo es de gran importancia ya que el uso se cefalosporinas de amplio espectro (3ra e incluso 4ta generación como ceftriaxona, ceftazidima y cefepima), son uno de los inductores más potentes descritos para la producción de beta-lactamasas de espectro extendido así como son los selectores más poderosos de resistencia y falla al tratamiento (14, 15, 18).

Las 5 cepas de *Klebsiella spp.* mostraron el siguiente patrón de resistencia: 4 sensibles a meropenem y ciprofloxacino, 5 sensibles a aminoglucósidos (amikacina y/o gentamicina), todas resistentes a cefalosporinas de tercera y cuarta generación así como a monobactámicos, 1 cepa además mostró resistencia a carbapenémicos. Lo cual confirma lo descrito por Puerta y col. (5) acerca de la resistencia natural a múltiples antibióticos, así como su resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos (11, 13), y de acuerdo a lo descrito por Paciel y cols. (31), hay una asociación de BLEE

tipo CTX-M con la producción de carbapenemasas, situación que reduce aún más las opciones terapéuticas (31, 32, 33).

En nuestro estudio, posterior a la determinación de cepas productoras de BLEE se modificó esquema antibiótico a carbapenémicos en el 82% con monoterapia (meropenem) o en combinación con aminoglucósidos (amikacina) o glucopéptidos (vancomicina) y en 18% quinolonas como monoterapia (ciprofloxacino), tratamiento acorde a lo indicado en las guías ISPD 2012 (26).

Las BLEEs de tipo CTX-M, es un grupo emergente, relativamente nuevo, que se han diseminado de forma rápida alrededor del mundo y que se ha involucrado en brotes intrahospitalarios como en pacientes de la comunidad. Los plásmidos que las codifican han mostrado llevar información adicional para la resistencia a otros antibióticos como quinolonas y aminoglucósidos, revisado por Gutiérrez y col. (8), lo cual condiciona falla a tratamiento, disminución de las opciones terapéuticas ya que se trata de una cepa multirresistente, razón por la cual es importante su identificación.

El estado de gravedad de los pacientes fue valorado de acuerdo al área de hospitalización, el 54% (6) permanecieron en nefrología, el resto que corresponde al 45% (5) ameritaron manejo en áreas críticas, de los cuales 4 fallecieron, todos se encontraban en Falla renal aguda, 3 con diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urémico y 1 con glomerulonefritis focal y segmentaria, debido a evolución tórpida y progresión de sepsis abdominal secundaria a la peritonitis infecciosa. En estos pacientes la recuperación de microorganismos fue la siguiente: El 50% con aislamiento de *Klebsiella spp.*, y 50% con *E. coli*, ambas productoras de BLEE tipo CTX-M, posteriormente presentaron estado de choque séptico,

además de que se asociaron a otras comorbilidades como el diagnóstico de base (síndrome hemolítico urémico, Glomerulonefritis focal y segmentaria), uso de inmunosupresores, uso de antibióticos de amplio espectro previamente, así como aislamientos de otros microorganismos concomitantes como Hongos (*Candida spp*), Gram positivos (*Enterococcus faecium*), y otros Gram negativos (*Enterobacter cloacae, Acinetobacter baumannii, Alcaligenes faecalis*), lo cual indica que el riesgo de mortalidad incrementa proporcionalmente con el número y tipo de comorbilidades asociadas, como lo muestra Kofteridis y cols. (22) ya que es frecuente que la falla renal aguda y crónica esté relacionada con enfermedades primarias inmunosupresoras o a tratamientos que afectan la inmunidad. El resto de pacientes posterior a modificación del esquema antibiótico presentaron adecuada evolución y resolución del cuadro, cediendo la sintomatología y con cultivos de líquido peritoneal negativos, realizados después de haber iniciado tratamiento.

