

# Colonización del tracto digestivo en niños después de infección por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido y tratamiento con carbapenems, estudio prospectivo

## Gastrointestinal tract colonization in children after infection by extended-spectrum beta-lactamase producing bacteria and treatment with carbapenems: prospective study

Diego Andrés Rodríguez<sup>1</sup>, Marcela del Pilar Pérez<sup>2</sup>, Fernando Sarmiento<sup>3</sup>, Javier Díaz<sup>3</sup>, Ariel Iván Ruiz<sup>4</sup>

### Resumen

**Antecedentes.** La colonización del tracto digestivo parece ser un factor de riesgo para presentar infección por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que puede persistir por un tiempo aún no determinado luego del tratamiento adecuado. Esta condición no ha sido suficientemente estudiada y su conocimiento es pobre.

**Objetivo.** Determinar la persistencia de bacterias productoras de BLEE en el tracto digestivo después de un tratamiento antibiótico racional.

**Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio prospectivo y descriptivo. En un periodo de 12 meses, se incluyeron todos los pacientes que habían presentado un cultivo positivo en cualquier muestra para *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productores de BLEE y que, además, habían recibido tratamiento con meropenem. Se tomaron coprocultivos de seguimiento a los 7, 14 y 30 días de iniciado el antibiótico.

**Resultados.** De 80 pacientes con cultivo positivo para gérmenes BLEE, 47 tuvieron tratamiento con meropenem. De ellos, 10 (21,3 %) fueron positivos en coprocultivo a los siete días de iniciado el tratamiento, 4 (8,5 %) a los 14 días y ninguno a las cuatro semanas después del tratamiento. El germen más frecuente fue *K. pneumoniae* (60 %).

**Conclusiones.** El tracto digestivo de los niños se comporta como un reservorio transitorio de gérmenes BLEE, y puede ser el foco de infección y contaminación para el personal asistencial y otros pacientes durante un periodo crítico de, al menos, dos semanas. La tasa de erradicación de la colonización al mes de tratamiento con meropenem, fue de 100 %.

**Palabras clave:** niños, beta-lactamasas de espectro extendido, colonización.

### Abstract

**Introduction:** Gastrointestinal tract colonization seems to be a risk factor for acquiring an infection by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria. Time colonization has not been established yet, this condition has not been analyzed enough, and evidence is poor.

**Objective:** The aim of this study was to determine the incidence of gastrointestinal tract colonization after an antibiotic therapy.

**Patients and methods:** This was a one-year prospective descriptive study of patients who had cultures with ESBL-producing enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*) and received treatment with meropenem. In order to detect potential reservoirs for ESBL producing bacteria, stool cultures were done on days 7, 14 and 30 after initiating the antibiotic treatment.

**Results:** During the study period, we included 80 cases, of which 47 received meropenem, and stool cultures were performed in these cases. There was gastrointestinal tract colonization by ESBL-producing bacteria in 21.3% (10) on day 7 of treatment, 8.5% (4) on day 14, and none on day 30. *K. pneumoniae*, being the most frequent, was found in 60% of cultures.

**Conclusions:** The gastrointestinal tract in children acts as a temporary reservoir for ESBL-producing bacteria and could be an infection and contamination source to medical staff and other patients during a critical period of at least two weeks. 100% of gastrointestinal tract colonization was eradicated after treatment with meropenem.

**Key words:** children, extended-spectrum beta-lactamase, colonization.

### Introducción

Las bacterias han evolucionado en forma acelerada adaptándose a los cambios del ambiente

y, principalmente, al uso indiscriminado e irracional de antibióticos. Esta evolución ha forzado a la industria farmacéutica a desarrollar nuevos antibióticos y al personal de salud a rediseñar

- 1 Unidad de Cuidados Intermedios, Fundación HOMI- Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia
- 2 Fundación HOMI-Hospital de La Misericordia, Bogotá, D.C., Colombia
- 3 Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
- 4 Departamento de Obstetricia y Ginecología e Instituto de

Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Recibido: 15/03/2011; Aceptado: 03/08/2011  
Correspondencia: Diego Andrés Rodríguez, Carrera 46 N° 123-41, apartamento 401, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfonos: (300) 568-3873, 703-6727 y 381-1940, extensión 1416. Dirección electrónica: drodriguez\_rangel@hotmail.com

estrategias epidemiológicas para el control de infecciones <sup>(1)</sup>. Inicialmente, las bacterias eran capaces de sintetizar betalactamasas, enzimas hidrolíticas capaces de destruir e inactivar los antibióticos betalactámicos <sup>(2,3)</sup>. Posteriormente, se desarrollaron nuevos antibióticos que eran resistentes a dichas enzimas; pero, una vez más, con sus mecanismos adaptativos, las bacterias desarrollaron betalactamasas capaces de inactivar las oximino-cefalosporinas (ceftazidima, cefotaxime y ceftriaxona) denominadas de espectro extendido (BLEE), que, además, les confieren resistencia cruzada a múltiples antibióticos <sup>(1,3)</sup>.

Existe la hipótesis de que la colonización del tracto digestivo luego de una primoinfección por microorganismos productores de BLEE, es un factor de riesgo para presentar una segunda infección, y que, al persistir en el tracto digestivo por un tiempo aún no determinado, podría ser fuente de contaminación para otros pacientes y para el personal de salud. Sin embargo, estas condiciones no han sido suficientemente estudiadas y el conocimiento es pobre <sup>(2)</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de colonización gastrointestinal persistente por bacterias BLEE después de un tratamiento antibiótico racional.

## Materiales y métodos

Se incluyeron en forma prospectiva pacientes con edades entre 1 día y 18 años, en quienes se tomaron muestras por consulta externa o que estuvieran hospitalizados en sala general o unidad de cuidados intensivos e intermedios y que presentaran un cultivo positivo para *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en cualquier muestra (sangre, orina, heces, líquidos corporales) entre el 1º de enero y el 31 de diciembre de 2009.

Cada cultivo se tomó siguiendo los protocolos de toma de muestras y comprobado por duplicado por método automático (Vitek®) y manual de Kir-

by Bauer. Una vez tomada la muestra, se sembró en agar sangre y agar chocolate por 24 horas; según el crecimiento y las características de la colonia, se hizo aislamiento según la técnica Vitek®. En ese momento se obtenía la identificación del tipo de germen y el patrón de sensibilidad, así como una alerta de BLEE, que en todos los casos fue comprobada por la bacterióloga mediante la siembra en agar Mueller Hilton a 37 °C por 24 horas (usando discos de cefotaxime, cefotaxime más ácido clavulánico, ceftazidima, ceftazidima más ácido clavulánico, cefepine y ceftoxitin). Una muestra se consideró positiva para BLEE cuando la diferencia del halo de inhibición entre la cefotaxima o ceftazidima y el que contenía una asociación con ácido clavulánico, era igual o mayor de 5 mm.

Se analizaron los factores de riesgo asociados y los tratamientos antibióticos recibidos previamente. A los pacientes que recibieron tratamiento con meropenem (decisión tomada por el médico pediatra tratante, no influido por el estudio), se les practicó coprocultivo de seguimiento luego de siete días de iniciado el tratamiento; en los casos positivos para gérmenes productores de BLEE, se repitió el coprocultivo a los 14 días y, en caso de persistir positivo a los 14 días, se repitió nuevamente al mes de iniciado el tratamiento. Para el análisis de los datos se aplicó estadística descriptiva usando el programa Stata®, versión 10.0.

Se contó con la aprobación del comité de ética de la Fundación HOMI-Hospital de La Misericordia. Los padres otorgaron en todos los casos consentimiento informado para la participación de los pacientes en el estudio.

## Resultados

En un periodo de un año se presentaron 80 pacientes con cultivo positivo para los gérmenes de interés y todos se incluyeron en el estudio. La mediana de edad fue de 8,4 meses, el percentil 25 de 2,4 meses, y el percentil 75 de 4 años; 46 pacientes (57,5 %) eran de sexo masculino.

El germen más frecuentemente aislado fue *K. pneumoniae* (60 %). El 41,3 % de los gérmenes productores de BLEE se presentó en las unidades de cuidados intensivos (21,3 %, en la pediátrica y 20 %, en la neonatal); el 56,3 % se presentó en pacientes hospitalizados y dos casos, en pacientes ambulatorios. En la tabla 1 se presentan los diagnósticos principales de los pacientes positivos para gérmenes productores de BLEE.