Las cepas de *E. coli* mostraron sensibilidad del 100% a carbapenémicos y aminoglucósidos y resistencia en 100% de las cepas a: cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, así como a monobactámicos, 86% a ciprofloxacino, 57% a TMP/SMX, y 43% a otros aminoglucósidos como gentamicina.

Klebsiella spp. manifestó sensibilidad a carbapenémicos, quinolonas y aminoglucósidos en el 80% de las cepas, a diferencia de la que se reportó para *E. coli.*, resistencia del 100% para cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, monobactámicos, y 20% resistente a carbapenémicos, dos pacientes fueron tratados con quinolonas (ciprofloxacino), ya que las cepas aisladas fueron sensibles, sin embargo uno de ellos murió debido a sepsis abdominal y choque séptico, ésta evolución hace resaltar que *Klebsiella* presenta una resistencia natural a múltiples antibióticos y la adquisición creciente de plásmidos R lo está dotando de

una resistencia farmacológica progresiva (5, 10, 13, 18). Estos resultados reflejan el comportamiento fenotípico de las BLEEs que se caracteriza por conferir resistencia a diferentes antibióticos principalmente beta-lactámicos, incluyendo cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, así como a los monobactámicos, y en relación con BLEE del tipo cefotaximasas (CTX-M) los plásmidos que las codifican han mostrado llevar información adicional para la resistencia a otros antibióticos como quinolonas y aminoglucósidos, dando como resultado una cepa fenotípicamente multirresistente, disminuyendo las opciones terapéuticas para los pacientes infectados. Lo anteriormente discutido nos muestra la importancia de saber si la cepa es productora de BLEE o no, para normar el tratamiento a seguir (11, 13, 18, 19, 27).

Este estudio proporciona información epidemiológica y clínica relevante para los pacientes con Peritonitis secundaria a diálisis peritoneal con aislamiento de bacterias productoras de BLEE, identificando con mayor facilidad los pacientes en riesgo. Así mismo debido a que hay muy pocos estudios relacionados con el tema, esta investigación puede servir de base para trabajos posteriores con mayor número de pacientes para poder determinar riesgos, identificarlos y prescribir con oportunidad ante peritonitis secundaria a diálisis peritoneal.

8) CONCLUSIÓN

De las peritonitis por bacilos Gram negativos, la peritonitis secundaria por *E. coli* y *Klebsiella spp.* productoras de BLEE tipo CTX-M, fue prevalente en nuestro centro en 58%, y de cada una del 36% y 26% respectivamente, prevalencia mayor que la de cepas que no fueron productoras.

El incremento de estos microorganismos, se relacionó al antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, al igual que se reporta en la literatura internacional.

Los factores demográficos de los pacientes similares a los referidos en la bibliografía, difiriendo solamente en género.

Las cepas de *E. coli* fueron o presentaron resistencia de un 100% a cefalosporinas y sensibles 100% a carbapenémicos.

Las cepas de *Klebsiella spp.* fueron 100% resistentes a cefalosporinas, 20% resistentes a carbapenémicos, mostrando incremento alarmante de cepas multirresistentes, con reducción de las opciones terapéuticas a los pacientes.

La mortalidad se apreció en los pacientes con diálisis peritoneal aguda con inmunodeficiencia asociada.

Este estudio es importante para desarrollo de nuevas investigaciones que contribuirán en gran medida a este problema de salud pública mundial, así como el concientizar a los

médicos en el uso racional y justificado de antibióticos, así como el cumplimiento de todas las medidas de control para así evitar el desarrollo y la propagación de estos microorganismos.

9) RECURSOS

A) Humanos

*Asesor experto en metodología de la investigación. M.C. Zita Gutiérrez Cázares.

*Asesor experto en Infectología. Dra. María Lucia Pérez Ricárdez.

*Asesor experto en Nefrología. Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara.

B) Materiales

*Expediente clínico electrónico.

*Base de datos de los cultivos varios del laboratorio de Microbiología.

*Computadora, papel bond, lapiceros, libretas.

C) Financiamiento

*Propios de los investigadores.

10) ASPECTOS ÉTICOS

En esta investigación, no hay involucro de conflictos, ni intereses, sin riesgos ni peligros durante la investigación de datos, por lo que los aspectos bioéticos contemplados son: la autorización del comité de ética del Hospital sede de este estudio; lo estipulado en el Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación en Salud. Título segundo, capítulo 1, artículo 17, fracción II (Diario oficial de la Federación del 19 de Octubre de 1983); y tomando como base los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Guía de recomendaciones para los médicos, biomédica en las personas). Adoptada por la 18 asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, reformada por la 29 asamblea Médica Mundial; Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989.

11) BIBLIOGRAFÍA

1. – Kyong, L., y Ji, K. (2013). Outcomes of peritonitis in Children on peritoneal Dialysis: A 25 year experience at severance Hospital. *Yonsei med J. 54*(4), 983-989.

2.- Morales, J.J., y Argüelles, A.G. (2011). Peritonitis secundaria a diálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica: Reporte de seis años en un hospital de tercer nivel. *Bol Med Hosp Infant Mex. 64*(4), 221-222.

3. - DeVinney, R., y Puente, J.L. (2001). Enterohaemorrhagic and enteropathogenic *E. coli* use a different Tir-based mechanism for pedestal formation. *Mol Microbiol. 41*(6), 1445-58.

4. – Fried, L.F., Bernardini, J., y Johnston, J.R. (1996). Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol. 7*(10), 2176-2182.

5.- Puerta-García, A., y Rodríguez, F. (2010). Enterobacterias. *Medicin. 10*(51), 3426-31.

6. – Schaefer, F., y Feneberg, R. (2007). Worldwide variation of dialysis-associated peritonitis in children. *Kidney International. 72*(11), 1374–1379.

7. – Chadha, V., Shaefer, F., y Bradley, A. (2010). Dialysis-associated peritonitis in children. *Pediatr Nephrol. 25*(3), 425-440.

8.- Schaefer, F., Klaus, G., y Müller-Wiefel D.E. (1999). Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *J Am Soc Nephrol. 10*, 136–145.

9.- Rodríguez-Angeles, G. (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli. Salud Publica Mex. 44*(5), 464-475.

10.- Garza, E., y Mendoza, S.I. (2011). Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum b-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary care centre in Monterrey. *J Med Microbio. 60*, 84–90.

11.- Al-Obeid, S., y Bremont, S.Q. (2008). *Klebsiella pneumoniae* LO10 producing extended-spectrum blactamase SHV-12 in Saudi Arabia. *J Chemother. 20*, 709–713.

12.- Xiaorang, F., y Xiao Y. (2013). *Escherichia coli* peritonitis in peritoneal dialysis: the prevalence, antibiotic resistance and clinical outcomes in a south china dialysis center. *Perit Dial Int. 34*, 308–316.

13.- Parada, G.A., Flores, M., Gutiérrez, Z., y Rocha-Gracia R.C. (2015). Identificación Fenotípica de las enzimas β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp*., aisladas de muestras clínicas pediátricas, en el Hospital para el Niño Poblano. Tesis de licenciatura. Escuela de Químico Farmacobiólogo. Centro Universitario Interamericano Plantel Golfo Centro, Puebla, Puebla, México.

14.-Tafur, J.D., Torres, J.A., y Villegas, M.V. (2008). Mecanismo de Resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Asociación colombiana de Infectología. 12*(3), 217-226.

15.- Gracias, A.M., y García, E. (2011). Bacteriemias por *E. coli* productor de Bectalactamasas de espectro extendido. *Rev Esp Quimioter. 2*, 57-66.

16.- Martínez-Martínez, L. (2007). Asociación de BLEE con otros mecanismos de resistencia. *Enferm infecc Microbiol Clin. 25*(2), 38-47.