Tabla 1. Diagnósticos principales de los pacientes al inicio del estudio

Diagnóstico	Porcentaje
Infección de vías urinarias	26,3
Neumonía	18,8
Cáncer	18,8
Quirúrgico	12,5
Inmunodeficiencia	12,5
Diarrea aguda	11,3

En la tabla 2 se resume el sitio de aislamiento y, en la figura 1, el perfil de resistencia a los antibióticos de las cepas aisladas. No se presentó ningún caso de mortalidad durante el periodo de seguimiento. La mediana de tiempo de hospitalización previa al aislamiento fue de siete días, el percentil 25 de tres días y el percentil 75 de 21 días (rango: 0 a 231 días).

Tabla 2. Sitio anatómico del aislamiento inicial de cepas BLEE

Sitio de aislamiento	Porcentaje
Orina	38,8
Materia fecal	26,3
Sangre	23,8
Otros *	10,8

\*pleura, líquido cefalorraquídeo, peritoneo, catéter central y secreción traqueal

El 80 % de los casos tenía el antecedente de haber recibido en el último mes algún antibiótico, que había sido un betalactámico en 81 % de los casos. Del total de pacientes, en 47 el médico tratante decidió iniciar manejo con carbapenem y a todos se los tomó coprocultivo de seguimiento luego de siete días de manejo antibiótico con mero-

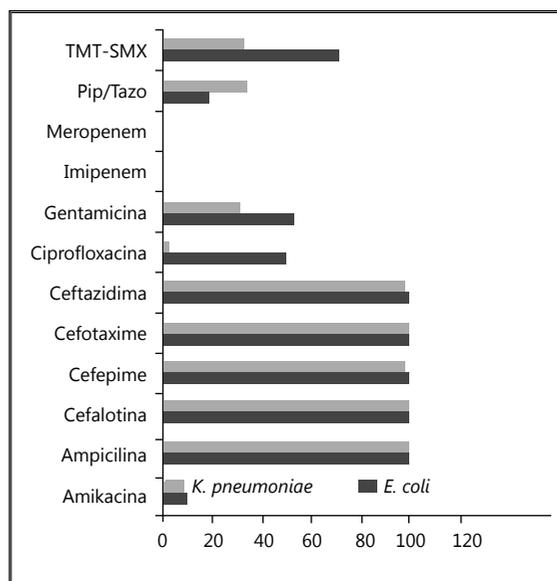


Figura 1. Porcentaje de resistencia a los antibióticos de las 32 cepas de *Escherichia coli* y las 48 cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE

penem; 4 fueron positivos para *E. coli* (dos productores de BLEE), 12 para *K. pneumoniae* (ocho productores de BLEE), en 25 se aisló otro tipo de germen y en seis no se reportó crecimiento.

La frecuencia de colonización del tracto digestivo por gérmenes productores de BLEE al día 7 después de iniciado el tratamiento con meropenem, fue de 21,3 % (10 pacientes), siendo más frecuente el aislamiento de *K. pneumoniae* (80 %). De estos 10 pacientes, en 4 (8,5 %) se demostró colonización persistente por gérmenes productores de BLEE al día 14 (tres *K. pneumoniae* y una *E. coli*); ninguno de estos pacientes persistió colonizado al mes de iniciado el tratamiento con meropenem. En la figura 2 se presenta el algoritmo de los pacientes. Encontramos tres cepas de *K. pneumoniae* con resistencia intermedia al meropenem luego de haber recibido este antibiótico por, al menos, siete días.