17.- Jones, R.N. (2001). Global aspects of antimicrobial resistance among key bacterial pathogens. Results from the 1997-1999 SENTRY Antimicrobial Program. *Clin Infect Dis*. *32*(2), S81-S156.

18.- Gutiérrez, Z., Rocha, R.C., y Lozano, P. (2013). β-Lactamasas de espectro extendido (BLEE): uno de los mecanismos más prevalente de resistencia a los antibióticos en enterobacterias de importancia clínica. Manejo multidisciplinario en pacientes pediátrico en un hospital de tercer nivel. Puebla, México. Editorial ACD.

19. Rocha-Gracia, R., Romero-Romero, S., y Lozano-Zarain, P. (2010). Detection of the plasmid-borne quinolone resistance determinant qepA1 in a CTX-M-15-producing *Escherichia coli* strain from Mexico. *Antimicrob Chemother. 65*(1), 169–177.

20.- Chada, V., Schaefer, F., y Warady, B.A. (2010). Dialysis-associated peritonitis in children. *Pediatr Nephrol*. *25*(3), 425–40.

21.- Dong, J., Luos, S., Xu, R., Chen, Y., y Xu, Y. (2013). Clinical characteristics and outcomes of "silent" and "non-silent" peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. *33*(1), 28–37.

22.- Kofteridis, DP., Valachis, A, Perakis, K., y Maraki, S. (2010). Peritoneal Dialysis-associated peritonitis: clinical features and predictors of outcome. *J Infect Dis*. *14*(6), e489–e493.

23.- Hernández, S., y Leyva, J. (2005). Bacterias multirresistentes. (2005). *Gastroenterol Hepatol contin. 4*(4), 191-195.

24.- Weinstein, R.A. (2001). Controlling Antimicrobial Resistance in Hospitals: Infection Control and Use of Antibiotics. *Emerg Infect Dis*. *7*(2), 188-192.

25.- Cantón, R., y Morosini, M. I. (2010). Microorganismos multirresistentes en los hospitales: un riesgo amenazante. *Gastroenterol Hepatol Contin. 9*(5), 254-7.

26.- Warady, B.A., Bakkaloglu, S., Newland, J., Chadha, V., y Schaefer, F. (2012). ISPD Guidelines. Consensus Guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int. 32*, S32-S86.

27.- Martínez-Martínez, L., y Rodríguez-Martínez, M. (2008). Plasmid-mediated quinolone resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. *6*(5), 685–711.

28.- Cattoir, V., Poirel, L., y Nordmann, P. (2008). Plasmid-mediated quinolone resistance pump QepA2 in an Escherichia coli isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother*. *52*(10), 3801–3804.

29.- Al-Obeid, S., Bremont, S., Jabri, L., Massoudi, N., y Haddad, Q. (2008). Klebsiella pneumoniae LO10 producing extended-spectrum blactamase SHV-12 in Saudi Arabia. *J Chemother*. *20*(6), 709–713.

30.- Mishra, O.P., Gupta, A.K., Pooniya, V., Prasad, R., Tiwary, NK., y Shaefer, F. (2012). Peritoneal dialysis in children with acute kidney injury: a developing country experience. *Perit Dial Int. 32*(4), 431–436.

31.- Paciel, D., Seija, V., Prieto, J., Vignoli, R., Medina, J., y Savio, E. (2011). Enterobacterias productoras de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa) *Rev Tendencias. 1*, 1-9.

32.- Stoesser, N., Sheppard, A.E., Peirano, G., Anson, L.W., y Pankhurst, L. (2017). Genomic epidemiology of global *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Escherichia coli*. *Scientific reports. 7,* 5917.

33.- Marquez, C., Ingold, A., Echeverría, N., Acevedo, A., Vignoli, R., y Garcías-Fulgueiras, V. (2014). Emergence of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in Uruguay: infection control and molecular characterization. *New Microbes New Infect*. *2*(3), 58–63.