## Discusión

Las BLEE son enzimas hidrolíticas que le confieren a las bacterias resistencia a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam<sup>(4-6)</sup>; las cefamicinas (cefoxitina y cefotetan) y los carbapenems no se

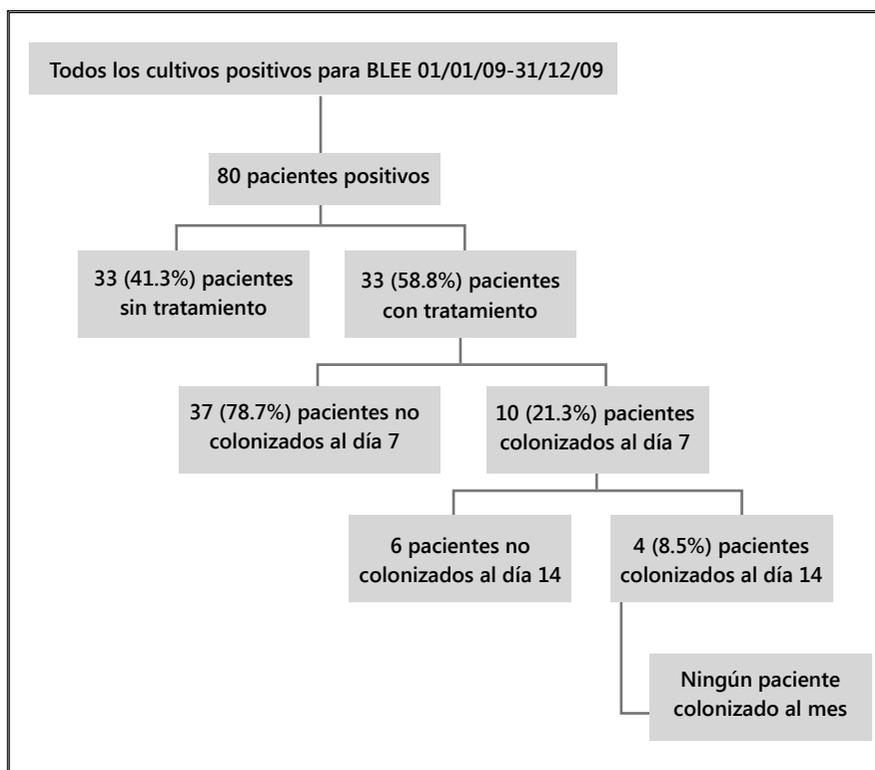


Figura 2. Algoritmo de pacientes

ven afectados por estas enzimas <sup>(2,4,5,7,8)</sup>. Las BLEE están asociadas a plásmidos que favorecen su diseminación y producen resistencia cruzada a cloramfenicol, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos y fluoroquinolonas <sup>(5,6,9-12)</sup>. Comúnmente, son producidas por *Klebsiella* spp. y *E. coli* <sup>(2,6)</sup>, los gérmenes más estudiados. Por esta razón, se investigó la persistencia de colonización en los casos de infecciones por estos dos gérmenes. De los 10 pacientes en los que se demostró colonización por enterobacterias productoras de BLEE en el tracto digestivo, sólo dos tenían el aislamiento inicial en esta misma localización, lo que ratifica el concepto de colonización y selección de la flora gastrointestinal en los pacientes críticamente enfermos asociados a infecciones sistémicas por el mismo tipo de germen.

El aislamiento de bacterias productoras de BLEE no es infrecuente. Según las estadísticas del 2001 <sup>(6)</sup>, América Latina ocupa el primer lugar, con 45 % de las cepas de *K. pneumoniae*. Para el caso de *E. coli*, la prevalencia de producción de BLEE en

América Latina es de 8,5 % <sup>(2,6)</sup>. En Colombia hay datos que reportan 43 % de casos positivos para BLEE en las bacterias hospitalarias <sup>(8)</sup>, para el caso específico de *E. coli*, 10 % son productoras de BLEE y para *K. pneumoniae*, lo son el 36,6 % <sup>(11)</sup>. Durante el periodo de observación del estudio, en nuestro hospital, 5,9 % de las cepas de *E. coli* y 29 % de las de *K. pneumoniae* fueron productoras de BLEE.

Tradicionalmente, se consideran factores de riesgo para la infección por cepas productoras de BLEE, el uso previo de antibióticos (especialmente, cefalosporinas de tercera generación), accesos venosos centrales, estancia prolongada y, particularmente, estancia prolongada en unidades de cuidados intensivos <sup>(6,7,13)</sup>. Todo lo anterior es concordante con los factores presentes en la mayoría de los 80 aislamientos de este estudio.

No está claro en la literatura científica disponible si los pacientes que sufren infecciones por gérmenes <sup>(9,13)</sup> productores de BLEE persisten colonizados y se comportan como contaminantes

para el personal médico y para los hospitales <sup>(2)</sup>; no obstante, tradicionalmente se recomiendan medidas de aislamiento por periodos que van desde una semana hasta tres meses <sup>(9)</sup>. Teniendo en cuenta que los principales gérmenes que producen estas enzimas son las enterobacterias que, normalmente, colonizan el tracto digestivo, se investigó la excreción en heces y la colonización persistente en esta localización. Los resultados muestran que, si bien esta colonización se presenta en un porcentaje importante de los casos, no se prolongó más allá de los 14 días después de iniciado un tratamiento adecuado.

El tratamiento de infecciones por bacterias productoras de BLEE puede hacerse con carbapenems, aunque se ha demostrado resistencia cruzada en 0,5 % de los casos <sup>(6,14)</sup> y el uso de estos antibióticos se ha relacionado con aparición de cepas resistentes en 14,4 % <sup>(3,5,8)</sup>. De forma interesante, en tres pacientes se encontraron gérmenes resistentes *in vitro* a carbapenem, aunque sólo uno de los dos aislamientos pudo ser comprobado.

En conclusión, se encontró colonización del tracto digestivo por gérmenes productores de BLEE en 21,3 % de los pacientes luego de siete días de iniciar el manejo específico con meropenem; en 8,5 % de los casos la colonización persistió a los 14 días de iniciado el carbapenem, pero había desaparecido al mes. Estos datos indican que el tracto digestivo de los niños se comporta como un reservorio transitorio de este tipo de gérmenes y puede ser el foco de infección para el personal y los demás pacientes durante este periodo crítico. La tasa de erradicación de la colonización del tracto digestivo por gérmenes productores de BLEE, por el meropenem al mes de tratamiento, fue de 100 %.

## Financiación

El trabajo fue financiado por la Fundación HOMI – Hospital de la Misericordia y por la Universidad Nacional de Colombia

## Declaración de conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

## Referencias

1. Ipachue C, Daza C. Infecciones nosocomiales por bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de espectro extendido: asociación de dos peligrosos enemigos. *Enf Infect y Micro*. 2002;22:192-9.
2. Jacoby G, Muñoz LS. The new b-lactamases. *N Eng J Med*. 2005;352:380-91.
3. Martínez P, Mercado M, Mattar S. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* productores de metalo b-lactamasas en el principal hospital de Córdoba. *Infectio*. 2005;9:6-15.
4. Abarca G, Herrera M. Betalactamasas: su importancia y detección de laboratorio. *Rev Med Hos Nac Niños*. 2001;36:166-9.
5. Samaha J, Araj G. Recent developments in b-lactamases and extended spectrum b-lactamases. *Br Med J*. 2003;327:1209-13.
6. Winocur PL, Cantor R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum b-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis*. 2001;32(Suppl.2):94-103.
7. Puerta H, Cantillo C, Consuegra C, Coronel W, Alvis N, Mattar S. Capacidad de los laboratorios de microbiología clínica de Cartagena para detectar microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido. *Infectio*. 2005;9:123-30.
8. Martínez P, Mercado M, Mattar S. Determinación de b-lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del Hospital San Jerónimo, Montería. *Col Med*. 2003;34:196-2005.
9. Poirel L, van de Loo M, Mammari H, Nordmann P. Association of plasmid-mediated quinolone resistance with extended-spectrum b-lactamases VEB-1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3091-4.
10. Ramphal R, Ambrose P. Extended-spectrum b-lactamases and clinical outcomes: Current data. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl.4):164-72.
11. Martínez P, Espinal P, Bustos A, Mattar S. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de b-lactamasas de espectro extendido en el Hospital San Jerónimo de Montería. *MedU-NAB*. 2005;8:15-22.
12. Daoub Z, Hakime N. Prevalence and susceptibility patterns of extended-spectrum b-lactamases producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a general university hospital in Beirut, Lebanon. *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16:233-8.
13. Owens R, Rice L. Hospital based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl.4):173-81.
14. Pfaller M, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum b-lactamases. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl.4):153-63.